

Микроэкстракционное концентрирование антибактериальных и нестероидных противовоспалительных лекарственных веществ из жидких и твердых проб

А. С. Почивалов, к. х. н.^{1, 2}, С. Ю. Гармонов, д. х. н.³,
А. В. Булатов, д. х. н.¹

УДК 543.054, 543.5, 543.544,
543.422, 543.068.2

Предложен комплекс способов для определения лекарственных веществ в биологических жидкостях и подходов для экспрессного контроля качества лекарственных средств. Особое внимание уделено разработке методов пробоподготовки, позволяющих повысить производительность фармацевтического анализа, а также снизить трудозатраты, сократить расход проб, реагентов и образующихся отходов. Продемонстрированы аналитические возможности микроэкстракционных методов при анализе лекарственных средств и биомедицинских объектов. Показано, что экстрагенты с «переключаемой гидрофильностью» и супрамолекулярные растворители обеспечивают высокие степени извлечения антибактериальных лекарственных веществ из проб сложного состава. Также в работе представлены способы автоматизации процессов микроэкстракционного выделения на принципах проточных методов.

Ключевые слова: микроэкстракция, фармацевтический анализ, автоматизация химического анализа, высокоэффективная жидкостная хроматография, фотометрия, фторхинолоны, тетрациклины, сульфаниламиды, диклофенак натрия

Введение

Антибактериальные и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (ЛС) находят обширное применение при фармакотерапии широкого круга заболеваний человека и животных. Поэтому, с одной стороны, актуальным направлением является

разработка новых методов контроля качества ЛС с целью обеспечения эффективности и безопасности выпускаемой продукции. С другой стороны, существуют проблемы определения ЛС в более сложных матрицах (биологические жидкости, органы и ткани животного происхождения). При этом актуальность определения ЛС в биологических жидкостях также обусловлена требованиями персонализированной медицины, где, кроме традиционного подхода к лечению пациента, требуется учитывать индивидуальные особенности его организма при фармакотерапии, что в свою очередь требует контроля содержания лекарственных веществ (ЛВ) или продуктов их метаболизма в биологических жидкостях. В этом

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

² a.pochivalov@spbu.ru.

³ Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия.

направлении особый интерес представляют неинвазивные методы определения ЛВ в слюне и моче.

Как правило, сложный и многокомпонентный состав перечисленных выше объектов и зачастую низкие концентрации целевых аналитов требуют включения в общую схему анализа стадий их выделения и концентрирования. Для выделения ЛВ из различных матриц активно применяются методы жидкостной и твердофазной микроэкстракции, позволяющие упростить процедуру пробоподготовки, обеспечивая ее высокую производительность при минимальных расходах реагентов и проб. Кроме того, повысить экспрессность и воспроизводимость фармацевтического анализа и снизить его трудозатраты можно путем автоматизации процедур пробоподготовки на принципах проточных методов, которые в случае ряда антибактериальных и нестероидных противовоспалительных ЛС имеют ограниченное применение на практике.

Обсуждение результатов исследования

Хроматографическое определение ЛВ с микроэкстракционным выделением в экстрагенты с «переключаемой гидрофильностью»

Микроэкстракционное выделение фторхинолонов. Эффективным методом разделения и концентрирования является микроэкстракция в экстрагенты с «переключаемой гидрофильностью», которые способны переходить из гидрофильной (ионной) формы в гидрофобную (молекулярную) при изменении pH раствора пробы. *In situ* образование диспергированной фазы экстрагента из гомогенного раствора пробы обеспечивает высокую скорость массопереноса аналитов и может быть автоматизировано на принципах

проточных методов. В качестве таких экстрагентов предложено использование аминов и высших карбоновых кислот, проявляющих кислотно-основные свойства [1]. Необходимо отметить, что фторхинолоны в слабокислой среде находятся в молекулярных или цвиттер-ионных формах, способных к экстракции. Поэтому для экстракции фторхинолонов в качестве экстрагентов были изучены слабые высшие карбоновые кислоты: 2,2-диметилпропановая (pKa = 5,05 [2]), гексановая (pKa = 4,88 [2]) и нонановая (pKa = 4,96 [2]) кислоты.

Установлено, что офлоксацин наилучшим образом извлекается в гексановую кислоту (степень извлечения ((80±3)%). Природа минеральной кислоты, необходимой для перевода гидрофильной формы экстрагента в гидрофобную, оказывает существенное влияние на экстракционный процесс. В ряду Гофмейстера ($SO_4^{2-} > H_2PO_4^- > Cl^-$) сульфат-ионы имеют наибольшую энергию гидратации и, как следствие, проявляют максимальное высаливающее действие при экстракции офлоксацина. Кислотность водной фазы оказывает влияние на объем выделяемой фазы экстрагента и степень выделения аналита. При повышении pH до 6 извлечение офлоксацина протекает эффективнее из-за уменьшения доли его катионной формы. При pH > 6 наблюдается снижение аналитического сигнала, так как образуются анионные формы. В щелочной среде происходит ионизация экстрагента.

Для автоматизированного определения офлоксацина в гомогенных растворах (лекарственные препараты, моча) разработана гидравлическая схема, предполагающая коммутацию двух кранов-переключателей, шприцевого и перистальтического насосов, смесительной спирали и камеры (рис. 1). В камеру последовательно подавали гомогенный раствор, полученный при смешении в спирали

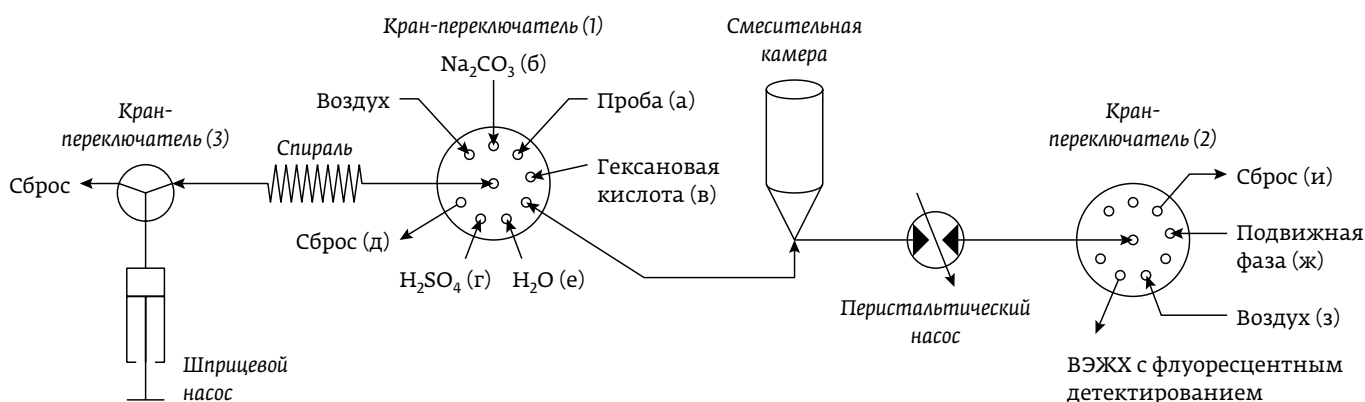


Рис. 1. Гидравлическая схема для автоматизированного определения офлоксацина в гомогенных растворах

пробы (а), раствора карбоната натрия (б) и гексановой кислоты (в), и затем – раствор серной кислоты (г). Уменьшение pH до 6 обеспечивало переход гидрофильной формы экстрагента в гидрофобную и, как следствие, образование диспергированной фазы экстрагента и массоперенос в нее аналита. Для быстрого разрушения эмульсии реализовано перемешивание фаз пузырьками углекислого газа, образующимися в результате химической реакции. После сброса водной фазы (д) экстракт разбавляли подвижной фазой (ж) и направляли в систему высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим детектированием (ВЭЖХ-ФЛ) [3]. Разработанный в данном исследовании способ позволяет автоматизировать стадию пробоподготовки и экспрессно проводить экстракционный процесс, используя небольшие объемы экстрагентов. Предложенный способ нашел применение для анализа проб мочи и глазных капель, при этом правильность полученных результатов подтверждена независимым (флуориметрическим) методом.

Для ВЭЖХ-ФЛ определения офлоксацина, норфлоксацина, ломефлоксацина и флероксацина в суспендированных пробах (лекарственные препараты, ткани животного происхождения) разработан способ их микроэкстракционного выделения на мембранах, импрегнированных экстрагентами с «переключаемой гидрофильностью» [4]. В этом случае в порах гидрофобной полимерной мембраны удерживается экстрагент, а мембрана минимизирует контакт между экстрагентом и твердофазными компонентами суспензии. Кроме того, кислотные свойства карбоновой кислоты позволяют проводить быстрое элюирование аналитов за счет ионизации экстрагента в щелочной среде.

Для извлечения аналитов исследовали два типа мембран на основе сополимера тетрафторэтилена и винилиденфторида (марка МФФК-0,25, ЗАО НТЦ «Владипор», г. Владимир, Россия) и полипропилена (марка МНПП-0,20, ЗАО НТЦ «Владипор», г. Владимир, Россия). Мембрана марки МФФК-0,25 обеспечивала наиболее эффективное извлечение всех аналитов. В целом экстрагирующая способность возрастала с увеличением длины углеводородного радикала карбоновой кислоты, что связано с уменьшением растворимости экстрагента в водной фазе и его более прочным удерживанием на мембране. В качестве наиболее подходящего экстрагента выбрана нанановая кислота, обеспечивающая полноту массопереноса.

Кислотность водной фазы двойственно влияет на распределение аналитов между двумя фазами. С одной стороны, фторхинолоны извлекаются

в молекулярной форме в слабокислой среде. С другой стороны, ионизация экстрагента подавляется в сильноокислых средах ($pH < pK_a$). При $pH = 5$ наблюдалась максимальная экстракция фторхинолонов (степень извлечения более 80%) при перемешивании пробы в течение 30 мин.

Разработанный способ по сравнению с аналогами не требует проведения многостадийной пробоподготовки, центрифугирования и позволяет использовать рекордно низкие объемы экстрагента порядка 5 мкл. Апробация предложенного способа была проведена путем анализа мышечной ткани курицы и креветки, а также лекарственных препаратов. Правильность получаемых результатов подтверждали методом «введено-найдено».

Микроэкстракционное выделение тетрациклинов.

При реализации микроэкстракции на импрегнированных мембранах выявлено, что процесс массопереноса является кинетически замедленным (время экстракции фторхинолонов – 30 мин). Для преодоления кинетических ограничений предложен новый подход, предполагающий *in situ* образование дисперсной фазы экстрагента с ее одновременным выделением на вращающемся пористом диске. Образование тонкодисперсной гидрофильной эмульсии способствует ускоренному массопереносу аналитов в органическую фазу. Новый метод использован для определения тетрациклина, окситетрациклина и хлортетрациклина в твердофазных лекарственных препаратах и моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с фотометрическим детектированием (ВЭЖХ-УФ) [5].

Топология диска включала две гидрофобные мембраны в форме диска, между которыми размещалась пленка Parafilm M (Bemis Company, Inc., США) и проволока. Мембраны склеивались с пленкой при нагревании, что обеспечивало устойчивость диска к повреждениям при его вращении в пробе с помощью магнитной мешалки.

Наиболее подходящим экстрагентом для извлечения тетрациклинов является гексановая кислота, что можно объяснить формированием стабильной эмульсии и низкой растворимостью экстрагента в водной фазе. Удовлетворительные степени извлечения (от 78 до 95%) достигнуты при концентрации гексаноата натрия 0,3 моль/л, времени экстракции 5 мин и $pH = 5$. При этом для полного элюирования аналитов необходимо вращение диска в метаноле в течение 5 мин.

Одно из главных преимуществ разработанного способа – экспрессность пробоподготовки, длительность которой не превышает 10 мин. Кроме того, по

сравнению с твердофазной экстракцией предложенный способ не требует больших объемов органических растворителей для элюирования. К недостаткам представленного подхода относится необходимость предварительного изготовления одноразовых дисков. Результаты, полученные при анализе твердофазных лекарственных препаратов и мочи по валидируемой и независимой методикам, были сравнены с помощью F- и t-тестов и статистически значимо не различались, что подтверждало правильность полученных результатов.

Микроэкстракционное выделение сульфаниламидов. Поиск новых эффективных и доступных экстрагентов остается важной задачей в области методов разделения и концентрирования. В работе впервые изучена и обоснована возможность применения ди-(2-этилгексил)-фосфорной кислоты в качестве экстрагента с «переключаемой гидрофильностью».

Установлено, что ди-(2-этилгексил)-фосфорная кислота способна сольбилизоваться в щелочных средах и образовывать собственную фазу при подкислении. Кроме того, разделение фаз в экстракционной системе происходит относительно быстро и самопроизвольно. Эти особенности позволили реализовать микроэкстракционный процесс непосредственно в камере шприцевого насоса, где перемешивание фаз пузырьками газа невыполнимо. Для ВЭЖХ-УФ определения сульфаниламидов в моче и лекарственных препаратах разработана гидравлическая схема, предполагающая коммутацию шприцевого насоса с восьмиканальным краном-переключателем (рис. 2).

В камеру насоса последовательно отбирали щелочной раствор пробы и экстрагент для образования гомогенного раствора. Для конверсии экстрагента в гидрофобную форму и выделения органической фазы в камеру подавали раствор минеральной кислоты. Водную фазу сбрасывали, а экстракт направляли в систему ВЭЖХ-УФ [6].

Показано, что ди-(2-этилгексил)-фосфорная кислота обеспечивает наибольшие степени извлечения сульфаметоксазола ((83 ± 3)%) и сульфаметазина ((62 ± 3)%) по сравнению с известными экстрагентами. В ходе оптимизации условий выбраны объемы пробы и экстрагента 175 мкл и 3 мл соответственно. При этом обеспечивались наибольшие коэффициенты концентрирования аналитов, которые равны 7,8 ± 0,4 и 3,40 ± 0,20 для сульфаметоксазола и сульфаметазина соответственно. Выявлено, что наиболее высокие степени извлечения аналитов достигаются при pH = 2,50 ± 0,10 при добавлении эквимолярного количества серной кислоты по отношению к гидроксиду натрия, введенному в пробу.

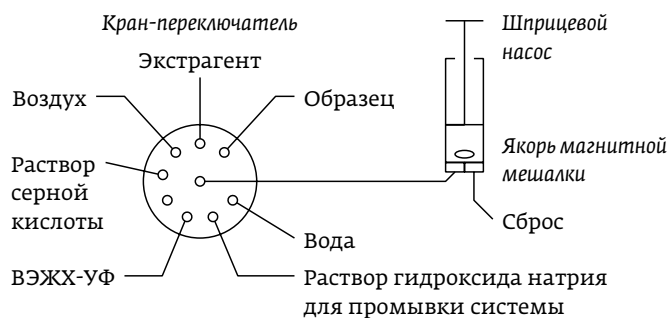


Рис. 2. Гидравлическая схема для автоматизированного определения сульфаниламидов в гомогенных растворах

Разработанный подход нашел применение для оценки фенотипа ацетилирования путем определения сульфаметоксазола в пробах мочи. Предложенный способ позволяет надежно различить быстрые и медленные ацетиляторы. Преимуществом разработанного способа является возможность проводить пробоподготовку экспрессно и в автоматизированном режиме. Также, достигнуты более низкие пределы обнаружения по сравнению с существующими методиками анализа.

Хроматографическое определение ЛВ с микроэкстракционным выделением в супрамолекулярные растворители

Супрамолекулярные растворители и их свойства. Применение поверхностно-активных веществ – один из способов замены токсичных органических растворителей в химическом анализе. В этой связи к перспективным относят супрамолекулярные растворители, которые образуются в результате двух процессов: агрегации амфифилов при превышении критической концентрации мицеллообразования и коацервации. В ходе коацервации происходит укрупнение супрамолекулярных агрегатов, что приводит к фазовому разделению и выделению фазы супрамолекулярного растворителя. Для методов разделения и концентрирования важным становится тот факт, что супрамолекулярные растворители наноструктурированы и состоят из супрамолекулярных агрегатов, способных экстрагировать и концентрировать целевые аналиты из различных сложных по составу объектов за счет наличия областей разной полярности и определенных функциональных групп, обеспечивающих разнообразные взаимодействия с аналитами (электростатические, ван-дер-ваальсовы, π-π, π-катионные, образование водородных связей) [7]. При этом супрамолекулярные растворители, по существу, являются дизайнерскими, так как их свойства можно

легко варьировать путем выбора амфифила, дисперсионной среды, агента коацервации и соотношения между компонентами экстракционной системы. Это позволяет создавать супрамолекулярные системы, которые наилучшим образом подходят для конкретной аналитической задачи. В аналитической практике супрамолекулярные растворители на основе неионогенных, анионных и катионных поверхностно-активных веществ, образованные в различных условиях, широко используются для выделения полярных и неполярных аналитов из пищевых продуктов, биомедицинских объектов и объектов окружающей среды. Новыми классами амфифилов в мицелярной экстракции представляются высшие первичные амины и соли фосфорорганических кислот.

Микроэкстракционное выделение тетрациклина.

Высшие первичные амины (как правило, начиная с *n*-гексилamina и заканчивая *n*-дециламином) способны образовывать изотропные растворы при смешении с водой благодаря образованию гидратов амина и их диссоциации. В результате в системе образуются положительно заряженные амфифилы, которые при достижении критической концентрации мицеллообразования способны к спонтанной самоассоциации с образованием организованных ансамблей молекул, например мицелл.

Изначально для разделения фаз и выделения фазы растворителя исследовали возможность введения растворов электролитов (солей), так как коацервация в таком случае может быть вызвана высаливающим эффектом. В ряду аминов были изучены *n*-октиламин, *n*-нониламмин, *n*-дециламмин, а среди солей – гидрофосфат, хлорид, карбонат и сульфат натрия. Степень извлечения тетрациклина

уменьшалась с увеличением длины углеводородной цепи в молекуле амина, что связано с увеличением гидрофобности выделившейся фазы, в которую плохо извлекается амфотерный тетрациклин. Таким образом, для извлечения тетрациклина выбран *n*-октиламин, обеспечивающий степень извлечения тетрациклина выше 90%. При добавлении дигидрофосфата натрия наблюдалось образование твердой фазы, что связано с образованием осадка дигидрофосфата амина, тогда как максимальная площадь хроматографического пика (анализ методом ВЭЖХ-УФ) наблюдалась при использовании хлорида натрия.

Для увеличения производительности и точности анализа стадия микроэкстракции с применением первичных аминов была автоматизирована на принципах циклического инъекционного анализа (рис. 3). В этом случае в экстракционную камеру последовательно отбирали раствор пробы (1 мл) и амин (50 мкл). Перемешивание экстракционной смеси осуществляли потоком воздуха, подаваемого в экстракционную камеру с помощью перистальтического насоса. Для разделения фаз подавали раствор вещества, вызывающего *in situ* выделение фазы растворителя (хлорида натрия), в которую извлекалось целевое ЛВ. Далее нижняя водная фаза направлялась на сброс, а фазу растворителя анализировали методом ВЭЖХ-УФ [8]. Разработанный автоматизированный способ использован для определения тетрациклина в пробах мочи. Правильность результатов анализа мочи подтвердили методом «введено-найдено». В разработанном способе быстрое наступление межфазного равновесия позволило провести автоматизацию стадии пробоподготовки и исключить необходимость применения центрифугирования.

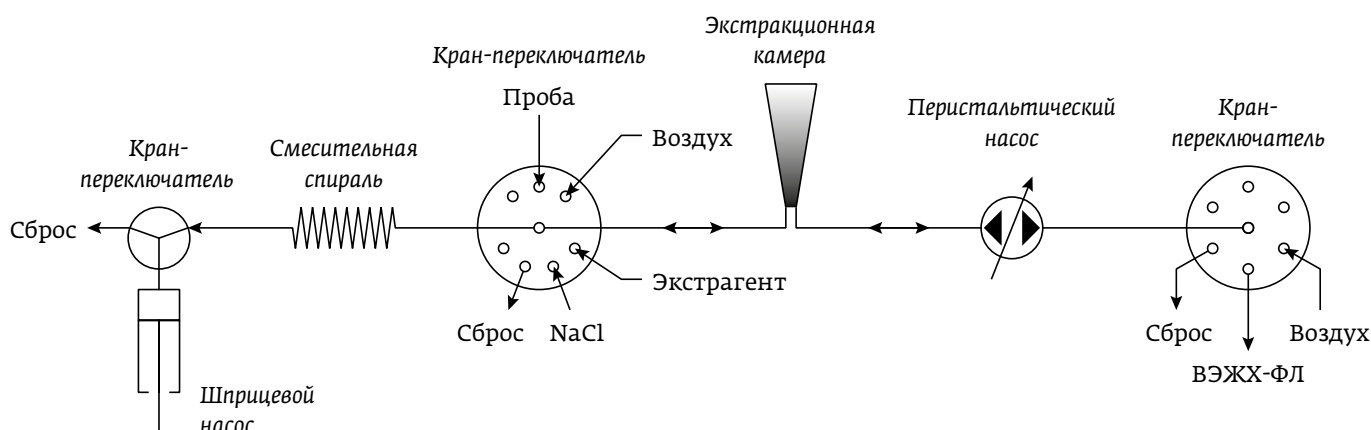


Рис. 3. Гидравлическая схема для автоматизированного определения тетрациклина в гомогенных растворах

Микроэкстракционное выделение сульфаниламидов. Для инициирования фазового разделения в растворах первичных аминов предложено использовать тимол – природный монотерпеноидный фенол, который ионизируется в щелочной среде, существует в анионной форме в изотропном растворе амина и может электростатически взаимодействовать с положительно заряженными амфифилами. Предложенный подход применен для выделения антибиотиков сульфаниламидового ряда (сульфапиридина, сульфаметазина и сульфаметоксазола) из проб сыворотки и плазмы крови [9]. К пробе добавляли первичный амин, смесь встряхивали и наблюдали образование изотропного раствора амина. Затем к смеси добавляли навеску тимола и перемешивали до полного его растворения, наблюдая постепенное выделение экстракта. Установлено, что эффективность экстракции сульфаниламидов возрастала с увеличением длины углеводородной цепи амина, что связано с доминирующей ролью гидрофобных взаимодействий при извлечении ЛВ. Максимальная степень извлечения сульфаниламидов была достигнута при использовании н-дециламина. В оптимальных условиях (объем пробы – 1 мл, объем н-дециламина – 100 мкл, масса тимола – 15 мг) степень извлечения для сульфапиридина составила $(77 \pm 3)\%$, сульфаметазина – $(71 \pm 4)\%$ и сульфаметоксазола – $(70 \pm 2)\%$.

Для подтверждения правильности результатов анализа биологических жидкостей использовали метод «введено-найдено». Преимуществом предложенного способа является высокая экспрессность (стадия микроэкстракционного выделения ЛВ составляет всего 5 мин) и низкий расход реагентов при высокой степени извлечения аналитов.

Микроэкстракционное выделение меропенема.

Для устранения загрязнения экстракта электролитами и агентами для коацервации предложен способ разделения фаз, основанный на введении в раствор амина полярного растворителя. Применение полярного растворителя для разделения фаз в микроэкстракционном процессе привлекательно в том числе и с точки зрения одновременного осаждения белков, содержащихся в биологических жидкостях. Полярные растворители хорошо сольватируются водой и в результате их введения в изотропный раствор амина наблюдается *in situ* выделение фазы супрамолекулярного растворителя. Предложенный способ использован для определения карбапенемового антибиотика меропенема в биологических жидкостях (сыворотка и плазма крови) [10]. Все амины показали высокую степень извлечения меропенема, возрастающую с увеличением углеродной цепи

амина. Однако для н-нониламина и н-дециламина объем выделившейся мицеллярной фазы был значительно больше, чем для н-октиламина, что понижало коэффициент концентрирования. В качестве наиболее подходящего амфифила выбран н-октиламин, обеспечивающий наибольшую степень извлечения меропенема – $(78 \pm 2)\%$.

Для оценки влияния природы агента коацервации на аналитический сигнал выбраны следующие наиболее часто используемые полярные растворители: метанол, изопропанол, этанол и ацетонитрил. Наибольший аналитический сигнал и наименьшее значение среднеквадратического отклонения достигнуты при использовании ацетонитрила. В оптимальных условиях (объем пробы – 1 мл, объем н-октиламина – 50 мкл, объем ацетонитрила – 200 мкл) степень извлечения меропенема составила $(97 \pm 3)\%$.

Предложенный способ исключает дополнительные стадии осаждения белков матрицы пробы, что является его достоинством. Ацетонитрил одновременно выполняет функцию как осадителя белков плазмы и сыворотки крови, так и агента, вызывающего выделение фазы супрамолекулярного растворителя, что исключает необходимость использования дополнительных веществ для разделения фаз.

Микроэкстракционное выделение фторхинолонов.

Известно, что анионная форма ди-(2-этилгексил)-фосфорной кислоты проявляет свойства анионного поверхностно-активного вещества. Предложено проводить получение изотропного раствора путем введения в пробу биологической жидкости ди-(2-этилгексил)-фосфорной кислоты и водного раствора аммиака с образованием ди-(2-этилгексил)-фосфата аммония. При этом самоорганизация амфифильного соединения приводит к образованию супрамолекулярных агрегатов. Далее в полученный изотропный раствор вводится раствор электролита (неорганической соли), в результате чего инициируется фазовое разделение с концентрированием аналитов (фторхинолонов) в фазу супрамолекулярного растворителя для последующего анализа методом ВЭЖХ-ФЛ. Предложенный способ прост в исполнении и позволяет сконцентрировать аналиты в 20–30 раз.

Проточное экстракционно-фотометрическое определение диклофенака в лекарственных препаратах и слюне

В работе впервые предложено регистрировать оптическую плотность экстракта нестабильного дериватива после фазового разделения с помощью

оптоволоконного зонда. Конструкция зонда позволила свободно перемещать его внутри смесительной камеры системы циклического инъекционного анализа.

Разработана гидравлическая схема для экстракционно-фотометрического определения диклофенака в лекарственных препаратах и слюне (рис. 4). Для дозирования растворов и растворителей шприцевой насос коммутировали с удерживающей спиралью и краном-переключателем, подсоединенным к смесительной камере. Камера предназначалась для дериватизации аналита и образования фазы экстрагента, разделения фаз и регистрации оптической плотности с помощью зонда, установленного на уровне органической фазы [11].

Для дериватизации выбрана реакция окисления диклофенака в щелочной среде в присутствии гексацианоферрата(III) калия. Оптимальные концентрации растворов гидроксида натрия и гексацианоферрата(III) калия составили 7 и 0,05 моль/л соответственно. Максимальная оптическая плотность достигалась в течение 2 мин, после чего происходило постепенное разрушение дериватива, что нивелировалось благодаря быстрому отклику зонда.

Извлечение дериватива проводили методом микроэкстракции из гомогенного раствора. Установлено, что концентрация гидроксида натрия, выбранная для дериватизации, является достаточной для образования фазы ацетонитрила при его смешивании с пробой в соотношении 1:1 за счет увеличения ионной силы раствора. Разделение фаз происходило в течение 20 с, после чего измеряли оптическую плотность экстракта зондом.

Разработанный способ по сравнению со стационарными методиками определения диклофенака

в биологических жидкостях позволяет автоматизировать стадию пробоподготовки и дериватизацию, повысить экспрессность и существенно снизить требуемые объемы органических растворителей.

Заключение

Предложенные способы реализации микроэкстракционного выделения и концентрирования, в том числе в автоматизированных системах, показали высокую эффективность и экспрессность при проведении пробоподготовки. Несмотря на то, что возможности разработанных способов показаны на примерах выделения конкретных аналитов или их групп, каждый из них может найти применение в фармацевтическом анализе для определения широкого круга ЛВ в сложных по составу объектах. Необходимо отметить, что предложенные экстрагенты с «переключаемой гидрофильностью» и супрамолекулярные растворители обладают высокой экстрагирующей способностью по отношению ко всем рассмотренным классам антибактериальных агентов и их область применения не ограничивается выбранными для иллюстрации аналитами.

Результаты работы отмечены молодежной премией Научного совета Российской академии наук по аналитической химии 2022 года за разработку и применение микроэкстракционного концентрирования в фармацевтическом анализе для определения антибактериальных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-73-01266, <https://rscf.ru/project/23-73-01266/>.

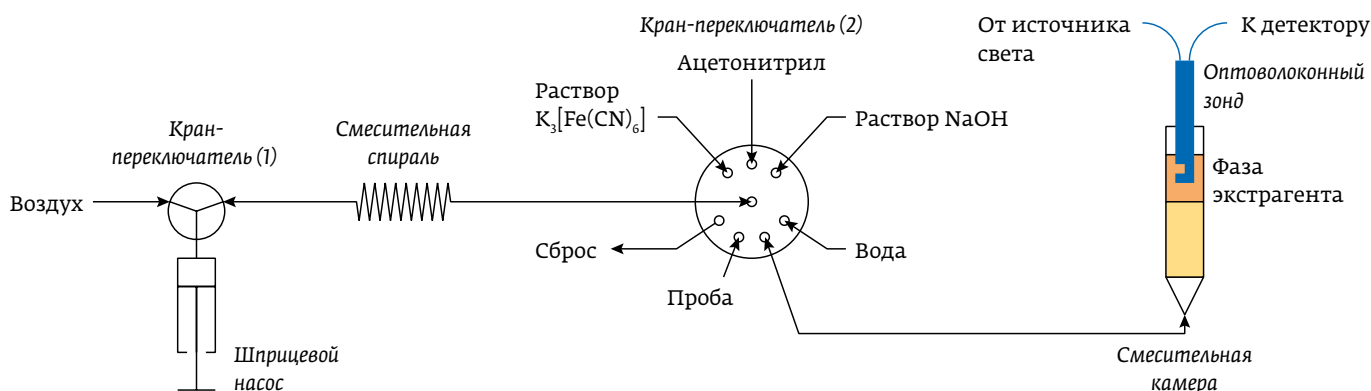


Рис. 4. Гидравлическая схема для экстракционно-фотометрического определения диклофенака в лекарственных препаратах и слюне

Литература / References

1. Alshana U., Hassan M., Al-Nidawi M., Yilmaz E., Soylak M. Switchable-hydrophilicity solvent liquid-liquid microextraction. *Trends Anal. Chem.* 2020. 131: 116025.
2. Haynes W. M., David R. L., Bruno T. J. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 97-th ed. Boca Raton: CRC Press, 2017. 2643 p.
3. Vakh C., Pochivalov A., Andruch V., Moskvina L., Bulatov A. A fully automated effervescence-assisted switchable solvent-based liquid phase microextraction procedure: Liquid chromatographic determination of ofloxacin in human urine samples. *Anal. Chim. Acta.* 2016. 907: 54-59.
4. Pochivalov A., Timofeeva I., Vakh C., Bulatov A. Switchable hydrophilicity solvent membrane-based microextraction: HPLC-FLD determination of fluoroquinolones in shrimps. *Anal. Chim. Acta.* 2017. 976: 35-44.
5. Lebedinets S., Vakh C., Cherkashina K., Pochivalov A., Moskvina L., Bulatov A. Stir membrane liquid phase microextraction of tetracyclines using switchable hydrophilicity solvents followed by high-performance liquid chromatography. *J. Chrom. A.* 2020. 1615: 460743.
6. Pochivalov A., Vakh C., Garmonov S., Moskvina L., Bulatov A. An automated in-syringe switchable hydrophilicity solvent-based microextraction. *Talanta.* 2020. 209: 120587.
7. Rubio S. Twenty years of supramolecular solvents in sample preparation for chromatography: achievements and challenges ahead. *Anal. Bioanal. Chem.* 2020. 412: 6037-6058.
8. Cherkashina K., Vakh C., Lebedinets S., Pochivalov A., Moskvina L., Lezov A., Bulatov A. An automated salting-out assisted liquid-liquid microextraction approach using 1-octylamine: On-line separation of tetracycline in urine samples followed by HPLC-UV determination. *Talanta.* 2018. 184: 122-127.
9. Bogdanova P., Pochivalov A., Vakh C., Bulatov A. Supramolecular solvents formation in aqueous solutions containing primary amine and monoterpene compound: Liquid phase microextraction of sulfonamides. *Talanta.* 2020. 216: 120992.
10. Cherkashina K., Lebedinets S., Pochivalov A., Lezov A., Vakh C., Bulatov A. Polar solvent-assisted homogeneous liquid-liquid microextraction: a novel approach for sample pretreatment. *Anal. Chim. Acta.* 2019. 1074: 117-122.
11. Pochivalov A., Vakh C., Andruch V., Moskvina L., Bulatov A. Automated alkaline-induced salting-out homogeneous liquid-liquid extraction coupled with in-line organic-phase detection by an optical probe for the determination of diclofenac. *Talanta.* 2017. 169: 156-162.

Статья поступила в редакцию 21.11.2023

Принята к публикации 31.01.2024

Авторы / Authors

Почивалов Алексей Сергеевич, к. х. н., ассистент кафедры аналитической химии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург. Область научных интересов: микроэкстракционные методы, растворители с «переключаемой гидрофильностью», глубокие эвтектические растворители, супрамолекулярные системы в экстракционных процессах; хроматографический анализ пищевых продуктов и биологических жидкостей.
Pochivalov Alexey Sergeevich, Ph.D., Assistant at the Department of Analytical Chemistry of St. Petersburg State University, St. Petersburg. Research interests: microextraction methods, solvents with switchable hydrophilicity, deep eutectic solvents, supramolecular systems in extraction processes; chromatographic analysis of food and biological fluids.
a.pochivalov@spbu.ru
ORCID 0000-0002-5791-102X

Гармонов Сергей Юрьевич, д. х. н., профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», Казань. Область научных интересов: аналитическая, фармацевтическая и токсикологическая химия.
Garmonov Sergey Yuryevich, Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Analytical Chemistry, Certification and Quality Management, Kazan National Research Technological University, Kazan. Research interests: analytical, pharmaceutical and toxicological chemistry.
GarmonovSYu@corp.knrtu.ru

Булатов Андрей Васильевич, д. х. н., профессор кафедры аналитической химии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург. Область научных интересов: проточные методы анализа, анализ нефти и нефтепродуктов, тест-методы, разработка и аттестация государственных стандартных образцов.
Bulatov Andrey Vasilyevich, Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Analytical Chemistry at St. Petersburg State University, St. Petersburg. Research interests: flow methods of analysis, analysis of oil and petroleum products, test methods, development and certification of state standard samples.
bulatov_andrey@mail.ru
ORCID 0000-0002-0526-1424

Конфликт интересов / Conflict of Interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.



ИЗДАТЕЛЬСТВО «ТЕХНОСФЕРА» ПРЕДСТАВЛЯЕТ КНИГУ:



Юрген Бёккер СПЕКТРОСКОПИЯ

Москва: ТЕХНОСФЕРА, 2021. - 528 с., ISBN 978-5-94836-220-5
Цена 760 руб.

Спектроскопия как средство описания атомов, ионов и молекул с помощью типовых длин волн, измеряемых при возбуждении, принадлежит сегодня к важнейшим и самым распространенным методам инструментальной аналитики. Специальные измерительные устройства, в том числе абсорбционные и эмиссионные спектрометры, обеспечивают точное определение количественного и качественного состава газообразных, жидких и твердых веществ.

В книге дается обзор разных методов атомной и молекулярной спектроскопии и рассматриваются многие аналитические проблемы, решаемые в лабораториях промышленных предприятий, в естественнонаучных и технических учреждениях, а также проблемы изучения и защиты объектов окружающей среды. В книге представлена широкая гамма существующих методов исследования, а также перечень приборов с руководством по их применению.

КАК ЗАКАЗАТЬ НАШИ КНИГИ? 125319, Москва, а/я 91; тел.: +7 495 234-0110; факс: +7 495 956-3346; e-mail: knigi@technosphere.ru; sales@technosphere.ru