

УДК 615.91

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.22

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛОБАЗАМА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В МОЧЕ ПРИ СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОМ И ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ****© Волкова А.А.<sup>1</sup>, Калёкин Р.А.<sup>1,2</sup>, Орлова А.М.<sup>1</sup>, Москалева Н.Е.<sup>1,3</sup>, Маркин П.А.<sup>1,3</sup>  
Асташкина О.Г.<sup>1,4</sup>**<sup>1</sup>Российский центр судебно-медицинской экспертизы, Россия, 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д.12/13<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2<sup>4</sup>Бюро судебно-медицинской экспертизы, Москва, Россия, 115516, г. Москва, Тарный проезд, д.3*Резюме*

**Цель.** Разработка новой методики обнаружения клобазам и его метаболитов в моче при судебно-химическом и химико-токсикологическом исследовании методом ВЭЖХ-ТМС с ВР с использованием технологии Orbitrap

**Методика.** В качестве метода изолирования был выбран метод жидкость-жидкостной экстракции после солянокислого гидролиза. В ходе эксперимента было изучено в оптимальных условиях хроматографирования времена удерживания метаболитов – гидроксиклобазам, десметилклобазам и клобазам после перорального приема и определены характерные ионы при исследовании масс-спектров данных соединений.

**Результаты.**

Подобранная развертка градиента, температурный режим и условия хроматографирования, которые позволили уменьшить количество коэлюирующихся соединений из мочи и обеспечить получение качественных результатов. Идентифицирован клобазам и его метаболиты – гидроксиклобазам и десметилклобазам. Идентификация проводилась по временам удерживания и после анализа характерных ионов по масс-спектрам данных соединений. Полученные полные спектры исследованных веществ с диссоциацией масс-спектров ионов характерных фрагментов молекулы в различных функциональных группах позволили выделить по 8 характерных ионов.

**Заключение.** Разработана методика идентификации клобазам в извлечениях из мочи методом ВЭЖХ-ТМС с ВР с использованием технологии Orbitrap в качестве подтверждающего метода при проведении судебно-химического и химико-токсикологического исследования. Валидационная оценка разработанных методик свидетельствует о их пригодности для судебно-химического и химико-токсикологического анализа.

*Ключевые слова:* клобазам, гидроксиклобазам, десметилклобазам, высокоэффективная жидкостная хроматография, судебно-химическое исследование, химико-токсикологический анализ, моча

**DETERMINATION OF KLOBAZAM AND ITS METABOLITES IN URINE DURING FORENSIC CHEMICAL AND CHEMICAL-TOXICOLOGICAL EXAMINATION****Volkova A.A.<sup>1</sup>, Kalekin R.A.<sup>1,2</sup>, Orlova A.M.<sup>1</sup>, Moskaleva N.E.<sup>1,3</sup>, Markin P.A.<sup>1,3</sup>, Astashkina O.G.<sup>1,4</sup>**<sup>1</sup>Russian Center of Forensic Medical Examination, 12/13 Polikarpova str., Moscow, 125284, Russia;<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6;<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2<sup>4</sup>Bureau of Forensic Medical Examination, Moscow, Russia, 115516, Moscow, Tarny proezd, 3

### Abstract

**Purpose.** Development of a new technique for detecting clobazam and its metabolites in urine during forensic chemical and chemical-toxicological examination by HPLC-TMS with BP using Orbitrap technology

**Methodology.** The method of liquid-liquid extraction after hydrochloric acid hydrolysis was chosen as the method of isolation. During the experiment, the retention times of metabolites – hydroxyclobazam, desmethylclobazam and clobazam after oral administration were studied under optimal chromatography conditions and characteristic ions were determined when studying the mass spectra of these compounds.

**Results.** The selected gradient sweep, temperature regime and chromatography conditions, which made it possible to reduce the number of coeluting compounds from urine and ensure high-quality results. Clobazam and its metabolites, hydroxyclobazam and desmethylclobazam, have been identified. Identification was carried out by retention times and after analysis of characteristic ions by mass spectra of these compounds. The obtained full spectra of the studied substances with dissociation of the ion mass spectra characteristic of the fragments of the molecule in various functional groups allowed us to isolate 8 characteristic ions.

**Conclusion.** A method for identifying clobazam in urine extracts by HPLC-TMS with BP using Orbitrap technology as a confirmatory method during forensic chemical and chemical-toxicological studies has been developed. The validation evaluation of the developed methods indicates their suitability for forensic chemical and chemical-toxicological analysis.

**Keywords:** clobazam, hydroxyclobazam, desmethylclobazam, high-performance liquid chromatography, forensic chemical examination, chemical-toxicological analysis, urine.

### Введение

Производные бензодиазепинов являются психоактивными веществами, модуляторами рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), проявляющими снотворное, седативное, анксиолитическое и противосудорожное действие. В основном, бензодиазепины применяются для лечения беспокойства и бессонницы, однако немедицинское использование бензодиазепинов связано с их употреблением и злоупотребления для снятия психического напряжения, тревоги или ослабления побочных эффектов, связанных с чрезмерной стимуляцией центральной нервной системы (ЦНС) наркотическими веществами [1]. Чаще всего бензодиазепины при немедицинском использовании применяются в комбинации с опиатами или алкоголем с целью увеличения угнетающего эффекта на ЦНС, однако нередко случаи применения только бензодиазепинов, исходом которых являются тяжелые отравления, вплоть до летального исхода [2, 3].

Клобазам – противосудорожное, анксиолитическое средство, производное 1,5-бензодиазепина. Химическая формула 7-хлор-1-метил-5-фенил-1Н-1,5-бензодиазепин-2,4(3Н,5Н)-дион; молекулярная формула  $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$ ; торговое название на территории РФ «Фризиум». Лекарственная форма – таблетки по 10 мг [3]. Клобазам входит в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету [4], и в список психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ (список III) [5].

В связи с потребностью клобазам в российской практической медицине, 26 сентября 2019 года Правительством РФ (Заседание Правительства 2019 года, №32) было принято распоряжение, в соответствии с которым клобазам (в форме «Фризиума») и ряд других запрещенных в РФ препаратов могут быть закуплены для нужд медицины.

Поскольку немедицинское применение и наличие побочных эффектов могут привести к наступлению острого и летального отравления клобазамом, то разработка методики современными методами в биологических объектах до настоящего времени остается актуальной задачей судебно-химического и химико-токсикологического исследования. А обнаружение метаболитов позволяет достоверно утверждать о применении клобазам потерпевшим и отсутствие подлога в виде добавления его в биологический объект.

В последние годы высокоэффективная жидкостная хроматография-танDEMная масс-спектрометрия (ВЭЖХ-ТМС) успешно применяется в качестве надежного, селективного и чувствительного метода для скрининга, идентификации и количественной оценки малых молекул [6,7].

Цель исследования – разработка методики обнаружения клобазама и его метаболитов методом ВЭЖХ-ТМС с ВР с использованием технологии Orbitrap для целей и задач судебно-медицинской экспертизы.

### Методика

Моча отбиралась утром у пациентов (n=6), которые принимали терапевтические концентрации клобазама по назначению врача. Средний возраст пациентов 32±7 лет. Забор пробы производился добровольно и на анонимных условиях.

Исследовали действующее вещество клобазам лекарственного препарата «Фризиум» (ЛП-006422-240820) после очистки от вспомогательных веществ. Полученные рабочие образцы (РО) – спиртовой раствор с содержанием 1 мг/мл исследуемого вещества.

Для исследования использовалась ВЭЖХ-ТМС с высоким разрешением с использованием технологии Orbitrap на приборе.

Изолирование клобазама проводили после солянокислого гидролиза методом жидкость-жидкостной экстракции: к 5 мл утренней мочи добавляли 5 мл концентрированной соляной кислотой и нагревали в закрытой пробирке на кипящей водяной бане в течение часа (кислотный гидролиз). Далее нейтрализовали подщелачивали 60% гидроксидом натрия (3-6 мл) до pH 10. Экстрагировали дважды хлороформом по 10 мл в делительной воронке при умеренном ручном встряхивании в течение 3-х минут. После отстаивания обе фазы (хлороформ) сливали в выпарительную чашку и упаривали досуха на водяной бане, сухой остаток растворяли в 0,5 мл ацетонитрила и отправляли на исследование

Условия хроматографирования ВЭЖХ-ТМС ВР. Программное обеспечение – Termo Scientific Xcalibur 4.4; колонка TF Accucore PhenylHexyl column (100 × 2,1 мм, 2,6 мм), температура колонки 30 °С.

Поскольку на повышение экспрессности анализа, а также уменьшение ширины хроматографических пиков влияет градиент по составу подвижной фазы и изменение скорости её подачи, то использовалась комбинированная. Подвижная фаза представлена в градиентном режиме: подвижная фаза А – 2мМ раствор аммония формиата 0,1% муравьиной кислоты (pH 3,0) в воде и подвижная фаза В – 2мМ раствор аммония формиата 0,1% муравьиной кислоты в смеси ацетонитрил-метанол (1:1). Скорость потока 0,5 мл/мин. Градиентный режим представлен в табл. 1.

Таблица 1. Градиент подвижной фазы

Время, мин	Скорость потока подвижной фазы, мл/мин	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
0	0,5	99,0	1,0
1,0	0,5	99,0	1,0
10,0	0,5	1,0	99,0
11,5	0,5	1,0	99,0
12,0	0,5	99,0	1,0
13,5	0,5	99,0	1,0

Детектирование проводили в режиме информационно зависимой фрагментации. Режим полного сканирования с обнаружением ddMS2: диапазон сканирования – 100–1000 m/z; RF Lens 50%, сбора данных с высоким разрешением Orbitrap 120000 FWHM. Режим диапазона сканирования автоматический. Автоопределение времени инъекции ионов в ловушку. Порог интенсивности для фрагментации 2.0e3. Обнаружение вершины 30%, изолирующее окно 1 m/z, режим энергии столкновения – ступенчатый, тип энергии столкновения – абсолютный. Энергия диссоциации (HCD) 15%, 30%, 45%. Разрешение для фрагментов 30000. Для оптимизации условий

качественного и количественного анализа уточнение окон обнаружения проводили рутинным для лаборатории методом. Режим исключения ионов осуществлялся после получения одного спектра за 3 секунды. Применение данного режима сканирования позволяет добиться максимальной чувствительности (ввиду отсутствия потерь в процессе соударительной ионизации), что важно при оценке временных окон обнаружения, так как при оптимизации метода на быстрое разделение могло привести к возникновению ложноотрицательных результатов из-за низкой скорости сканирования, в то время как её существенное повышение могло привести к значительному падению интенсивности сигналов, что очень важно при определении метаболитов при низких (терапевтических) концентрациях в моче.

Использовали систему, оснащенную источником ионизации с параметрами: тип ионного источника H-ESI; напряжение электроспрея положительная ионизация 3500 V; напряжение электроспрея отрицательная ионизация 2500 V. Распыляющий газ азот 50 отн. ед., вспомогательный газ азот 13 отн. ед. Температура капилляра 280°C; температура испарителя 350°C. Встроенная подстройка массы – EASY-IC™ (флуорантрон).

Для идентификации по результатам анализа использовали следующее программное обеспечение и библиотеки масс-спектрометрической информации: TRACEFINDER 5.1 SP1; TOXFINDER 1.0; EFS\_HRAM\_Compound\_Database; Toxicology\_HRAM\_Compound\_Database; Thermo Scientific™ mzVault HRAM MS/MS spectral library; COMPOUND DISCOVERER 3.1; MzCloud.

Полученные результаты статистически обрабатывались с применением программы Windows Excel и с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при доверительной вероятности  $p < 0,05$  [8].

## Результаты исследования

Подобранная развертка градиента, температурный режим и условия хроматографирования позволило уменьшить количество коэлюирующих соединений из мочи и обеспечить получение качественных результатов, представленных на рисунке 1.

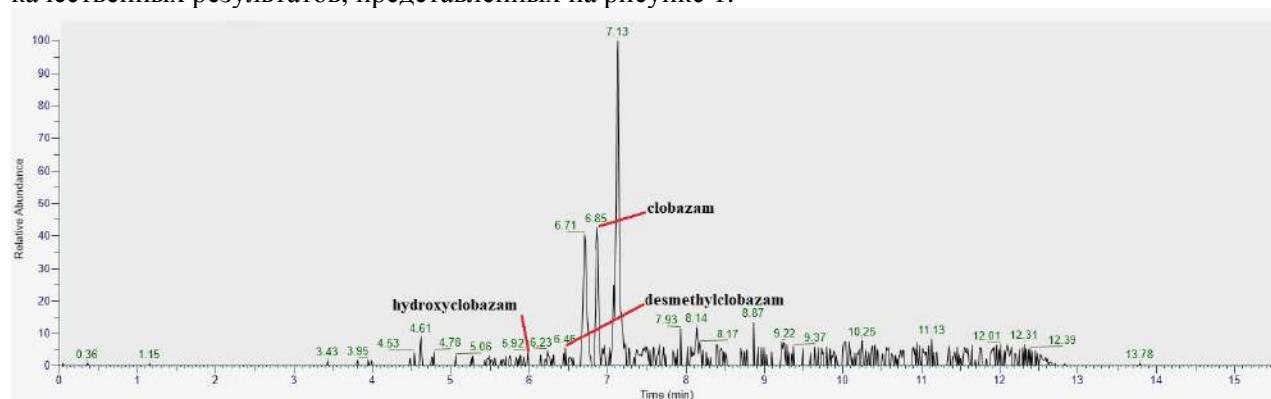


Рисунок 1. Хроматограмма мочи, после приема клобазам

На представленной хроматограмме идентифицирован клобазам и его метаболиты – гидроксиклобазам и десметилклобазам. Идентификация проводилась по временам удерживания и после анализа характерных ионов масс-спектров данных соединений. Статистическая обработка времен удерживания приведена в таблице 2.

Таблица 2. Результаты хроматографирования с применением ВЭЖХ-ТМС ВР

Вещество	Элементарная композиция	Наблюдаемая масса протонированного иона, m/z	Время удерживания (a), мин	Статистические параметры времени удерживания*
Гидроксиклобазам	$C_{16}H_{13}ClN_2O_3$	317,0686	5,92	$\sigma^2 = 0,00148$ ; $\sigma = 0,03847$ ; $V = 0,65\%$ ; $A/m_a = 0,61084$ ; $E/m_c = -2,01497$ ; $\bar{a} = 0,03$

Десметилклобазам	$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$	287,0582	6,46	$\sigma^2= 0,00212$ ; $\sigma= 0,04604$ ; $V= 0,71\%$ ; $A/m_a= -0,3563$ ; $E/m_e= -2,33971$ ; $\bar{a}= 0,03667$
Клобазам	$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$	301,0738	6,85	$\sigma^2= 0,00184$ ; $\sigma= 0,0429$ ; $V= 0,63\%$ ; $A/m_a= -0,77114$ ; $E/m_e= -1,88181$ ; $\bar{a}= 0,03333$

\* Дисперсия ( $\sigma^2$ ), среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ), коэффициент вариации ( $V$ ), отношение показателя асимметрии к его ошибке ( $A/m_a$ ), отношение показателя эксцесса к его ошибке ( $E/m_e$ ), среднее линейное отклонение ( $\bar{a}$ ).

Визуально достаточно сложно разделить пики на хроматограмме клобазам и метаболитов, поэтому значимым фактором являются спектральные характеристики исследуемых веществ, которые представлены на рис 2-4.

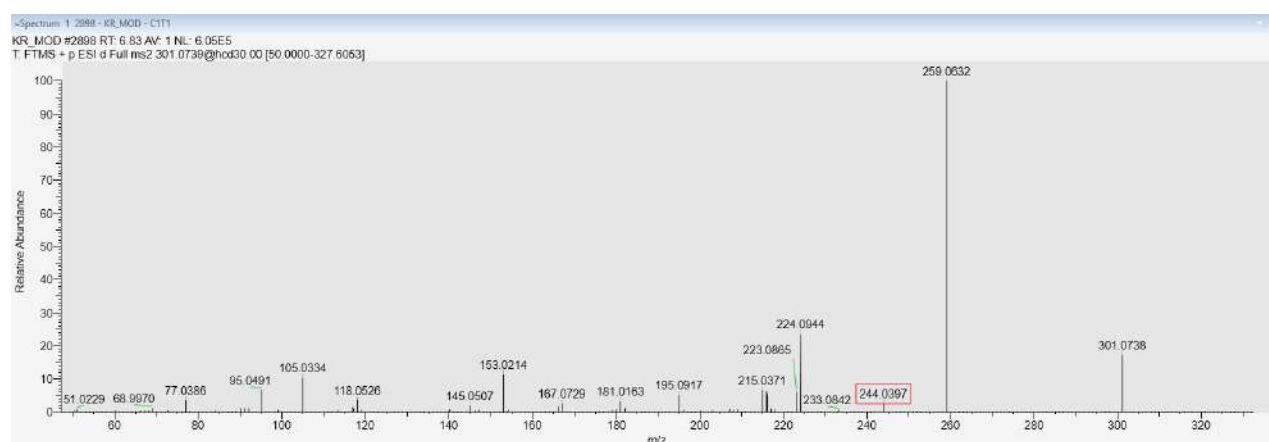


Рисунок 2. Масс-спектр клобазам

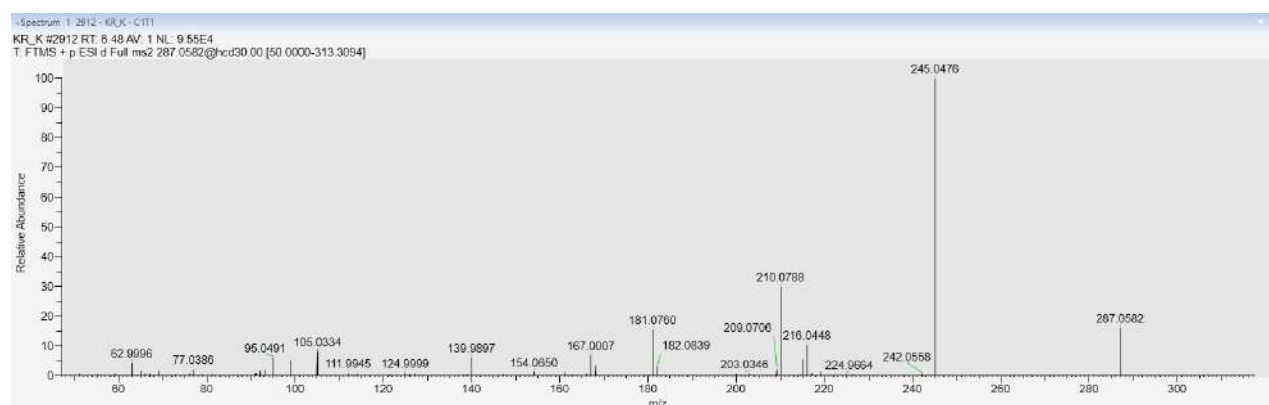


Рисунок 3. Масс-спектр десметилклобазам

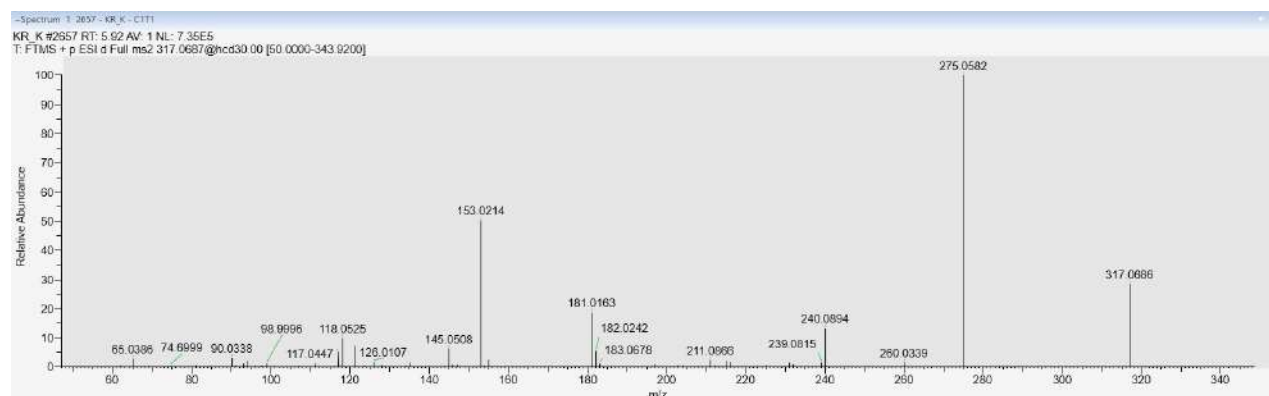


Рисунок 4. Масс-спектр гидроксиклобазама

Полученные полные спектры исследованных веществ с диссоциацией масс-спектров ионов характерных фрагментам молекулы в различных функциональных группах позволяют выделить по 8 характерных ионов, представленных в таблице 3.

Таблица 3. Характерные ионы масс-спектров метаболитов клобазама

Метаболит	Характерные ионы, m/z
Клобазам (Clobazam)	105, 153, 195, 215, 224, 244, <b>259</b> , 301
Десметилклобазам (Desmethyloclobazam)	105, 139, 167, 181, 210, 216, <b>245</b> , 287
Гидроксиклобазам (Hydroxyclobazam)	99, 118, 145, 153, 181, 240, <b>275</b> , 317

Согласно данным, представленным в таблице 3, можно выделить для каждого исследуемого соединения характерный ион, однако идентификацию необходимо проводить не менее чем по 5-ти и желательно по данным  $\geq 150$  а.е.м. Данную идентификацию можно произвести по представленным данным.

По результатам исследования разработанной методики провели статистическую обработку полученных данных и валидационную оценку [8] по параметрам «правильность», «прецизионность», «сходимость» методом постколоночного введения аналита – параметр «подавление/повышение ионизации».

## Выводы

1. Разработана методика идентификации клобазама в извлечениях из мочи методом ВЭЖХ-ТМС с ВР с использованием технологии Orbitrap в качестве подтверждающего метода при проведении судебно-химического и химико-токсикологического исследования.
2. Обнаружены и установлены времена удерживания метаболитов – гидроксиклобазама, десметилклобазама и клобазама после перорального приема и определены характерные ионы при исследовании масс-спектров данных соединений.
3. Проведена валидационная оценка разработанной методики, которая свидетельствует о пригодности предложенной методики для судебно-химического и химико-токсикологического анализа. Относительное стандартное отклонение (RSD,%) при оценке сходимости и внутрилабораторной воспроизводимости не превышала 4% для биологического объекта – моча.

## Литература (references)

1. Барсегян С.С., Саломатин Е.М., Плетенева Т.В., Максимова Т.В., Долинкин А.О. Методические рекомендации по валидации аналитических методик, используемых в судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе биологического материала. Методические рекомендации. Под ред. Калёкина Р.А. Москва: ПЦСМЭ; 2014 [Barsegyan S.S., Salomatin E.M., Pleteneva T.V., Maksimova T.V., Dolinkin A.O. Metodicheskie rekomendatsii po validatsii analiticheskikh metodik, ispol'zuemykh v sudebno-khimicheskom i khimiko-toksikologicheskom analize biologicheskogo materiala. Metodicheskie rekomendacii. Pod red. Kalekina R.A. Moskva: RCSME; 2014. (in Russian)]
2. Волкова А.А., Орлова А.М., Калёкин Р.А., Невмятова С.Р. Анализ возможности проведения судебно-химического исследования при отравлении клобазамом // Судебно-медицинская экспертиза. – 2022. – Т. 65, №1. – С. 35-40. doi.org/10.17116/sudmed20226501135 [Volkova A.A., Orlova A.M., Kalekin R.A., Nevmyatova S.R. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza*. Sudebno-medicinskaya ekspertiza. – 2022. – V. 65(1). – P. 35-40. (in Russian)]
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Фризиум» ЛП-006422-240820. ([https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3985b339-75c0-4aed-a38a-ed5d1ea7b019&t=dostup](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3985b339-75c0-4aed-a38a-ed5d1ea7b019&t=dostup) на 03.06.2021) [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata «Frizium» LP-006422-240820 [[https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3985b339-75c0-4aed-a38a-ed5d1ea7b019&t=dostup](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3985b339-75c0-4aed-a38a-ed5d1ea7b019&t=dostup) na 03.06.2021) (in Russian)]
4. Калёкин Р.А., Саломатин Е.М., Калёкина В.А., Волкова А.А. Лабораторная диагностика отравлений нейролептиками производными бензамида в наркологии: возможности и проблемы // Наркология. – 2008. – Т.7, №4(76). – С. 33-37. [Kalekin R.A., Salomatin E.M., Kalekina V.A., Volkova A.A. *Narkologiya*. Narkologiya. –2008. –T.7, N4(76). – P. 33-37. (in Russian)]
5. Маркин П.А., Москалева Н.Е., Апполонова С.А., Волкова А.А., Орлова А.М., Калёкин Р.А., Невмятова С.Р. Разработка метода тонкослойной хроматографии для одновременного определения клобазамы и залеплона в смеси / В сборнике: Актуальные вопросы судебной медицины и права. Сборник научно-практических статей. Казань, 2021. – С. 158-161. [Markin P.A., Moskaleva N.E., Appolonova S.A., Volkova A.A., Orlova A.M., Kalekin R.A., Nevmyatova S.R. *Razrabotka metoda tonkoslojnoj hromatografii dlya odnovremennogo opredeleniya clobazama i zaleplona v smesi* // V sbornike: Aktual'nye voprosy sudebnoj mediciny i prava. Sbornik nauchno-prakticheskikh statej. Kazan', 2021. – P. 158-161. (in Russian)]
6. Орлова А.М., Калёкин Р.А., Волкова А.А., Невмятова С.Р., Полушкина Н.В. Обнаружение клобазамы в моче методом тонкослойной хроматографии / ВЕСТНИК ВГУ, СЕРИЯ: ХИМИЯ. БИОЛОГИЯ. ФАРМАЦИЯ, 2021, 3. – С. 106-113. [Orlova A.M., Kalekin R.A., Volkova A.A., Nevmyatova S.R., Polushkina N.V. *Obnaruzhenie clobazama v moche metodom tonkoslojnoj hromatografii* / VESTNIK VGU, SERIYA: HIMIYA. BIOLOGIYA. FARMACIYA, 2021, 3. – P. 106-113. (in Russian)]
7. Павлова А.З., Калёкин Р.А., Орлова А.М., Ларев З.В. Возможности лабораторной диагностики отравлений для судебно-медицинских и клинических целей // В сборнике: Трезвость как социальный фактор развития общества. Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции. Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова. 2018. – С. 168-175. [Pavlova A.Z., Kalekin R.A., Orlova A.M., Larev Z.V. *Vozmozhnosti laboratornoj diagnostiki otravlenij dlya sudebno-medicinskih i klinicheskikh celej* // V sbornike: Trezvosť kak social'nyj faktor razvitiya obshchestva. sbornik statej Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Chuvashskij gosudarstvennyj universitet imeni I.N. Ul'yanova. 2018. – P. 168-175. (in Russian)]
8. Порсева Н.Ю., Дворская О.Н. Правовые аспекты оборота снотворных препаратов, способных вызывать лекарственную зависимость. *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – Т.3. – С. 242. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20191> (дата обращения: 03.06.2021). [Porseva N.Y., Dvorskaya O.N. *Pravovye aspekty oborota snotvornyh preparatov, sposobnyh vyzuvat' lekarstvennyuyu zavisimost'*. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015. – 3:242. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20191> (data obrashheniya: 03.06.2021) (in Russian)].
9. Постановление от 30 июня 1998 г. №681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 30.06.1998 №681 (red. ot 29.07.2020) «Ob utverzhenii perechnya narkoticheskikh sredstv, psikhotropnykh veshchestv i ikh prekursorov, podlezhashchikh kontrolyu v Rossijskoj Federatsii» (In Russian).]
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 апреля 2014 г. №183н. [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii ot 22 aprelya 2014 g. №183n (in Russian)]
11. Салтыкова О.В., Калёкин Р.А., Орлова А.М., Родионова Г.М. Изучение хроматографической подвижности некоторых психотропных лекарственных средств для целей и задач химико-токсикологического исследования // Судебная медицина. – 2019. –Т.5., №S1. – С. 119-120. [Saltykova O.V., Kalekin R.A., Orlova A.M., Rodionova G.M. *Sudebnaya medicina*. Sudebnaya medicina. – 2019. – Т.5, NS1. – P. 119-120. (in Russian)]

12. Andreas G.H., Julian A.M., Armin A.W. et al. Liquid chromatography-high resolution-tandem mass spectrometry using Orbitrap technology for comprehensive screening to detect drugs and their metabolites in blood plasma // *Analytica Chimica Acta*. – 2017. – V. 965. – P. 83-95. doi.org/10.1016/j.aca.2017.03.002
13. Helfer A.G., Michely J.A., Weber A.A. Orbitrap technology for comprehensive metabolite-based liquid chromatographic-high resolution-tandem mass spectrometric urine drug screening - exemplified for cardiovascular drugs // *Analytica Chimica Acta*. – 2015. – V. 891. – P. 221-233.

### **Информация об авторах**

*Волкова Алла Андреевна* – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; E-mail: himija@rc-sme.ru

*Калёкин Роман Анатольевич* – доктор фармацевтических наук, заведующий лабораторией судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; E-mail: himija@rc-sme.ru

*Орлова Алевтина Михайловна* – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; E-mail: himija@rc-sme.ru

*Маркин Павел Александрович* – младший научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; E-mail: himija@rc-sme.ru

*Москалева Наталья Евгеньевна* – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; E-mail: himija@rc-sme.ru

*Асташкина Ольга Генриховна* – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; E-mail: himija@rc-sme.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.