

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НООТРОПОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ, БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ И ПИЩЕВЫХ ДОБАВКАХ (ОБЗОР)

А. А. Кушнир, П. Т. Суханов, К. О. Сизо

Воронежский государственный университет инженерных технологий

Поступила в редакцию 27.05.2020 г.

Аннотация. Ноотропы (НТ) – соединения синтетического и природного происхождения, увеличивающие умственные функции мозга. При лечении препаратами, содержащими НТ, возможны негативные последствия при длительном их применении (головные боли, снижение артериального давления) и потенциальная зависимость от них организма.

В статье приведен обзор работ, опубликованных в 2005 – 2019 гг., по методам определения и способам пробоподготовки проб, содержащих винпоцетин (ВП), циннаризин (ЦН), пирацетам (ПЦ) и никотиновую кислоту (НК) в лекарственных средствах, биологических средах (моча, плазма, головной мозг) и пищевых добавках. Установлена тенденция роста числа публикаций по методам и способам пробоподготовки объектов анализа и определения НТ в различных средах. Рекомендуется применение жидкостной и твердофазной экстракции для выделения, изолирования, концентрирования НТ из различных матриц.

Для определения НТ применяются хроматографические (высокоэффективная жидкостная, газовая, тонкослойная, мицеллярная, ионная хроматографии), электрохимические, спектроскопические (ЯМР, ИК-, Рамановская спектроскопии), спектрофотометрические, флуориметрические методы и капиллярный электрофорез. Приведены условия детектирования НТ, применяемые подвижные и неподвижные фазы (в том числе их состав и режим элюирования), характеристики электрохимического определения, пределы обнаружения в различных матрицах, линейные диапазоны определяемых концентраций.

Обсуждаемые в обзоре способы успешно применены:

– для определения НТ в коммерческих лекарственных средствах и их бинарных смесях (ВП – фолиевая кислота; ЦН – парацетамол, дименгидринатон, ПЦ – ницерголин, димперидон; ПЦ – пролин);

– при анализе биологических материалов, изучения кокинетики, адресной доставки новых разработанных препаратов;

– при установлении подлинности лекарств.

Приведены способы определения метаболитов НТ и их метаболитов [2-оксопирролидин-1-ил усусной кислоты, пирролидин-2-она, метил(2-оксопирролидин-1-ил)ацетат и этил(2-оксопирролидин-1-ил)ацетат, аповинкаминная кислота] в различных объектах, в том числе со сложной матрицей.

Для улучшения аналитических характеристик способов и методик определения НТ в различных объектах широко применяются математические методы обработки результатов измерений.

Ключевые слова: ноотропы, определение, винпоцетин, циннаризин, пирацетам, никотиновая кислота, хроматография, оптические методы, химический анализ.

Рост распространенности сосудистых заболеваний, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения, объясняется демографическим старением населения, а также нарастающим не-

гативным влиянием факторов урбанизации, которые способствуют увеличению в 2-2.5 раза частоты таких заболеваний каждые 10 лет [1, 2]. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения – одна из основных причин развития когнитивных нарушений и деменции, а также ин-

валидности в пожилом возрасте, кроме этого, она способствует развитию цереброваскулярных заболеваний, наиболее распространенным из которых является инсульт [3].

В комплексной терапии больных с нарушениями мозгового кровообращения используются препараты, относящиеся к фармакологической группе корректоров нарушений мозгового кровообращения [4], оказывающие положительное влияние на метаболизм ишемизированного мозга [5] с антиоксидантной и противогипоксической активностью, а также НТ – соединения, увеличивающие умственные возможности (память, мотивацию, концентрацию, внимание). НТ бывают синтетического (созданные в лаборатории соединения) и природного происхождения, полученные из растений *Ginkgo biloba* (гинкго билоба), *Panax quinquefoli* (американский женьшень), *R. Rosea* (родиола розовая) [6].

Большинство методик определения НТ трудоемки и требуют применения не только дорогостоящего аппаратного оформления, но и сложных способов пробоподготовки. Число публикаций (рис. 1), посвящённых определению НТ в водных объектах и биологических средах, по данным Национального центра биотехнологической информации <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> непрерывно возрастает.

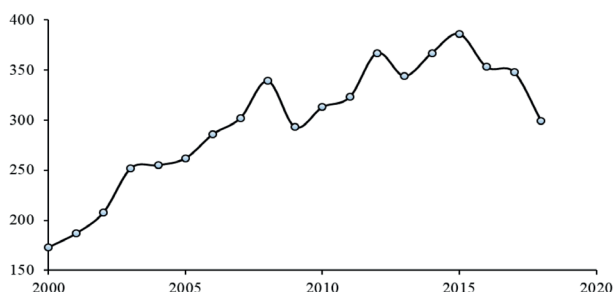


Рис. 1. Число упоминаний методов определения ноотропов по данным Национального центра биотехнологической информации <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

1. Определение винпоцетина.

ВП – производное винкамина, применяется при лечении когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях [7], его включают в качестве сосудорасширяющего средства в пищевые и спортивные добавки. В Европе ВП доступен только в качестве рецептурного лекарства и запрещен в Австралии, Новой Зеландии и Канаде из-за потенциальных вредных свойств [8]. Первоначально при этом негативные последствия длительного применения ВП (головные боли, сни-

жение артериального давления) и потенциальная зависимость организма от него.

Для одновременного определения ВП и фолиевой кислоты в лекарственных препаратах и модельной смеси продуктов гидролиза ВП, разработан способ с применением обращенно-фазовой (ОФ) ВЭЖХ с УФ-детектированием [8]. Подвижная фаза (ПФ) – смесь ацетонитрила и раствора KH_2PO_4 . Разделение проводили при скорости ПФ 0.9 мл/мин в колонке Eurospher II C18 (размеры колонки – 250×4.6 мм, частиц – 5 мкм).

Разработан способ определения ВП и его метаболита (аповинкаминовая кислота, рис. 2а) в головном мозге [9] и плазме крови [10] крысы после внутривенного и перорального введения (1 мг/кг) методом ВЭЖХ в сочетании с тандемной масс-спектрометрией. Фенацетин использовали в качестве внутреннего стандарта. Относительное стандартное отклонение (%) – 11.8 [9] и 8.55 [10].

Метод ВЭЖХ рекомендован для количественного определения ВП в пищевых добавках [11, 12], предварительно ВП выделяли экстракцией метанолом. Содержание ВП составляет 0.6 до 5.1 мг на порцию [11], а в 23 добавках, реализуемых в США (наличие ВП установлено только в 17 из них), от 0.3 до 32 мг на рекомендуемую суточную дозу [12].

Для определения фенофибрата и ВП в фармацевтических препаратах и изучения кинетики гидролитических процессов применены методы спектрофотометрии (СФ) и ВЭЖХ. Для обеспечения селективности определения обработку результатов анализа проводили методами проекции на латентные структуры (*partial least squares, PLS*) и регрессии на главные компоненты (*principal component regression, PCR*) [7].

Для определения ВП в фармацевтических препаратах и пищевых добавках предложен метод ЯМР-спектрометрии [13]. Идентификацию ВП проводили, сравнивая полученные ЯМР-спектры с библиотекой данных программы спектрометра. Количественное определение выполняли, сравнивая площади пиков ВП и этанола. Относительные стандартные отклонения не более 5.0 %.

Кроме фармпрепаратов [7, 8, 13], пищевых добавок [11, 12, 13], биобъектов (кровь и головной мозг крыс) [9, 10, 17-19] (табл. 1) ВП определяли в *Catharanthus roseus* (Катарантус розовый) – известного лекарственного и декоративного растения [14], экстракт которого применяют в индийской и китайской медицине для лечения диабета, малярии и лимфомы Ходжкина.

Таблица 1.

Хроматографические методы определения винпоцетина в различных матрицах

Матрица	Метод определения, детектор (I, нм)	Условия определения		Линейный диапазон и пределы определения	Литература
		Неподвижная фаза	Подвижная фаза, режим элюирования		
Фарм. препараты	ВЭЖХ, УФ (270)	ODS-80 TM	ACN / 10 mM K ₂ HPO ₄ , содержащий 0,1 % диэтиламина (60:40, pH 4.6)	5-40 мкг/мл, 2.02 10 ⁻² мкг/мл	[7]
Лекарства	ВЭЖХ, УФ (230)	Eurospher II C18	0.02 M K ₂ HPO ₄	12.5-200 мкг/мл, 8.1 мкг/мл	[8]
Головной мозг крысы	УБ-ВЭЖХ, ТМС	Waters ACQUITY UPLC BEH C18	метанол/вода (50/50, об.), ГЭ.	0.10-60 нг/мл, 0.498 нг/мл	[9]
Плазма крови крысы	УБ-ВЭЖХ, ТМС	SecurityGuard C18	метанол / 2мМ ацетат аммония/ муравьиная кислота, 40:60:0.1, об.	0.5-500 нг/мл, 0.5 нг/мл	[10]
Пищевые добавки	ВЭЖХ, УФ (205)	Acclaim 120 C ₁₈	трифторуксусная кислота / вода (фаза А) трифторуксусная кислота / ACN (фаза Б), ГЭ	н.д.	[11]
Пищевые добавки	ВЭЖХ, ДМ (260)	Acquity UPLC™ BEH 130 C18	0.1 % муравьиная кислота/ ACN, ГЭ.	0.1-100 мкг/мл, 50 нг/мл	[12]
Катарантус розовый	ВЭЖХ, ТМС	C18	0.1 % муравьиная кислота и вода (фаза А), ACN (фаза Б), ГЭ.	1-500 нг/л, 1.767 нг/л	[15]
Катарантус розовый	ВЭЖХ, ТМС	Betasil C8	0.1 % муравьиная кислота и вода (фаза А), ACN (фаза Б), ГЭ.	н.д.	[16]
Плазма крови	ВЭЖХ, УФ (311)	ODS-A	0.1% трифторуксусная кислота в воде (pH до 2.3 триэтиламино) / метанол (45:55, об. / об.).	н.д.	[17]
Мозг крысы	УБ-ВЭЖХ, ТМС	Waters ACQUITY UPLC BEH C18	метанол и вода, ГЭ.	0.1-60 нг/мл	[18]
Плазма крови крысы	ГХ-МС/МС	Agilent Zorbax XDB-C ₁₈	ACN / 0.2 % муравьиная кислота, ГЭ	0.1-20 нг/мл	[19]

Примечания: детекторы: УФ – ультрафиолетовый, МС – масс-спектрометрический, ТМС – tandemный масс-спектрометрический, ДМ – диодно-матричный; УБ – ультрабыстрая; ГЭ – градиентное элюирование; ACN – ацетонитрил; н.д. – в работе нет данных. Аналогичные сокращения применены в табл. 2, 3

Для одновременного определения противоопухолевых (винкристин, винбластин, виндезин), антигипертензивных (аймалин, аймалицин, резерпин), афродизиаков (йохимбин), седативных (серпентин) агентов, биологически активных добавок (ВП, йохимбин) и предшественник винбластин (виндолина) в этанольных экстрактах 39 образцов *Catharanthus roseus*, собранных в Индии, разработан способ с применением ВЭЖХ с масс-спектрометрией с тройной квадрупольной линейной ионной ловушкой с электрораспылительной ионизацией (*UHPLC-ESI-QqQ LIT-MS/MS*) [15, 16].

Для установления подлинности новых препаратов, изучения доставки ВП в конкретные части живых организмов [20] и количественного определения в микрокапсулах применяют метод УФ-спектрофотометрии [21, 22].

2. Определение циннаризина.

Циннаризин (ЦН) – производное пиперазина, обладающее антигистаминным и антидопаминергическим свойствами. ЦН используется при лече-

нии церебральных и периферических сосудистых заболеваний [15].

Методы наименьших квадратов с весовой матрицей (*concentration residual augmented classical least squares, CRACLS*), спектрального остаточного увеличения в сочетании с методом наименьших квадратов (*spectral residual augmented classical least squares, SRACLS*) и проекции на латентные структуры применены для одновременного спектрофотометрического определения ЦН и дименгидрина (ДГ) в бинарных смесях [23].

Для анализа смеси ЦН и ДГ применяли тонкослойную хроматографию (ТСХ) со спектроденситометрической обработкой (сканирование при 254 нм). Разделение проводили в потоке смеси этилацетата и метилхлорида (8 : 2, об.). Результаты сравнивали с методом ВЭЖХ при элюировании смесью ацетонитрила (85 % об.) и воды (10 % об.) с добавлением 0.5 % триэтиламина. Линейный диапазон определяемых концентраций ЦН составляет 0.5 – 6 мкг (ТСХ) и 10 – 60 (ВЭЖХ) мкг/мл [24].

Для изучения фармакокинетики ЦН и парацетамола при их совместном приеме исполь-

зовано сочетание ВЭЖХ (неподвижная фаза – Kinetex 5 μ XB-C18, ПФ – 0.1 % раствор ледяной уксусной кислоты в сверхчистой воде) с масс-спектрометрическим детектированием. Перед анализом образцы плазмы крови (100 мкл) растворяли в 400 мкл ацетонитрила, затем 15 минут центрифугировали (15000 об/мин). Предел определения ЦН 2.5 нг/мл [25].

Разработан спектрофотометрический способ определения ЦН в присутствии ДГ, основанный на расчете площади кривой спектра поглощения в диапазонах длин волн 241-258 (ЦН), 280-292 (ДГ) нм и концентраций 2-20 (ЦН) и 2-22 (ДГ) мкг/мл. Предел определения ЦН 1.43 мкг/мл [26].

Предложены способы определения ЦН в лекарственных средствах производства «Amoum Pharmaceutical company» по максимуму светопоглощения (*simultaneous constant center*), производной СФ с одновременным отношением производных (*simultaneous derivative ratio spectrophotometry*) и стандартного сложения *N*-точек (*ratio N-point standard addition method*) [27]. Линейный диапазон определяемых концентраций составляет 4-20 мкг/мл, пределы определения 1.26, 1.16 и 1.15 мкг/л (в порядке перечисления способов). Аналогичные подходы [26, 27], применены для определения ЦН в смеси с ДГ. Градуировочные графики линейны в диапазоне 4-20 и 10-45 мкг/мл для ЦН и ДГ соответственно [28].

ИК Фурье-спектроскопия диффузионного отражения (*DRIFTS*) получила широкое применение в фармацевтической промышленности для качественного и количественного анализа ингредиентов лекарственных препаратов [29]. Для анализа ЦН фармакопейной чистоты (Hasco Lek, Wrocław, Польша) препарат смешивали с КВг и помещали в приставку зеркального отражения. На основании полученных результатов построена PLS-модель. Относительные стандартные отклонения варьируются в пределах 1.9 – 2.7%.

Для одновременного определения в лекарственных средствах смеси ЦН/ДГ и ЦН/ницерголин (НГ) применен капиллярный электрофорез (КЭ) [30]. Анализ проводили при напряжении 20 кВ, в качестве электролита применяли метанол-ацетатный буферный раствор с pH 3,0. Длина волны УФ-детектирования ЦН – 215 нм. Градуировочные графики линейны в диапазонах 0.25-20 / 0.375-15 мкг/мл (ЦН/ДГ) и 0.25-25 / 0.4-10 мкг/мл (ЦН/НГ). Пределы обнаружения 0.074/0.119 и 0.072/0.116 мкг/мл для ЦН/ДГ и ЦН/НГ соответственно. Относительные значения стандартного отклонения не более 2.34 % (*n* = 3).

Для определения ЦН и ПЦ применяли ГХ с УФ-детектированием соответственно при 210 и 254 нм. Разделение проводили в колонке с C₁₈ в режиме градиентного элюирования смесями ацетонитрил : фосфатный буферный раствор с pH 6 (фазы А – 60:40 и В – 80:20 об. %). Линейный диапазон определяемых концентраций ЦН и ПЦ соответственно 20-200 и 20-1000 мкг/мл, предел определения 0.2 мкг/мл [31].

Для определения ЦН в плазме крови человека применен метод ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием. Хроматографирование проводили на колонке C18, при элюировании 0.01 М раствором дигидрофосфата аммония (pH 4.2), содержащим смесь 0.038 % триэтиламина и ацетонитрила (25:75 об.) Степень извлечения при экстракции ЦН из плазмы составила 97 %. Линейный диапазон определяемых концентраций 1-100 нг/мл. Относительные стандартные отклонения менее 10 %, относительная точность анализа в диапазоне 0.14-2.37 %. Предел обнаружения 1.25 нг/мл [32].

Определение ЦН в моче человека проводили методом вольтамперометрии. В качестве фонового электролита выбран буферный раствор Бриттона-Робинсона с pH 2.5. Потенциал максимума тока составляет 1.20 В [33]. Электрокаталитическая активность окисления ЦН повышается за счет применения стеклоуглеродного электрода, модифицированного многостенными углеродными нанотрубками, окисленными концентрированной H₂SO₄ и HNO₃ [34]. Диапазоны определяемых концентраций и пределы обнаружения составляют соответственно 9.0 × 10⁻⁸ – 6.0 × 10⁻⁶ моль /л, 2.58 × 10⁻⁹ моль /л [34] и 2.0 × 10⁻⁷ – 5.0 × 10⁻⁶ моль /л, 9.0 × 10⁻⁹ моль/л [33].

Разработан комплекс способов определения ЦН и ПЦ в фармацевтических препаратах хроматографическими и спектрофотометрическими методами [35]. При анализе смеси методом ТСХ диапазон определяемых концентраций составил 1-6 мкг/пятно при относительной точности измерения 100.05 ± 0.91 %. Анализ проводили денситометрически при 252 нм. ЦН в смеси определяли фотометрически по реакции с 3-метилбензотиазолин-2-оном в присутствии FeCl₃. Интенсивность окрашенного в зеленый цвет продукта измеряли при 630 нм с относительной точностью 100.10 ± 1.13 %. Спектрофотометрическое определение (в интервале концентраций 7-20 мкг/мл) основано на поглощении ЦН в растворе HCl при 252 нм. Методом ВЭЖХ [ПФ – смесь этилацетата и метиленхлорида (8 : 2, об.), длина волны УФ-детектора

252 нм] достигается селективное определение ЦН и ПЦ в диапазоне определяемых концентраций 10-200 мкг/мл.

Определение ЦН и НГ предложено проводить с применением производной (первого и второго порядка) УФ-спектрометрии с использованием хеометрических алгоритмов многомерной калибровки компонентов (метод наименьших и обратных наименьших квадратов). Линейные диапазоны определяемых концентраций составляют 1 - 40 и 1 - 46 мкг/мл соответственно для ЦН и НЦ. Способы успешно применены для анализа таблеток Cinibral® [36].

Для анализа препаратов, содержащих ЦН и домперидон, предложен флуориметрический метод, основанный на измерении флуоресценции препаратов в водном растворе метанола. При определении ЦН градуировочные графики линейны в диапазоне 0.1 – 1.3 мкг/мл, пределы обнаружения и определения составляют соответственно 0.017×10^{-3} мкг/мл и 0.058 мкг/мл. Высокая чувствительность способа позволяет определить ЦН в плазме крови [37].

Коллективом соавторов выбраны условия идентификации ЦН в таблетках [38] и его комбинированных сочетаний с психотропными лекарственными средствами [39, 40] методами ВЭЖХ [38, 40] и ТСХ [39].

В обзорной статье [41] изложено применение ЦН для терапии цереброваскулярных заболеваний и способы его количественного и качественного анализа в биологических объектах и лекарственных средствах.

3. Определение пирацетама.

ПЦ и родственные ему соединения подразделяются в зависимости от химического строения, эффективности и предполагаемого клинического использования на три подгруппы [42]. ПЦ относится к 1-ой подгруппе, которая включает оксирацетам, анирацетам, прамирацетам и фенилпирацетам, которые рекомендуются в качестве пищевых добавок. Оксирацетам и анирацетам больше не используются в клинических условиях. ПЦ исправляет когнитивные нарушения, связанные с черепно-мозговыми травмами.

Гибридные методы анализа, например, ультраэффективная жидкостная хроматография – квадрупольная времяпролетная масс-спектрометрия с точным измерением массы (*QuanTof*), позволяют не только достигать пределов обнаружения на уровне нескольких нг/мл, но и проводить быстрое разделение, например, метаболитов [43]. Метод

применен для одновременного определения ПЦ и его метаболитов (рис. 2b-e) [44]. Методика применена для фармакокинетических исследований метаболизма ПЦ в плазме крови крыс после перорального введения.

При анализе методом масс-спектрометрии предел обнаружения зависит от способа иониза-

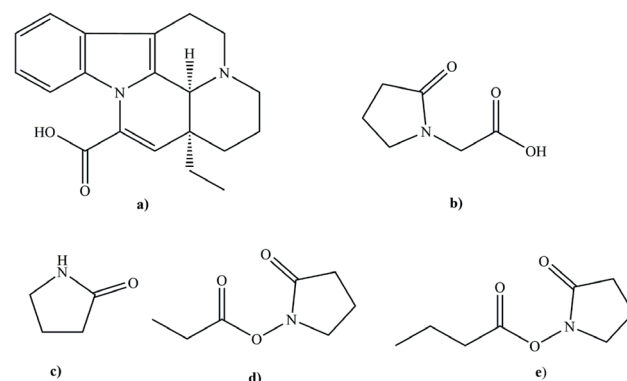


Рис. 2. Структурные формулы метаболитов винпоцетина (a) и пирацетама (b-e): аповинкаминная кислота (a), 2-оксопирролидин-1-ил уксусная кислота (b), пирролидин-2-он (c), метил(2-оксопирролидин-1-ил)ацетат (d), этил(2-оксопирролидин-1-ил)ацетат (e).

ции. В работе [45] применяли ионизацию распылением в электрическом поле (ЭП) и химическую ионизацию (ХИ) при атмосферном давлении (скорость потока газа и растворителя, а также их температуры оптимизировались ПО Minitab® 17). Пределы обнаружения ПЦ при применении ЭИ и ХИ соответственно 4.6 и 1.6 мкг.

ВЭЖХ с УФ детектированием применен для определения ПЦ в лекарствах, лекарственных формах и плазме крови. Хроматографирование проводили на колонке Nucleosil C18, ПФ – смесь триэтиламина и ацетонитрила. Линейный диапазон определяемых концентраций 20-10000 нг/мл [46].

Для фармакокинетических исследований плазмы крови крыс (после однократного перорального введения в дозе 50 мг/кг) разработан способ определения ПЦ методом жидкостной хроматографий – тандемной масс-спектрометрии [47]. В качестве внутреннего стандарта применяли оксирацетам. Нижний предел определения 0.1 мкг/мл. Относительная точность 94.6-103.2 %.

Смесь ПЦ, ВП и их метаболитов анализировали спектрофотометрически и ВЭЖХ с УФ-детектированием. Применение ОФ-ВЭЖХ позволяют проводить детектирование в большем диапазоне определяемых концентраций (5-100 мкг/мл) по сравнению с СФ (5-45 мкг/мл) [48].

Хроматографические методы определения пирацетама в различных матрицах

Матрица	Метод определения, детектор (l, нм)	Условия определения		Линейный диапазон и пределы определения	Литература
		Неподвижная фаза	Подвижная фаза, режим элюирования		
Кровь крысы	УЭ ВЭЖХ, УФ (205)	C8	Фосфатный буф. раствор (рН 3.5), скорость – 1 мл/мин	н.д.	[44]
Лекарственные средства	ВЭЖХ, МС и ДМ (205)	C18	АСН / КН ₂ РО ₄ (10/90, об.) скорость – 1 мл/мин, режим – изократический	1.6 – 4.6 мкг	[45]
Лекарственные средства, плазме крови	УФ ВЭЖХ (205)	Nucleosil C18	Триэтиламин/ АСН (70/30, об.), скорость – 1 мл/мин, ГЭ.	20-10000 нг/мл	[46]
Кровь крысы	ВЭЖХ, МС	Zorbax SB-Aq	АСН / 1 % водный раствор муравьиной кислоты (10/90, об.)	0.1-20 мкг/мл 0.1 мкг/мл	[47]
Лекарственные средства	ОФ ВЭЖХ, УФ (215)	Hypersil BDS C18	0.05 М дигидрофосфат калия / метанол (50:50, об., рН 3.5 устанавливали добавлением фосфорной кислоты)	5-100 мкг/мл, 0.82 мкг/мл	[48]
Кровь человека	ОФ ВЭЖХ, УФ (210)	RP-18 LiChroSpher 100.	Смесь АСН, метанола и 0.01 % раствора НСЮ ₄ , скорость – 1 мл/мин, ГЭ.	2 мкг/мл	[52]
Лекарственные средства	ОФ ВЭЖХ, УФ (205)	C18 Nucleosil	АСН / водный раствор триэтиламина 0.2 г/л (85/15, об. рН 6.5 устанавливали добавлением фосфорной кислоты), скорость – 1 мл/мин, ГЭ.	50 – 10000 нг/мл 50 нг/мл	[54]
Лекарственные средства	ВЭЖХ, ДМ (210 и 254)	Hypersil BDS C18	АСН / фосфатный буф. раствор, рН 6 (Фаза А: 60/40, об. фаза Б: 80/20, об.), скорость – 1 мл/мин, ГЭ.	20-1000 мкг/мл	[55]

Разработан оригинальный способ определения ПЦ и пролина методом спектроскопии комбинационного рассеяния, включающий сбор более 8000 спектров 5 модельных растворов с содержанием ПЦ от 0-100 %, и предварительную обработку результатов спектрального анализа для удаления спектральных шумов. Концентрацию аналитов на каждом пикселе устанавливали PLS-моделированием. Пример Рамановского картирования приведен на рис. 3. В диапазоне концентраций 0.05-1.0 % мас. относительная точность прогноза результатов анализа составляет не менее ± 2.4 %, при этом предел обнаружения сопоставим с ВЭЖХ [49].

Предложен простой способ определения ПЦ в плазме крови и в цереброспинальной жидкости методом мицеллярной электрокинетической хроматографии с детектированием при 200 нм. Отделение аналитов от биологической матрицы проводили при 25 °С, используя фоновый электролит, состоящий из смеси буферного раствора трис(гидроксиметил)аминометан - фосфорная кислота (рН 9.5) с додецилсульфатом натрия. В качестве внутреннего стандарта применен имидазол. Линейный диапазон определяемых концентраций 5-500 мкг/мл; предел обнаружения ПЦ в плазме и ЦЖ 1.0 мкг/мл [50].

Проточно-инжекционный спектрофотометрический метод применен для определения топира-

мата, ПЦ и леветирацетама в фармацевтических составах. Способ определения основан на реакции аналитов с орто-фталальдегидом и 2-меркаптоэтанолом в основном буферном растворе. Оптическую плотность измеряли в условиях потока при 295 нм. Изучено влияние объема впрыскиваемого образца, рН, ионной силы раствора, концентрации реагента и скорости его потока [51].

В работе [52] анализ выполняли методом УФ-ВЭЖХ в условиях градиентного элюирования. Нижний предел определения ПЦ 2 мкг/мл. Способ применен для исследования биоэквивалентности двух лекарственных препаратов, содержащих 800 мг ПЦ.

Дифракционные и спектроскопические методы выбраны для количественного определения бинарных порошковых смесей ПЦ FII (6.403) и FIII (6.525). Применялись порошковая рентгеновская дифракция, Рамановская и ближняя инфракрасная спектроскопии. Методы спектроскопии позволяют достигать лучшие аналитические характеристики для количественного анализа полиморфной смеси [53].

Для разделения и определения ПЦ и его метаболитов [2-оксопирролидин-1-ил уксусной кислоты, пирролидин-2-она, метил(2-оксопирролидин-1-ил)ацетат и этил(2-оксопирролидин-1-ил)ацетат] применен метод ВЭЖХ. Разделение осу-

Таблица 3.

Методы и условия определения никотиновой кислоты в различных объектах анализа.

Метод	Условия определения	Линейный диапазон концентраций	Предел определения	Матрица	Литература
ДИВА	УПЭ (рабочий электрод), модифицированный МИП полимером; ХСЭ (электрод сравнения)	0.01–0.2 ммоль/л	0.008 ммоль/л	Урина, фарм-препараты	[58]
МС с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией	Матрица – НК, растворитель для матрицы – толуол. Для десорбции и ионизации применяют азотный лазер.	80–1000 нг/мл	20 нг/мл	Урина	[60]
ВЭЖХ УФ	ПФ А – 0,6% фосфорной кислоты), рН 1,5–1,8; В – АСН. НФ – Luna C18 (2) и Gemini C18, режим ГЭ, длина волны детектора – 244 нм	0.2-200 мг/л	0.2 мг/л	Витаминовые комплексы	[61]
ВЭЖХ УФ	НФ – Luna C18. ПФ – смесь фосфатного буферного раствора (рН 1,75) и АСН. В эксперименте, концентрация органического модификатора в МП варьировалось от 0,5 до 30 % об.; режим ГЭ. Длина волны детектора – 254 нм.	н.д.	н.д.	Фармацевтические препараты	[63]
ВЭЖХ УФ	НФ - Agilent ZORBAX SB-C18, НФ – АСН / дистиллированная вода (85:15, об.). Длина волны – 261 нм, скорость потока – 1.0 мл/мин.	10-80 мкг/мл	н.д.	Таблетки	[64]
ВЭЖХ, ФЛ	НФ – Nova-Pak C18, ПФ – состоит из метанола (растворитель А) и 0.05 М NaH ₂ PO ₄ , содержащий 0.005 М гексансульфоновая кислота, рН 3.0 (растворитель В), ГЭ. Длины волн сканирующего флуоресцентного детектора 290 нм (возбуждение) и 390 нм (излучение).	0-50 мкг/мл	20 нг/мл	Лекарственные препараты	[65]
ВЭЖХ, АМ	НФ - Luna C18, ПФ – метанол / фосфатный буферный раствор	н.д.	70 нг/мл	Урина	[67]
СФ	Обработку результатов проводили с помощью математического моделирования. Интервал длин волн 216-240 нм.	н.д.	н.д.	Лекарственное средство	[68]
ГХ, ТМС	НФ – Waters Spherisorb®, ПФ – АСН / вода и 0,1 % муравьиная кислота. Электрораспылительная ионизация. Внутренний стандарт – 6-хлорникотинамид.	10-2000 нг/мл	10 нг/мл	Плазма крови человека	[69]
ЦВА	Поликристаллический золотой электрод	$2.7 \times 10^{-6} - 2.4 \times 10^{-3}$ моль/л	2.7×10^{-7} моль/л	Фарм. препараты	[71]
ГХ-МС/МС	НФ - Agilent Zorbax SB C18, ПФ (А – 0.1 муравьиная кислота/вода, В – АСН), режим ГЭ	2-120 нг/мл	1.3 нг/мл	Плазма крови человека	[72]
ГХ-МС/МС	НФ - Hurity Advance, ПФ – 0.1 % формигатный буфер / АСН (20:80, об.).	20.2-6026 нг/мл	21.0 нг/мл	Плазма крови человека	[73]
ХА	Углеродные нанотрубки, модифицированные нанокompозитным диоксидом титана / УПЭ	$1.0 \times 10^{-6} - 1.2 \times 10^{-4}$ моль/л	2.7×10^{-7} моль/л	Урина	[75]
ЦВА	УПЭ	$5.0 \times 10^{-5} - 3.0 \times 10^{-3}$ моль/л	3.1×10^{-5} моль/л	Урина	[79]

Примечания: УПЭ – угольно-пастовый электрод, ДИВА – дифференциально-импульсная вольтамперометрия, АМ – амперометрия, ЦВА – циклическая вольтамперометрия, ХА – хроноамперометрия; детекторы: АМ – амперометрический, ФЛ – флуориметрический, НФ – неподвижная фаза, ПФ – подвижная фаза

щественности на колонке С18, в качестве ПФ выбрана смесь ацетонитрила и водного раствора триэтиламина. Предел определения ПЦ составляет 50 нг/мл [54].

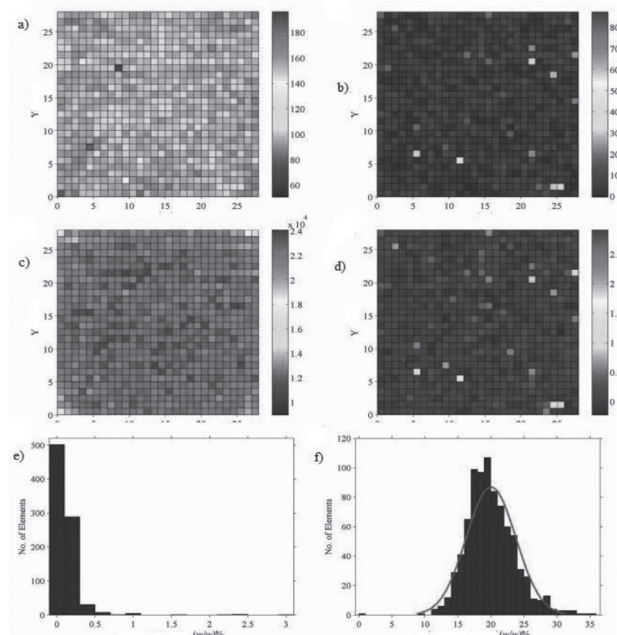


Рис. 3. Рамановское «изображение» смеси порошка парацетама 0.10 % при 508 см⁻¹: необработанные данные (а); данные с цифровой обработкой сигналов с учетом примесей (б), с учетом PC1 (с) и PLS, показывающее пространственное распределение парацетама в смеси 0.10 % (д). Цветные полосы представляют интенсивность комбинационного рассеяния (Y), и содержание ПЦ в % мас. соответственно. Гистограммы одномерных оценок прогноза PLS для содержания парацетама в порошковых смесях с приготовленными концентрациями 0.10 % (е) и 20.02 % (ф) парацетама [49].

ОФ ВЭЖХ выбрана для определения ПЦ в смеси с ЦН. Разделение проводили на колонке с С₁₈. Детектирование – при 210 нм. Линейный диапазон определяемых концентраций – 20–200, 20–1000 мкг/мл соответственно для ЦН и ПЦ [55]. Условия хроматографического определения ПЦ систематизированы в табл. 2.

Комбинация цитиколина (лекарственное средство, применяемое с ноотропной и психостимулирующей целью) и ПЦ в таблетированной форме недавно представлена на фармацевтическом рынке. Метод СФ позволяет определять их одновременно в диапазоне 5–13 мкг/мл (цитиколин) и 10–22 мкг/мл (ПЦ) [56].

4. Способы определения никотиновой кислоты и пикамилаона.

НК (пиридин-3-карбоновая кислота) – представитель гидрофильного комплекса витаминов группы В, также она является компонентом адениндинуклеотид никотинамида (НАД), который получают из никотинамида [57].

Для определения НК в лекарственных средствах и биообъектах применяют ВЭЖХ [61, 63–66, 67, 74], ГХ [69, 72, 73], КЭ [70, 78], электрохимические методы [58, 62, 71, 75, 77, 79], мицелярную и ионную хроматографии [77, 78], биохимические и флуориметрические методы анализа [76, 80, 81]. Условия детектирования никотиновой кислоты приведены в табл. 3. Авторы работ достигли низких пределов обнаружения. Наиболее чувствительные способы позволяют детектировать НК на уровне 2.7 · 10⁻⁷ моль/л [71] и 1,3 нг/мл [69].

5. Методы пробоподготовки

Перед анализом лекарственных средств таблетки растворяют в метаноле [15, 23, 24, 31, 36, 37, 43, 45, 51, 64, 65, 74], этаноле [16, 28, 33, 43, 60, 74], ацетонитриле [55, 63], растворах соляной [48], фосфорной (применялась в качестве стабилизатора) [61, 75] кислот, ультрачистой воде [66], а также в ПФ [8, 54] с последующей обработкой ультразвуком. Например, в [13] капсулы или таблетки массой около 0.6–1.2 г растворяли в 50 мл абсолютного этанола. Для продуктов в порошковой форме (спортивное питание) 2 г продукта растворяли в 300 мл раствора этанола (40 об. %), добавляли 190 мл дистиллированной воды и 60 мл буферного раствора с рН 7.4 (1.5 М КН₂РO₄ в D₂O, 0.1% 3-(триметилсилил)пропионовой кислоты-d₄, 3 мМ NaN₃).

В отличие от лекарственных форм, при анализе биологических материалов необходимо провести многостадийную пробоподготовку. Перед анализом предварительно проводят жидкостную (ЖЭ) [8, 9, 17, 69, 73] или твердофазную (ТФЭ) экстракцию [18] с последующим элюированием метанолом, упариванием элюата на водяной бане в токе азота при 40 °С и растворением сухого остатка в ПФ [10].

При анализе плазмы крови ее размораживают, добавляют смесь хлороформа и гексана и замораживают 10 мин при -70 °С. Органический слой отделяют и упаривают досуха при 50 °С в токе азота. Остаток растворяют в 500 мл метанола, снова досуха упаривают и растворяют в 100 мл подвижной фазы [32]. Также, пробы плазмы крови предварительно депротеинизируют ацетонитрилом [69] и проводят осаждение белков хлорной [52] или трихлоруксусной [47] кислотой.

Для приготовления микросомальных препаратов [44] печени применяют трис(гидроксиэтил)аминометан - HCl буферный раствор (рН 7.4), MgCl₂, никотинамидадениндинуклеотидфосфат и ПЦ. Раствор перемешивают и центрифугируют 10 мин при 4 °С. Супернатант переносят в пробирку и упаривают досуха под вакуумом, добавляют 100 мл ПФ, состоящей из ацетонитрила и аммонийного ацетатного буферного раствора.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ВЫВОДЫ

По обзору публикаций в различных изданиях за 2005 по 2019 годы наиболее распространенными методами определения НТ являются хроматографические (ВЭЖХ, ГХ, ТСХ, мицеллярная, ионная хроматографии), электрохимические, спектроскопические (ЯМР, ИК-, Рамановская спектроскопии), спектрофотометрические, флуориметрические методы и КЭ. Хроматографические методы предпочтительны, они сочетаются с ЖЭ и ТФЭ. При этом существенно уменьшаются пределы определения (менее 1 нг/мл), особенно при применении гибридных методов (сочетание ВЭЖХ с МС)

Преимущество спектрофотометрических методов – в их доступности, возможности проводить анализ без сложной пробоподготовки, часто многостадийной. Их применение ограничено математическими расчётами, для многих из которых необходим большой набор экспериментальных данных и соответствующее программное обеспечение (методы наименьших квадратов с весовой матрицей, спектрального остаточного увеличения в сочетании с методом наименьших квадратов и проекции на латентные структуры). СФ предпочтительна при анализе НТ в бинарных лекарственных препаратах (ВП – фолиевая кислота; ЦН – парацетамол - дименгидринат, ПЦ - ницерголин - димперидон; ПЦ - пролин).

Редко при определении НТ в биологических объектах востребованы электрохимические методы анализа.

В отличие от метаболизма в живых организмах НТ в природных водах относительно стабильны и могут попадать в нее через коммунальные сооружения (с бытовыми стоками) и в результате деятельности фармкомпаний, медицинских учреждений, отраслей сельского хозяйства. При озонировании и хлорировании вод азотосодержащие вещества, к которым относятся НТ, образуются продукты, которые не только трудно деградируют, но и обладают бактерицидными свойствами, тем самым, попадая на очистные сооружения они

приводят к гибели микроорганизмов биологически активного ила [82-84].

Определение НТ в природных водах осложняется их присутствием в окружающей среде на уровне микро- и ультрамикроразнообразий. Следует отметить, что воздействие НТ и их производных на природные объекты, а также на биологически активный ил очистных сооружений практически не изучалось. Соответственно, способы определения НТ в природных объектах, в приведенных в обзоре работах, не изложены. Очевидно проблема определения НТ и их производных в природных объектах будет решаться в ближайшем будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Truelsen T., Begg S. The global burden of cerebrovascular disease. Режим доступа: https://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovascularstroke.pdf (дата обращения: 22.01.2020).
2. Егоров К.А. // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 3. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13722> (дата обращения: 22.05.2019).
3. Chandra A., Li W.A., Stone C.R., Geng X., Ding Y. // Brain Circ. 2017. Vol. 3, pp. 45-56.
4. Корректоры мозгового кровообращения, психостимуляторы и ноотропы. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/books_book_id_2_page_113.htm (дата обращения 20.01.2020).
5. Lanni C., Lenzken S.C., Pascale A., Del Vecchio I., Racchi M., Pistoia F., Govoni S. // Pharmacol. Res. 2008. Vol. 57. № 3, pp. 196-213.
6. Suliman N.A., Mat Taib C.N., Mohd Moklas M.A., Adenan M.I., Hidayat Baharuldin M.T., Basir R. // eCAM. 2016. Vol. 4391375.
7. El-Gindy A., Emara S., Mesbah M.K., Hadad G.M. // J. Farmaco. 2005. Vol. 60. № 5, pp. 425-438.
8. Elkady E.F., Tammam M.H., Mohamed A.A. // J. AOAC Int. 2017. Vol. 100. № 3, pp. 671-676.
9. Wang M., Wang L., Sun J., Zhang L., Zhao L., Xiong Z. // J. Chromatogr. Sci. 2018. Vol. 56. № 3, pp. 225-232.
10. Xia H.-M., Su L.-N., Guo J.-W., Liu G.-M., Pang Z.-Q., Jiang X.-G., Chen J. // J. Chromatogr. B. 2010. Vol. 878. № 22, pp. 1959-1966.
11. French J.M., King M.D., Mc Dougal O.M. // Nat. Prod. Commun. 2016. Vol. 11. № 5, pp. 607-609.
12. Avula B., Chittiboyina A.G., Sagi S., Wang Y.H., Wang M., Khan I.A., Cohen P.A. // Drug. Test. Anal. 2016. Vol. 8. № 3-4, pp. 334-343.

13. Monakhova Y.B., Kuballa T., Löbell-Behrends S., Maixner S., Kohl-Himmelseher M., Ruge W., Lachenmeier, D.W. // *Drug. Test. Anal.* 2012. Vol. 5. № 6, pp. 400-411.
14. Senbagalakshmi P., Rao M.V., Kumar T.S. // In *Catharanthus roseus*. Springer International Publishing. New York City. US, 2017. pp. 153-199.
15. Kumar S., Singh A., Kumar B., Singh B., Bahadur L., Lal M. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2018. Vol. 151, pp. 32-41.
16. Kumar S., Bajpai V., Singh A., Kumar B. // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2018. Vol. 32. № 4, pp. 319-332.
17. Chen J., Cai J., Tao W., Mei N., Cao S., Jiang X. // *J. Chromatogr. B.* 2006. Vol. 830. № 2, pp. 201-206.
18. Manman W., Lijuan W., Jinghan S., Lili Z., Longshan Z., Zhili X. // *J. Chromatogr. Sci.* 2018. Vol. 56. № 3, pp. 225-232.
19. Yang Y., Lou K., Gong W., Mei X.-G., Zhang K.-C.S // *Chromatographia.* 2011. Vol. 73, pp. 775-779.
20. Полковникова Ю.А., Леньшин А.С., Середин П.В., Минаков Д.А., Третьякова Е.В. // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2016. № 3. С. 120-125.
21. Полковникова Ю.А., Дзюба В.Ф., Селина Н.П. // *Фармация.* 2015. № 5. С. 8-11.
22. Полковникова Ю.А. // *Успехи современного естествознания.* 2014. № 4. С. 75-78.
23. Tawakkol S.M., El-Zeiny M.B., Hemdan A. // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2017. Vol. 173, pp. 892-896.
24. Lamie N.T., Monir H.H. // *J. Chromatogr. Sci.* 2015. Vol. 103, pp. 1-7.
25. Christiansen M.L., Holm R., Abrahamsson B., Jacobsen J., Kristensen J., Andersen J.R., Müllertz A. // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016. Vol. 84, pp. 77-82.
26. Abdelrahman M.M. // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2013. Vol. 113, pp. 291-296.
27. Lamie N.T., Yehia A.M. // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2015. Vol. 150, pp. 142-150.
28. Lamie N.T. // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2015. Vol. 141, pp. 193-201.
29. Czaja T., Mazurek S., Szostak R. // *Talanta.* 2016. Vol. 161, pp. 655-659.
30. Abdelal A.A., Kitagawa S., Ohtani H., El-Enany N., Belal F., Walsh M. I. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008. Vol. 46. № 3, pp. 491-497.
31. EL-Houssini O.M., Zawilla N.H., Mohammad M.A. // *Analytical Chemistry Insights.* 2013. Vol. 8, pp. 99-106.
32. Nowacka-Krukowska H., Rakowska M., Neubart K., Kobylińska M. // *Acta Pol. Pharm.* 2007. Vol. 64. № 5, pp. 407-411.
33. El-Sayed G.O., Yasin S.A., El Badawy A.A. // *Anal. Lett.* 2008. Vol. 41. № 17, pp. 3021-3033.
34. Hegde R.N., Hosamani R.R., Nandibewoor S.T. // *Colloids Surf. B: Biointerfaces.* 2009. Vol. 72. № 2, pp. 259-265.
35. Metwally F.H., Elzeany B.A., Darwish H.W. // *J. AOAC Int.* 2005. Vol. 88. № 6., pp.1666-1676.
36. Zayed S.I.M. // *J. Anal. Chem.* 2010. Vol. 65. № 9, pp. 921-928.
37. Walsh M.I., Belal F., El-Enany N., Abdelal A.A. // *J. Fluoresc.* 2007. Vol. 18. № 1, pp. 61-74.
38. Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А. // *Вопросы естествознания.* 2014. Т. 1. № 2. С. 133-138.
39. Илларионова Е.А., Чмелевская Н.В., Муравьева Г.М. // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2015. Т. 135. № 4. С. 68-71.
40. Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А., Алферова Л.Н. // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2013. Т. 120. № 5. С. 40-42.
41. Сорокоумова М.В., Компанцев В.А., Щербакова Л.И., Мирошниченко К.А., Платонова А.Ю. // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2017. № 4. С. 136-141.
42. Malykh A.G., Sadaie M.R. // *Drugs.* 2010. Vol. 70. № 3, pp. 287-312.
43. Sahu K., Siddiqui A.A., Shaharyar M., Ahmad N., Anwar M., Ahmad F.J. // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 65, pp. 94-101.
44. Barkat K., Ahmad M., Minhas M., Malik M., Sohail M. // *Drug Research.* 2014. Vol. 64. № 7, pp. 384-388.
45. Lenzen C., Winterfeld G. A., Schmitz O.J. // *Anal. Bioanal. Chem.* 2016. Vol. 408. № 15, pp. 4103-4110.
46. Siddiqui F.A., Sher N., Shafi N., Wafa Sial A., Ahmad M., Naseem H. // *BioMed Research. International.* 2014. Vol. 2014, pp. 1-8.
47. Wang X., Zhu J., Xu R., Yang X., Wu H., Lin D., Jiao W., Hu L. // *Biomed. Chromatogr.* 2010. Vol. 24. № 10, pp. 1108-1112.
48. El-Saharty Y.S. // *J. AOAC Int.* 2008. Vol. 91. № 2, pp. 311-321.
49. Li B., Calvet A., Casamayou-Boucau Y., Morris C., Ryder A.G. // *Anal. Chem.* Vol. 87. № 6, pp. 3419-3428.

50. Yeh H.-H., Yang Y.-H., Ko J.-Y., Chen S.-H. // *J. Chromatogr. A*. 2006. Vol. 1120. № 1-2, pp. 27-34.
51. Hadad G.M., Abdel-Salam R.A., Emara S. // *Acta Pharm.* 2011. Vol. 61. № 4, pp. 377-389.
52. Curticaean A., Imre S.J. // *Biochem Biophys Methods*. 2007. Vol. 69. № 3, pp. 273-281.
53. Croker D.M., Hennigan M.C., Maher A., Hu Y., Ryder A.G., Hodnett B.K. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012. Vol. 63, pp. 80-86.
54. Saeed Arayne M., Sultana N., Ahmed Siddiqui F., Zeeshan Mirza A., Qureshi F., Hashim Zuberi M. // *J. Chromatogr. Sci.* 2010. Vol. 48. № 7, pp. 589-594.
55. EL-Houssini O.M., Zawilla N.H., Mohammad M.A. // *Analytical Chemistry Insights*. 2013. Vol. 8, pp. 99-106. doi: 10.4137/ACI.S12478
56. Rahate K., Sivadas A., Sathi A., Sathi K. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2013. Vol. 5. № 3, pp. 202.
57. Iwaki M, Murakami E, Kakehi K. // *J. Chromatogr B*. 2000. Vol. 747, pp. 229-240 DOI: 10.1016/s0378-4347(99)00486-7
58. Alizadeh T., Amjadi S. // *Microchim. Acta*. 2017. Vol. 184. № 8, pp. 2687-2695.
59. Antal I.P., Bazel Y.R., & Kormosh Z.A. // *J. Anal. Chem.* 2013. Vol. 68. № 7, pp. 565-576.
60. Shrivastava K., Patel D.K. // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2011. Vol. 78. № 1, pp. 253-257.
61. Bendryshev A.A., Pashkova E.B., Pirogov A.V., Shpigun O.A. // *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2010. Vol. 65. № 4, pp. 260-268.
62. Bobreshova O.V., Parshina A.V., Pozhidaeva Y.V. // *J. Anal. Chem.* 2013. Vol. 68. № 4, pp. 321-327.
63. Chirkin V.A., Karpov S.I., Selemenev V.F. // *Russ. J. Phys. Chem.* 2012. Vol. 86. № 12, pp. 1903-1908.
64. Sangshetti J.N., Aqeel M., Zaheer Z., Ahmed R.Z., Dehghan M.H.G., Gonjari I., Saudi J. // *J. Saudi Chem. Soc.* 2016. Vol. 20, pp. 328-333.
65. Gliszczynska-Świgło A., Rybicka I. // *Food Anal. Methods*. 2014. Vol. 8. № 1, pp. 139-146.
66. León-Ruiz V., Vera S., González-Porto A.V., San Andrés M.P. // *Food Anal. Methods*. 2012. Vol. 6. № 2, pp. 488-496.
67. Wang L.H. // *Anal. Lett.* 2016. Vol. 49, pp. 1467-1479.
68. Alahmad S., Elfatry H.M., Mabrouk M.M., Hammad S.F., Mansour F.R. // *Curr. Drug Discov. Technol.* 2018. Vol. 15. № 2, pp. 149-155.
69. Szafarz M., Lomnicka M., Sternak M., Chlopicki S., Szymura-Oleksiak J. // *J. Chromatogr. B*. 2010. Vol. 878. № 11-12, pp. 895-902.
70. Liu H.X., Xu Y., H. Li, Yan Y.M., Ye K.Q., Wang L.T., Cao H. // *J. Chem. Pharm. Res.* 2014. Vol. 6. № 5, pp. 1327-1333.
71. Wang X., Yang N., Wan Q. // *Electrochim. Acta*. 2016. Vol. 52, pp. 361-368.
72. Zhang Y., Li L., Wang Q., Shen M., Han W., Yang X., Ma A Zhou Z. // *Anal. Bioanal. Chem.* 2019. Vol. 411. № 15, pp. 3361-3372.
73. Wang Y., Song M., Hang T., Wen A., Yang L. // *Chromatographia*. 2010. Vol. 72. № 3-4, pp. 245-253.
74. Muszalska I., Kiaszewicz K., Ksoń D., Sobczak A. // *J. Anal. Chem.* 2013. Vol. 68. № 11, pp. 1007-1013.
75. Wu J., Liu H., Lin Z. // *Sensors*. 2008. Vol. 8, pp. 7085-7096.
76. Zuo P., Gao J., Peng J., Liu J., Zhao M., Zhao J., He H. // *Microchim. Acta*. 2015. Vol. 183. № 1, pp. 329-336.
77. Yao L.D., Tang Y.W., Huang Z.F. // *Anal. Lett.* 2007. Vol. 40. № 4, pp. 677-688.
78. Zhang J., Chakraborty U., Foley J.P. // *Electrophoresis*. 2009. Vol. 30. № 22, pp. 3971-3977.
79. Amjadi S., Alizadeh T. // *Anal. Bioanal. Electrochem.* 2017. Vol. 9, № 1, pp. 126-133.
80. Liu M., Zhang D., Wang X.L., Zhang L.N., Han J., Yang M., Xiao X., Zhang Y.N., Liu H.C. // *J. Chromatogr. B*. 2012. Vol. 904, pp. 107-114
81. Zuo P., Gao J., Peng J., Liu J., Zhao M., Zhao J., He H. // *Microchim. Acta*. 2015. Vol. 183. № 1, pp. 329-336.
82. Identification and assessment of selected pharmaceuticals and their metabolites (degradation and transformation products) in the water cycle. Final Report FKZ 206 61 202 for the German Federal Environment Agency. Freiburg (in German). Режим доступа: <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/461/publikationen/4149.pdf> (дата обращения 22.01.2020).
83. Gartiser S., Hafner C., Kronenberger-Schäfer K., Happel O., Trautwein C., Kümmerer K. // *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2012. Vol. 19. № 8, pp. 3597-3609.
84. Liu Y.-J., Liu H.-S., Hu C.-Y., Lo S.-L. // *Water Research*. 2019. Vol. 155, pp. 56-65.

Кушнир А. А., Суханов П. Т., Сизо К. О.

Воронежский государственный университет инженерных технологий

**Суханов П. Т., д.х.н., профессор кафедры физической и аналитической химии*

E-mail: pavel.suhanov@mail.ru

Кушнир А.А., к.х.н., доцент кафедры технологии органических соединений, переработки полимеров и техносферной безопасности

E-mail: kushnir_aleksei@mail.ru

Сизо К.О., студентка факультета экологии и химической технологии

E-mail: ksenia5551406@mail.ru

Voronezh State University of Engineering Technologies

**Sukhanov P.T., PhD., DSci., Full Professor, Department of Physical and Analytical Chemistry*

E-mail: pavel.suhanov@mail.ru

Kushnir A.A., PhD., Associate Professor, Department of Compound Technology, Polymer Converters and Technosphere Safety

E-mail: kushnir_aleksei@mail.ru

Sizo K.O., student of the Faculty of Ecology and Chemical Technology

E-mail: ksenia5551406@mail.ru

DETERMINATION OF NOOTROPES IN MEDICINES MEANS, BIOLOGICAL OBJECTS AND FOOD ADDITIVES (REVIEW)

A. A. Kushnir, P. T. Sukhanov, K. O. Sizo

Voronezh State University of Engineering Technologies

Abstract. Nootropics (NT) are compounds of synthetic and natural origin that increase the mental abilities of a person. In the treatment with drugs containing NT, the negative consequences of their prolonged use (headaches, lowering blood pressure) and the potential dependence of the body on them are paramount.

The article provides an overview of the works published in 2005 to 2019 on the methods for the determination of vinpocetine (VP), cinnarizine (CN), piracetam (PC) and nicotinic acid (NK) in drugs, biological media (urine, plasma, brain, etc.) and food additives. The use of liquid and solid phase extraction for the isolation, isolation, and concentration of NTs from various matrices is discussed. A tendency has been found to increase the number of publications on methods and methods for sample preparation of objects for analysis and determination of NT in various media.

Chromatographic (high-performance liquid, gas, thin-layer micellar, ion chromatography), electrochemical, spectroscopic (NMR, IR, Ramanov spectroscopy), spectrophotometric (projection on latent structures, multiple linear regression and other options), fluorimetric methods and are recommended for determining NT. capillary electrophoresis. The conditions for NT detection, the applied mobile and stationary phases (including their composition and elution mode), the characteristics of electrochemical determination, the detection limits in various matrices, and also the linear ranges of the determined concentrations are given.

The methods discussed in the review have been successfully applied:

- for the determination of NT in commercial medicines and their binary mixtures (VP - with folic acid; CN - with paracetamol, dimenhydrinat, PC, nicergoline, dimeperidone; PC - with proline),
- when analyzing biological materials, studying pharmacokinetics, targeted delivery in newly developed drugs and determining their authenticity.

Actively developing methods for the determination of NT metabolites and x metabolites [2-oxopyrrolidin-1-yl acetic acid, pyrrolidin-2-one, methyl (2-oxopyrrolidin-1-yl) acetate and ethyl (2-oxopyrrolidin-1-yl) acetate, apovincamic acid] in various objects, including those with a complex matrix.

To improve the analytical characteristics of methods and techniques for determining NT in various objects, mathematical methods of processing measurement results are widely used.

Keywords: nootropics, determination, vinpocetine, cinnarizine, piracetam, nicotinic acid, chromatography, spectral methods, analysis.

REFERENCES

1. Truelsen T., Begg S. The global burden of cerebrovascular disease. Available at: https://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovascularstroke.pdf (accessed 22.01.2020).
2. Egorov K.A. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2014, No. 3. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13722> (accessed 22 May 2019).
3. Chandra A., Li W.A., Stone C.R., Geng X., Ding Y., *Brain Circ.*, 2017, Vol. 3, pp. 45-56. DOI: 10.4103/bc.bc_10_17.
4. *Korrektory mozgovogo krovoobrashcheniya, psikhostimulyatory i nootropy*. Available at: https://www.rlsnet.ru/books_book_id_2_page_113.htm (accessed 20 January 2020).
5. Lanni C., Lenzken S.C., Pascale A., Del Vecchio I., Racchi M., Pistoia F., Govoni S., *Pharmacol. Res.*, 2008, Vol. 57, No. 3, pp. 196-213. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.02.004.
6. Suliman N.A., Mat Taib C.N., Mohd Moklas M.A., Adenan M.I., Hidayat Baharuldin M.T., Basir R., *eCAM*, 2016, Vol. 4391375. DOI: 10.1155/2016/4391375.
7. El-Gindy A., Emara S., Mesbah M.K., Hadad G.M., *Il Farmaco*, 2005, Vol. 60, No. 5, pp. 425-438. DOI: 10.1016/j.farmac.2005.01.013.
8. Elkady E.F., Tammam M.H., Mohamed A.A., *J. AOAC Int.*, 2017, Vol. 100, No. 3, pp. 671-676. DOI: 10.5740/jaoacint.16-0239.
9. Wang M., Wang L., Sun J., Zhang L., Zhao L., Xiong Z., *J. Chromatogr. Sci.*, 2018, Vol. 56, No. 3, pp. 225-232. DOI: 10.1093/chromsci/bmx104.
10. Xia H.-M., Su L.-N., Guo J.-W., Liu G.-M., Pang Z.-Q., Jiang X.-G., Chen J., *J. Chromatogr. B*, 2010, Vol. 878, No. 22, pp. 1959-1966. DOI: 10.11669/cpj.2013.22.016.
11. French J.M., King M.D., Mc Dougal O.M., *Nat. Prod. Commun.*, 2016, Vol. 11, No. 5, pp. 607-609. DOI: 10.1055/s-0036-1578622.
12. Avula B., Chittiboyina A.G., Sagi S., Wang Y.H., Wang M., Khan I.A., Cohen P.A., *Drug. Test. Anal.*, 2016, Vol. 8, No. 3-4, pp. 334-343. DOI: 10.1002/dta.1853.
13. Monakhova Y.B., Kuballa T., Löbell-Behrends S., Maixner S., Kohl-Himmelseher M., Ruge W., Lachenmeier, D.W., *Drug. Test. Anal.*, 2012, Vol. 5, No. 6, pp. 400-411. DOI: 10.1002/dta.1367.
14. Senbagalakshmi P., Rao M.V., Kumar T.S. In *Catharanthus roseus*. Springer International Publishing. New York City. US, 2017. pp. 153-199. DOI: 10.1007/978-3-319-51620-2_8
15. Kumar S., Singh A., Kumar B., Singh B., Bahadur L., Lal M., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2018, Vol. 151, pp. 32-41. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.12.040.
16. Kumar S., Bajpai V., Singh A., Kumar B., *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2018, Vol. 32, No. 4, pp. 319-332. DOI: 10.1002/rcm.8037.
17. Chen J., Cai J., Tao W., Mei N., Cao S., Jiang X., *J. Chromatogr. B*, 2006, Vol. 830, No. 2, pp. 201-206. DOI: 10.1002/jssc.200500284.
18. Xia, H.-M., Su, L.-N., Guo, J.-W., Liu, G.-M., Pang, Z.-Q., Jiang, X.-G., & Chen, J. (2010). Determination of vinpocetine and its primary metabolite, apovincaminic acid, in rat plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 878(22), 1959–1966. doi:10.1016/j.jchromb.2010.05.029
19. Yang Y., Lou K., Gong W., Mei X.-G., Zhang K.-C.S., *Chromatographia*, 2011, Vol. 73, pp. 775-779. DOI: 10.1007/s10337-011-1937-2
20. Polkovnikova Yu.A., Len'shin A.S., Seredin P.V., Minakov D.A., Tret'yakova E.V., *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 2016, No. 3. pp. 120-125.
21. Polkovnikova Yu.A., Dzyuba V.F., Selina N.P., *Farmatsiya*, 2015, No. 5, pp. 8-11.
22. Polkovnikova Yu.A., *Uspekhi sovremenno go estestvoznaniya*, 2014, No. 4, pp. 75-78.
23. Tawakkol S.M., El-Zeiny M.B., Hemdan A., *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2017, Vol. 173, pp. 892-896. DOI: 10.1016/j.saa.2016.10.055.
24. Lamie N.T., Monir H.H., *J. Chromatogr. Sci.*, 2015, Vol. 103, pp. 1-7. DOI: 10.1093/chromsci/bmv103.
25. Christiansen M.L., Holm R., Abrahamsson B., Jacobsen J., Kristensen J., Andersen J.R., Müllertz A., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2016, Vol. 84, pp. 77-82. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.01.011.
26. Abdelrahman M.M., *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2013, Vol. 113, pp. 291-296. DOI: 10.1016/j.saa.2013.04.120.
27. Lamie N.T., Yehia A.M., *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2015, Vol. 150, pp. 142-150. DOI: 10.1016/j.saa.2015.05.048
28. Lamie N.T., *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2015, Vol. 141, pp. 193-201. DOI: 10.1016/j.saa.2015.01.033

29. Czaja T., Mazurek S., Szostak R., *Talanta*, 2016, Vol. 161, pp. 655-659. DOI: 10.1016/j.talanta.2016.09.028.
30. Abdelal A.A., Kitagawa S., Ohtani H., El-Enany N., Belal F., Walash M. I., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2008, Vol. 46, No. 3, pp. 491-497. DOI: 10.1016/j.jpba.2007.11.012.
31. EL-Houssini O.M., Zawilla N.H., Mohammad M.A., *Analytical Chemistry Insights*, 2013, Vol. 8, pp. 99-106. DOI: 10.4137/ACI.S12478.
32. Nowacka-Krukowska H., Rakowska M., Neubart K., Kobylińska M., *Acta Pol. Pharm.*, 2007, Vol. 64, No. 5, pp. 407-411.
33. El-Sayed G.O., Yasin S.A., El Badawy A.A., *Anal. Lett.*, 2008, Vol. 41, No. 17, pp. 3021-3033. DOI: 10.1080/00032710802463915
34. Hegde R.N., Hosamani R.R., Nandibewoor S.T., *Colloids Surf. B: Biointerfaces*. 2009. Vol. 72. No. 2, pp. 259-265. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2009.04.013.
35. Metwally F.H., Elzeany B.A., Darwish H.W., *J. AOAC Int.*, 2005, Vol. 88, No. 6., pp.1666-1676.
36. Zayed S.I.M., *J. Anal. Chem.*, 2010, Vol. 65, No. 9, pp. 921-928. DOI: 10.1134/S1061934810090066.
37. Walash M.I., Belal F., El-Enany N., Abdelal A.A., *J. Fluoresc.*, 2007, Vol. 18, No. 1, pp. 61-74. DOI:10.1007/s10895-007-0238-5.
38. Chmelevskaya N.V., Illarionova E.A., *Voprosy estestvoznaniya*, 2014, Vol. 1. No. 2, pp. 133-138.
39. Illarionova E.A., Chmelevskaya N.V., Murav'eva G.M., *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*, 2015, Vol. 135, No. 4, pp. 68-71.
40. Chmelevskaya N.V., Illarionova E.A., Alferova L.N., *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*, 2013, Vol. 120, No. 5, pp. 40-42.
41. Sorokoumova M.V., Kompantsev V.A., Shcherbakova L.I., Mirosnichenko K.A., Platonova A.Yu., *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 2017, No. 4, pp. 136-141.
42. Malykh A.G., Sadaie M.R., *Drugs.*, 2010, Vol. 70, No. 3, pp. 287-312. DOI: 10.2165/11319230-000000000-00000.
43. Sahu K., Siddiqui A.A., Shaharyar M., Ahmad N., Anwar M., Ahmad F.J., *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, Vol. 65, pp. 94-101. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.04.053.
44. Barkat K., Ahmad M., Minhas M., Malik M., Sohail M., *Drug Research*, 2014, Vol. 64, No. 7, pp. 384-388. DOI: 10.1055/s-0033-1363248.
45. Lenzen C., Winterfeld G. A., Schmitz O.J., *Anal. Bioanal. Chem.*, 2016, Vol. 408, No. 15, pp. 4103-4110. DOI: 10.1007/s00216-016-9499-7.
46. Siddiqui F.A., Sher N., Shafi N., Wafa Sial A., Ahmad M., Naseem H., *BioMed Research International.*, 2014, Vol. 2014, pp. 1-8. DOI: 10.1155/2014/758283
47. Wang X., Zhu J., Xu R., Yang X., Wu H., Lin D., Jiao W., Hu L., *Biomed. Chromatogr.*, 2010, Vol. 24, No. 10, pp. 1108-1112. DOI: 10.1002/bmc.1412.
48. El-Saharty Y.S., *J. AOAC Int.*, 2008, Vol. 91, No. 2, pp. 311-321.
49. Li B., Calvet A., Casamayou-Boucau Y., Morris C., Ryder A.G., *Anal. Chem.*, Vol. 87, No. 6, pp. 3419-3428. DOI: 10.1021/ac504776m.
50. Yeh H.-H., Yang Y.-H., Ko J.-Y., Chen S.-H., *J. Chromatogr. A*, 2006, Vol. 1120, No. 1-2, pp. 27-34. DOI: 10.1016/j.chroma.2005.11.071.
51. Hadad G.M., Abdel-Salam R.A., Emara S., *Acta Pharm.*, 2011, Vol. 61, No. 4, pp. 377-389. DOI: 10.2478/v10007-011-0038-y.MID: 22202197.
52. Curticapean A., Imre S.J., *Biochem. Biophys. Methods*, 2007, Vol. 69, No. 3, pp. 273-281. DOI: 10.1016/j.jbbm.2006.06.001.
53. Croker D.M., Hennigan M.C., Maher A., Hu Y., Ryder A.G., Hodnett B.K., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2012, Vol. 63, pp. 80-86. DOI: 10.1016/j.jpba.2012.01.013.
54. Saeed Arayne M., Sultana N., Ahmed Siddiqui F., Zeeshan Mirza A., Qureshi F., Hashim Zuberi M., *J. Chromatogr. Sci.*, 2010, Vol. 48, No. 7, pp. 589-594. DOI:10.1093/chromsci/48.7.589.
55. EL-Houssini O.M., Zawilla N.H., Mohammad M.A., *Analytical Chemistry Insights*, 2013, Vol. 8, pp. 99-106. DOI: 10.4137/ACI.S12478.
56. Rahate K., Sivadas A., Sathi A., Sathi K., *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2013, Vol. 5, No. 3, pp. 202, doi: 10.4103/0975-7406.
57. Iwaki M, Murakami E, Kakehi K., *J. Chromatogr B*, 2000, Vol. 747, pp. 229-240. DOI: 10.1016/s0378-4347(99)00486-7
58. Alizadeh T., Amjadi S., *Microchim. Acta*, 2017, Vol. 184, No. 8, pp. 2687-2695.
59. Antal I.P., Bazel Y.R., & Kormosh Z.A., *J. Anal. Chem.*, 2013, Vol. 68, No. 7, pp. 565-576. DOI: 10.1134/S1061934813070034.
60. Shrivastava K., Patel D.K., *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2011, Vol. 78, No. 1, pp. 253-257. DOI: 10.1016/j.saa.2010.10.003.
61. Bendryshev A.A., Pashkova E.B., Pirogov A.V., Shpigun O.A. *Moscow Univ. Chem. Bull.*, 2010, Vol. 65, No. 4, pp. 260-268. DOI: 10.3103/S0027131410040103.

62. Bobreshova O.V., Parshina A.V., Pozhidaeva Y.V., *J. Anal. Chem.*, 2013, Vol. 68, No. 4, pp. 321-327. DOI: 10.1134/S1061934813020044.
63. Chirkin V.A., Karpov S.I., Selemenov V.F., *Russ. J. Phys. Chem.*, 2012, Vol. 86, No. 12, pp. 1903-1908. DOI: 10.1134/S0036024412120060.
64. Sangshetti J.N., Aqeel M., Zaheer Z., Ahmed R.Z., Dehghan M.H.G., Gonjari I., Saudi J., *J. Saudi Chem. Soc.*, 2016, Vol. 20, pp. 328-333. DOI: 10.1016/j.jscs.2012.12.005.
65. Gliszczyńska-Świągło A., Rybicka I., *Food Anal. Methods*, 2014, Vol. 8, No. 1, pp. 139-146. DOI: 10.1007/s12161-014-9880-0.
66. León-Ruiz V., Vera S., González-Porto A.V., San Andrés M.P., *Food Anal. Methods*, 2012, Vol. 6, No. 2, pp. 488-496. DOI: 10.1007/s12161-012-9477-4.
67. Wang L.H., *Anal. Lett.*, 2016, Vol. 49, pp. 1467-1479. DOI: 10.1080/00032719.2015.1113422.
68. Alahmad S., Elfatry H.M., Mabrouk M.M., Hammad S.F., Mansour F.R., *Curr. Drug Discov. Technol.*, 2018, Vol. 15, No. 2, pp. 149-155. DOI: 10.2174/1570163814666170810120921.
69. Szafarz M., Lomnicka M., Sternak M., Chlopicki S., Szymura-Oleksiak J., *J. Chromatogr. B*, 2010, Vol. 878, No. 11-12, pp. 895-902. DOI: 10.1016/j.jchromb.2010.02.009.
70. Liu H.X., Xu Y., H. Li, Yan Y.M., Ye K.Q., Wang L.T., Cao H., *J. Chem. Pharm. Res.*, 2014, Vol. 6, No. 5, pp. 1327-1333.
71. Wang X., Yang N., Wan Q., *Electrochim. Acta*, 2016, Vol. 52, pp. 361-368. DOI: 10.1016/j.electacta.2006.05.014.
72. Zhang Y., Li L., Wang Q., Shen M., Han W., Yang X., Ma A Zhou Z., *Anal. Bioanal. Chem.*, 2019, Vol. 411, No. 15, pp. 3361-3372. doi: 10.1007/s00216-019-01810-5.
73. Wang Y., Song M., Hang T., Wen A., Yang L., *Chromatographia*, 2010, Vol. 72, No. 3-4, pp. 245-253. DOI: 10.1365/s10337-010-1645-3.
74. Muszalska I., Kiaszewicz K., Ksoń D., Sobczak A., *J. Anal. Chem.*, 2013, Vol. 68, No. 11, pp. 1007-1013. DOI: 10.1134/S1061934813110087.
75. Wu J., Liu H., Lin Z., *Sensors*, 2008, Vol. 8, pp. 7085-7096. DOI: 10.3390/s8117085.
76. Zuo P., Gao J., Peng J., Liu J., Zhao M., Zhao J., He H., *Microchim. Acta*, 2015, Vol. 183, No. 1, pp. 329-336.
77. Yao L.D., Tang Y.W., Huang Z.F., *Anal. Lett.*, 2007, Vol. 40, No. 4, pp. 677-688. DOI: 10.22146/ijc.21433.
78. Zhang J., Chakraborty U., Foley J.P., *Electrophoresis*, 2009, Vol. 30, No. 22, pp. 3971-3977. DOI: 10.1002/elps.200900169.
79. Amjadi S., Alizadeh T., *Anal. Bioanal. Electrochem*, 2017, Vol. 9, No. 1, pp. 126-133.
80. Liu M., Zhang D., Wang X.L., Zhang L.N., Han J., Yang M., Xiao X., Zhang Y.N., Liu H.C., *J. Chromatogr. B*, 2012, Vol. 904, pp. 107-114. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.025.
81. Zuo P., Gao J., Peng J., Liu J., Zhao M., Zhao J., He H., *Microchim. Acta*, 2015, Vol. 183, No. 1, pp. 329-336. DOI: 10.1007/s00604-015-1630-5.
82. Identification and assessment of selected pharmaceuticals and their metabolites (degradation and transformation products) in the water cycle. Final Report FKZ 206 61 202 for the German Federal Environment Agency. Freiburg (in German). Available at: <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/461/publikationen/4149.pdf> (accessed 22. January 2020).
83. Gartiser S., Hafner C., Kronenberger-Schäfer K., Happel O., Trautwein C., Kümmerer K., *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 2012, Vol. 19, No. 8, pp. 3597-3609. DOI:10.1007/s11356-012-0925-x.
84. Liu Y.-J., Liu H.-S., Hu C.-Y., Lo S.-L., *Water Research*, 2019, Vol. 155, pp. 56-65. DOI:10.1016/j.watres.2019.01.061