

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АНТИДЕПРЕСАНТА АТОМОКСЕТИНА
ЕКСТРАКЦІЙНО-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ ЗА РЕАКЦІЄЮ
З КИСЛОТНИМ АЗОБАРВНИКОМ – ПОХІДНИМ ТЕОФІЛІДИНУ**

Томаровська Л. Ю., Карпушина С. А., Баюрка С. В.

Національний фармацевтичний університет
svitkrp@gmail.com

Метою роботи було розробка і валідація методики кількісного визначення антидепресанта атомоксетина екстракційно-спектрофотометричним методом, придатним для цілей хіміко-токсикологічного аналізу. Зареєстровані неодноразові випадки гострих і летальних отруєнь атомоксетином, який застосовують в фармакотерапії синдрому дефіциту уваги та гіперактивності, а також терапевтично резистентних депресій. Посмертні концентрації атомоксетина становили в крові 0,1–8,3 мг/л, в жовчі 1,0–33 мг/л, в печінці 0,44–29 мг/кг. Сучасною тенденцією розвитку біоаналітичних методик визначення атомоксетина є превалювання методів колонкової хроматографії з МС-детектуванням. Однак останні пов'язані з використанням високоякісного обладнання і тому не завжди доступні.

Нами розроблено чутливу і селективну методику кількісного визначення атомоксетина екстракційно-спектрофотометричним методом за реакцією з кислотним азобарвником, синтезованим на основі теофілідина – 4-(4'-метиламіно-5'-метилкарбамоїл-2'-імідазолазо)бензолсульфоїкислотою. Зазначена сполука представляє інтерес як реагент для екстракційно-фотометричного визначення лікарських речовин. Це обумовлено тим, що на відміну від метилового оранжевого, вказаний вище азобарвник більш селективно утворює іонні асоціати з нітрогенвмісними органічними основами. В якості реагента використовували 0,1 % розчин азобарвника у воді. З атомоксетином азобарвник утворював іонні асоціати, що максимально екстрагувались хлороформом при рН 2,8–3,1. Необхідне значення рН створювали за допомогою універсальної буферної суміші Бриттона-Робінсона. Інтенсивність рожевого забарвлення іонних асоціатів у хлороформі виявилась низькою. У зв'язку з цим ми збільшували чутливість визначення шляхом руйнування іонного асоціата за допомогою ацетатного буферу з рН 6, який містив 0,1 % розчин купрум (II) сульфату. При струшуванні хлороформного розчину іонного асоціата з розчином купрум (II) сульфату водний шар набував інтенсивного рожевого забарвлення, пов'язаного з реекстракцією азобарвника та утворенням його комплексу з іонами купруму (II). Обране значення рН ацетатного буфера відповідало максимуму комплексоутворення. Світлопоглинання забарвлених розчинів вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 540 нм у кюветі з товщиною поглинаючого шару 10 мм, в якості розчину порівняння використовували розчин, отриманий у «холостому» досліді. Субстанцію атомоксетина гідрохлорида було виділено з капсул «Страттера» (60 мг) виробництва «Eli Lilly» (Чехія). Для побудови градувального графіка готували стандартний розчин препарату з концентрацією 200 мкг/мл (у перерахунку на атомоксетин-основу). Калібрувальний графік описувався рівнянням $y = (0,00513 \pm 3 \cdot 10^{-5}) \cdot x$; лінійність спостерігали в межах концентрацій атомоксетина 20,0–200,0 мкг/мл; LOD та LOQ становили, відповідно, 2,1 мкг та 6,4 мкг в пробі. Правильність і прецизійність (*intra-day*) складали 101,5 % (RSD = 2,2 %) в області низьких концентрацій аналіта, 100,3 % (RSD = 1,5 %) в області середніх концентрацій та 99,6 % (RSD = 1,2 %) в області високих концентрацій.

Таким чином, розроблена методика екстракційно-спектрофотометричного визначення атомоксетина задовольняє вимогам до методів, які використовуються в хіміко-токсикологічному аналізі, що підтверджено валідаційними параметрами.