

Дослідження екстракції розчинником атомоксетину з водних розчинів і біологічних рідин

Людмила Ю. Томаровська¹, Баюрка Сергій Васильович², Карпушина Світлана Андріївна³

¹ асистент кафедри фізичної та колоїдної хімії Національного фармацевтичного університету, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002, Україна.

² доктор фарм.наук, професор, завідувач кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, Україна.

³ к.х.н., доцент кафедри лікарської та аналітичної токсикології Національного фармацевтичного університету, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна.

*Кореспондент E-mail: svitkrp@gmail.com

АНОТАЦІЯ:

У статті представлено систематичне дослідження екстракції розчинником антидепресанту атомоксетину та оптимізації методів виділення препарату з крові та сечі. Визначено залежність екстракційного вилучення атомоксетину з водних розчинів від типу органічного розчинника, рН водного середовища та наявності висоловача. В якості органічних екстрагентів досліджено хлороформ, метилхлорид, 1,2-дихлоретан, діетиловий ефір, етилацетат, тетрахлорметан, бензол, толуол, гексан. Кількісне визначення атомоксетину проводили УФ-спектрофотометричним методом. Максимальне значення відновлення екстракції становило 28% при рН 13 для хлороформу. Відновлення екстракції діетиловим ефіром при рН 1-2 було найменшим і становило 0,2%, що дозволяє рекомендувати цей розчинник для екстракційного очищення від коекстрактивних компонентів біологічної матриці. Для підвищення вилучення в якості висоловачів використовували хлорид натрію та сульфат амонію. Максимальне значення 89% екстракційного відновлення атомоксетину було отримано для хлороформу при рН 11-12 при насиченні водної фази сульфатом амонію. Значення вилучення препарату розчинником становили 38,8% (RSD 8,7%) і 69,3% (RSD 6,7%) з крові та сечі відповідно. Осадження клітин крові трихлороцтовою кислотою (при підготовці зразка крові), зворотна екстракція та етап очищення ТШХ були включені в схему підготовки зразка, щоб усунути екстракцію компонентів матриці. Отримані результати можуть бути використані при токсикологічному дослідженні біологічних зразків на наявність атомоксетину.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: атомоксетин, біологічні рідини, екстракція, органічні розчинники, УФ-спектрофотометрія, відновлення.

ВСТУП:

Депресія та тривога є найпоширенішими психічними розладами, які зазвичай зустрічаються в тому числі в підлітковому віці¹. Атомоксетин був першим нестимулюючим препаратом, схваленим FDA (США) наприкінці 2002 року для лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) як у дітей, так і у дорослих^{2,3}.

На відміну від традиційних психостимуляторів, Атомоксетин не має потенціалу для зловживання; воно не класифікується як контрольована речовина⁴. Атомоксетин (торгова назва Strattera®), антидепресант класу селективних інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну, являє собою (3R)-N-метил-3-(2-метилфенокси)-3-фенілпропан-1-амін. Він має емпіричну формулу C₇H₂₁NO. Його молекулярна маса становить 255,4. Розчинний у воді (54,64 мг/л)⁵. Константа дисоціації (рKa) становить 9,8⁵, 10,1⁶. Коефіцієнт розподілу (log P(октанол/вода)) становить 4,23⁵. Об'єм розподілу (Vd) становить 0,85 л/кг^{6,7}, 8,5 л/кг⁵.

Атомоксетин може викликати широкий спектр побічних ефектів^{3,4,7-9}, серед яких поява суїцидальних думок є найсерйознішим ускладненням¹⁰. Зареєстровані випадки гострих та летальних отруєнь Атомоксетином^{11,12}. Огляд літератури показав, що посмертні концентрації атомоксетину були в таких межах: артеріальна кров – від 0,1 до 8,3 мг/л, стегнова кров – від 0,33 до 5,4 мг/л, склоподібне тіло – від 0,1 до 0,96 мг/л, жовч. – від 1,0 до 33 мг/л, печінки – від 0,44 до 29 мг/кг, вміст шлунку – від 0,0097 до 16,8 мг у звітній пробі; посмертна концентрація в сечі становила 0,1 мг/л^{6,12}.

Більшість біоаналітичних процедур, описаних у літературі для визначення атомоксетину, базуються на використанні ВЕРХ і стосуються біологічних рідин як зразків^{6,13}. Типи виявлення, які використовувалися в цих методах ВЕРХ, були такими: УФ¹⁴⁻¹⁶, мас-спектрометрія¹⁷⁻¹⁹, флуоресценція^{20,21}, тоді як найпоширеніші процедури підготовки зразків включали рідинно-рідинну екстракцію (LLE)^{14,15,17}, твердофазної екстракції (SPE)¹⁸ і депротейнізації плазми^{19,22}.

LLE широко схвалений у більшості токсикологічних лабораторій на стадії²³⁻²⁶ підготовки проб. Ця процедура поєднує в собі ефективне відділення аналіту від зразка, очищення від компонентів біологічної матриці (зворотна екстракція) і попереднє концентрування цільової речовини з правильним вибором органічного розчинника та рН водного шару. Ді-*трет*-бутиловий ефір, діетиловий ефір і *трет*-бутилметиловий ефір використовували для екстракції атомоксетину з плазми^{13,14,16}. Однак дані про відновлення екстракції атомоксетину залежно від типу органічного розчинника та рН водного середовища, які зазвичай необхідні для включення етапу зворотної екстракції в схему екстракції для більш складних зразків, ніж плазма (таких як цільна кров), тканини, відсутні в літературі.

Мета роботи:

Проведено систематичне вивчення екстракційного вилучення атомоксетину з водних розчинів залежно від типу органічного розчинника, значення рН і наявності висолувачів та оптимізацію методів виділення препарату з крові та сечі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.

Реактиви та хімікати:

Для дослідження використовували чисту субстанцію Атомоксетин, виділену з лікарського засобу Strattera® (сім капсул по 60 мг) «Lilly» (Чехія). Екстракція речовини Атомоксетину з капсул була описана раніше²⁷. Чистоту субстанції перевіряли за допомогою ТШХ, УФ-спектрофотометрії та ВЕРХ.

Хлороформ, хлористий метилен, 1,2-дихлоретан, тетрахлорметан, діетиловий ефір, етилацетат, гексан, бензол, толуол, метанол були марки «ЧАД» і були придбані у компанії Sigma-Aldrich (США); хлорид платини (99,995% слідів металів в основі) був отриманий від Sigma-Aldrich (США); хлористоводнева кислота 37% мас. була аналітичного класу (Merck, Дармштадт, Німеччина). Всі інші реактиви (натрію гідроксид, 25% аміак, безводний сульфат натрію, хлорид натрію, сульфат амонію, йодистий калій, концентрована фосфорна кислота, концентрована оцтова кислота, борна кислота, трихлороцтова кислота) належали до аналізів і були закуплені у компанії Хіммед (м. Москва), Росія. Підкислений розчин йодоплатината був виготовлений шляхом розчинення 0,25 г платинового хлориду та 5 г йодиду калію в бідистильованій воді з отриманням 100 мл з подальшим додаванням 5 мл соляної кислоти до 100 мл отриманого розчину йодоплатината. Кров людини, яка не містить ліків, була отримана в Харківському обласному центрі служби крові (Україна). Зразки людської сечі, вільні від наркотиків, були отримані від двох добровольців.

Обладнання:

Спектрофотометричні вимірювання проводили за допомогою однопроменевого UV/VIS-спектрофотометра SPEKOL®1500 (Analytik Jena AG, Німеччина) з довжиною хвилі сканування від 1100 до 190 нм. Дані обробляли за допомогою програмного забезпечення WinASPECT версії 2.3.1.0. Спектральна смуга пропускання становила 1 нм. Використовувалися квадратні комірки з довжиною шляху 10 мм. Зважування проводили на аналітичних вагах ВЛР-200 (фірма «Госметр», Росія) з $d = 0,00005$ г. Контроль рН буферного розчину проводили рН-метром 5123 (Elvo, Польща). Для випаровування використовували водяну баню LW-4 (м. Битом, Польща). Використовували такий скляний посуд: мірні колби на 10,00 мл, 25,00 мл; мірні піпетки 1,00, 2,00, 5,00, 10,00 мл, клас А (Simax, Чехія); Ділильні лійки на 50 мл (Simax, Чехія). Використовували хроматографічні пластини Merck (Silica gel 60 F254, розмір 10 × 20 см, Німеччина). Скляні капіляри калібрували за допомогою мікропіпетки (0,200 м л).

Базове рішення та модельні рішення:

Основний розчин (1 мг/мл) готували шляхом розчинення 0,02850 г атомоксетину гідрохлориду (що відповідає 0,02500 г основи атомоксетину) у 25,0 мл дистильованої води за допомогою мірної колби на 25,0 мл. Модельні розчини (500 мкг/мл, 400 мкг/мл, 200 мкг/мл і 100 мкг/мл) готували шляхом розведення основного розчину в 2, 2,5, 5 і 10 разів відповідно.

Процедура вилучення:

9,00 мл буфера Бріттона-Робінсона²⁸ з певним значенням рН в діапазоні 2,0-11,98 (або 0,1 моль/л розчину соляної кислоти з рН 1,1, або 0,1 моль/л розчину гідроксиду натрію з рН 13), 1,00 мл атомоксетину водний розчин з концентрацією 500 мкг/мл (або 200 мкг/мл або 100 мкг/мл), 10,00 мл органічного розчинника поміщали в ділильну воронку і суміш струшували за допомогою механічного шейкера протягом 5 хв. Потім суміш залишили для розділення фаз на 10 хв. Шар органічного розчинника відокремлювали, фільтрували через паперовий фільтр, що містить 0,5 г безводного сульфату натрію, і переносили у чашку для випарювання. Органічний розчинник упарювали на водяній бані при температурі не вище 40°C (діетиловий ефір упарювали

при кімнатній температурі) насухо. Сухий залишок розчиняли в 4-5 мл 0,1 моль/л розчину соляної кислоти, кількісно переносили в мірну колбу на 10,00 мл і доводили до об'єму тим самим розчинником. Поглинання отриманого розчину вимірювали при довжині хвилі 270 нм, використовуючи 0,1 моль/л соляної кислоти як розчин порівняння. Буфер Бріттона-Робінсона, 0,1 моль/л розчин соляної кислоти та 0,1 моль/л розчин гідроксиду натрію були насичені хлоридом натрію або сульфатом амонію перед використанням для визначення відновлення екстракції в присутності висоловача .

Виділення атомоксетину з біологічних рідин:

10 мл зразків крові додавали 1 мл водного розчину атомоксетину гідрохлориду, що містить 200, 400 і 500 мкг атомоксетину у вигляді вільної основи, і залишали на 24 години. До 20 мл зразків сечі додавали 1 мл водного розчину атомоксетину гідрохлориду, що містить 100, 200 і 400 мкг атомоксетину у вигляді вільної основи, і залишали на 24 години. Пусті досліди проводили паралельно.

Виділення атомоксетину з крові:

До зразка крові додавали 10 мл 10% розчину трихлороцтової кислоти, перемішували, центрифугували 15 хв зі швидкістю 3000 об/хв. До шару супернатанту додавали 5 мл діетилового ефіру і суміш струшували на механічному шейкері протягом 5 хв. Водну фазу відокремлювали за допомогою ділительної воронки, а шар органічного розчинника відкидали. Цю процедуру очищення проводили двічі. Потім рН водної фази доводили до 11-12 20% розчином гідроксиду натрію, насиченим сульфатом амонію, і препарат екстрагували 5 мл хлороформу (двічі). Отриманий екстракт фільтрували через паперовий фільтр, що містить 0,5 г безводного сульфату натрію зверху, випарювали приблизно до кінцевого об'єму 0,05 мл і наносили смугу на хроматографічну пластину для очищення ТШХ.

Виділення атомоксетину із сечі:

Зразок сечі підкислювали до рН 1-2 0,1 моль/л соляної кислоти, додавали 10 мл діетилового ефіру і суміш струшували на механічному шейкері протягом 5 хв. Водний шар відокремлювали за допомогою ділительної лійки, а шар органічного розчинника відкидали. Цю процедуру очищення проводили двічі. Потім рН водної фази доводили до 11-12 20% розчином гідроксиду натрію, насиченим сульфатом амонію, і препарат екстрагували 10 мл хлороформу (двічі). Отриманий екстракт фільтрували через паперовий фільтр, що містить 0,5 г безводного сульфату натрію зверху, випарювали приблизно до кінцевого об'єму 0,05 мл і піддавали етапу очищення за допомогою методу ТШХ.

ТШХ очищення:

Остаточні екстракти хлороформу, сконцентровані до мінімального об'єму, отримані з біологічних рідин, доданих атомоксетину, і з порожніх зразків (без наркотиків) наносили у вигляді смуг на хроматографічну пластину, 10 мкл аліквоти стандартного розчину атомоксетину в метанолі (1 мг/мл) потім помічали за допомогою каліброваного капіляра. Пластини ТШХ проявляли послідовно у двох рухомих фазах: хлороформ, а потім етилацетат – метанол – 25% аміак (85:10:5). Потім зону на хроматограмі, що відповідає стандартному розчину атомоксетину, обробляли підкисленим розчином йодоплатината. Атомоксетин елюювали з хроматограми (R_f препарату становив $0,49 \pm 0,04$ на пластині Merck) 5 мл метанолу. Отриманий метанольний елюат випарювали насухо і розчиняли в 5 мл 0,1 моль/л соляної кислоти. УФ-спектр отриманого розчину вимірювали з використанням холостого екстракту як розчину порівняння.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ:

Вибір екстрагуючого розчинника та належного рН водного середовища:

Щоб знайти найкращі умови екстракції для атомоксетину, процедуру екстракції, описану вище, проводили з використанням різних органічних розчинників і різного водного рН у діапазоні 1-13. Було протестовано дев'ять типових органічних розчинників, які зазвичай використовуються для підготовки проб у біоаналітичних методах визначення лікарських речовин. У даному дослідженні використовували модельний водний розчин з концентрацією 500 мкг/мл. Таким чином, концентрація препарату у водній фазі становила 50 мкг/мл. Для кожного органічного розчинника було проведено три експерименти для кожного значення рН.

Кількісне визначення атомоксетину, екстрагovanого з водних розчинів, проводилося за допомогою УФ-спектрофотометричного методу, розробленого в наших попередніх дослідженнях²⁹. Кількісне визначення проводили при 270 нм за калібрувальною кривою

$y = (0,00455 \pm 4 \times 10^{-5})x + (0,016 \pm 0,005)$. Калібрувальна крива показала лінійність у діапазоні 15,0–210 мкг/мл (LOD і LOQ становили 1,8 мкг/мл і 5,5 мкг/мл відповідно). Відновлення екстракції атомоксетину в усіх випробуваних органічних розчинниках було низьким і в більшості випадків демонструвало тенденцію до незначного збільшення в лужному середовищі (рис. 1).

Хлороформ

Хлористий метилен

1,2-Дихлоретан
 Тетрахлорметан
 Діетиловий ефір
 Етилацетат
 бензол
 Толуол
 Гексан

Рис. 1: Екстракція виділення атомоксетину з водних розчинів (..... без висоловача, - - - у присутності NaCl, — у присутності $(NH_4)_2SO_4$)

Максимальне значення відновлення екстракції становило 28% при рН 13 для хлороформу. Етап підготовки зразка має бути достатньо ефективним, щоб забезпечити необхідні значення меж виявлення та кількісного визначення біоаналітичного методу та забезпечити відтворювані результати. Слід зазначити, що лікарські засоби, що представляють інтерес для судової експертизи, часто присутні у відносно низьких концентраціях у біологічних зразках. Ефективність вибраного органічного розчинника повинна бути не менше 50%, а бажано набагато вищою, тоді як екстракція ендогенних речовин повинна бути мінімізована²³. Зазвичай остання вимога досягається шляхом включення етапу зворотного вилучення в схему вилучення, щоб усунути або мінімізувати вилучення компонентів матриці. Діетиловий ефір мав найменший вихід 0,2% при рН 1-2, що дозволяє рекомендувати цей розчинник для екстракційного очищення від коекстрактивних компонентів біологічної матриці.

Визначення екстракційного вилучення атомоксетину з водних розчинів у присутності висоловачів:

Для збільшення екстракційного вилучення атомоксетину органічними розчинниками у водне середовище додавали висоловачі. Тому в якості висоловачів використовували натрій хлорид і сульфат амонію. У даному дослідженні використовували модельний водний розчин Атомоксетину концентрацією 500 мкг/мл. Таким чином, концентрація препарату у водній фазі становила 50 мкг/мл. Для кожного органічного розчинника було проведено три експерименти для кожного водного значення рН і кожного висоловача. Як видно з рис. 1, використання висоловачів значно підвищило екстракційне відновлення атомоксетину. Максимальне значення 89% відновлення екстракції було отримано для хлороформу при рН 11-12 при насиченні водної фази сульфатом амонію.

Дослідження відтворюваності процедури екстракції атомоксетину при різних рівнях концентрації:

Відтворюваність процедури екстракції атомоксетину хлороформом при рН 12 у присутності сульфату амонію вивчали з використанням трьох модельних водних розчинів з концентраціями 100 мкг/мл, 200 мкг/мл і 500 мкг/мл. Таким чином, концентрації препарату у водній фазі становили 10 мкг/мл, 20 мкг/мл і 50 мкг/мл відповідно. Для кожної концентрації було проведено три досліди. Таблиця 1 показує, що середнє відновлення екстракції було приблизно однаковим у зазначеному діапазоні концентрацій.

Таблиця 1. Відтворюваність процедури екстракції атомоксетину хлороформом при рН 12 у присутності сульфату амонію

Концентрація, мкг/мл	Середнє відновлення, % (n = 3)	RSD, %
10	86.8	2.91
20	87.2	1.83
50	88.9	1.06

Ідентифікація та кількісне визначення Атомоксетину в екстрактах біологічних рідин:

Ідентифікацію та кількісне визначення атомоксетину в екстрактах крові та сечі проводили після додаткового очищення методом ТШХ. Вибір рухомої фази для очищення ТШХ ґрунтувався на попередньому дослідженні скринінгу Атомоксетину²⁷ методом ТШХ. УФ-спектри розчинів, що містять атомоксетин, виділені з крові та сечі, показали основні піки на довжинах хвиль 270 і 277 нм, які відповідають спектру стандартного розчину атомоксетину в 0,1 моль/л соляної кислоти²⁷.

Таблиця 2. Відновлення та точність екстракції розчинником атомоксетину з крові

Кількість препарату, що додається до 10 мл крові, [□г	абсорбція	Виявлена кількість наркотику		Метрологічні характеристики	
		μ□g	Відновлення, %	n = 5; P = 0,95	n = 15; P = 0,95
200	0,075	64.8	32.3	= 3 5 . 0 S = 3 . 537 RSD = 10 . 1%	= 3 8 . 8 S = 3 . 120 RSD = 8,7 % = 0,805 = 1. 7 ε□= 4 . 7%
	0,090	81 . 3	40 . 7		
	0,081	71.4	35.7		
	0,079	69.2	34.6		
	0,074	63.7	31.9		
400	0,1 61	1 5 9. 3	39. 8	= 3 6 . 9 S = 3 . 251 RSD = 8 . 8%	
	0,1 48	1 45 . 1	36. 3		
	0,1 54	1 51 . 6	37. 9		
	0,1 58	1 5 6. 0	3 9 . 0		
	0,1 31	1 26 . 4	3 1 . 6		
5 00	0,179	179. 1	35.8	= 3 5 . 3 S = 2,90 RSD = 8 . 2%	
	0,188	189,0	37.8		
	0,1 57	1 54 . 9	3 1 . 0		
	0,189	190.1	38,0		
	0,1 71	1 70 . 3	3 4 . 1		

Таблиця 3. Відновлення та точність екстракції розчинником атомоксетину із сечі

Кількість препарату, що додається до 20 мл сечі, [□г	абсорбція	Виявлена кількість наркотику		Метрологічні характеристики	
		μ□g	Відновлення, %	n = 5; P = 0,95	n = 15; P = 0,95
1 00	0,082	72.5	72.5	= 69,2 S = 4,795 RSD = 6,9 %	= 69,3 S = 4,388 RSD = 6,7 % = 0,634 = 1,1 ε□= 3,1 %
	0,078	68.1	68.1		
	0,072	61.5	61.5		
	0,080	70.3	70.3		
	0,083	73.6	73.6		
2 00	0,138	134.1	67,0	= 68,9 S = 4,197 RSD = 6,1 %	
	0,148	145.1	72.5		
	0,136	131.9	65.9		
	0,134	129.7	64.8		
	0,151	148.3	74.2		
4 00	0 . 287	297,8	74.5	= 69,8 S = 5,117 RSD = 7,3 %	
	0,266	274.7	68.7		
	0,256	263.7	65.9		
	0,250	257.1	64.3		
	0,292	303.2	75.8		

Відновлення екстракції препарату з крові та сечі показано в таблицях 2 і 3. Розроблені методи підготовки зразків дозволили виділити 38,8% атомоксетину з крові із задовільною точністю (RSD 8,7%) і 69,3% препарату із сечі із задовільною. точність (RSD 6,7%).

ВИСНОВКИ:

Встановлено залежність екстракційного вилучення А томоксетину з водних розчинів від типу органічного розчинника, рН водного середовища та наявності висоловача. Максимальне значення 89% відновлення екстракції було отримано для хлороформу при рН 11-12 при насиченні водної фази сульфатом амонію. Екстракційне відновлення атомоксетину діетиловим ефіром при рН 1-2 було найнижчим і становило 0,2%, що дозволило вибрати цей розчинник для екстракційного очищення від коекстрактивних компонентів біологічної матриці. Для оптимізації методів виділення препарату з крові та сечі застосовано оптимальні умови екстракції атомоксетину розчинником.

Відновлення екстракції препарату з крові склало 38,8% (RSD 8,7%). Спосіб виділення включав осадження клітин крові трихлороцтовою кислотою, зворотну екстракцію діетиловим ефіром при рН 1-2, екстракцію препарату з водного шару, насиченого сульфатом амонію, хлороформом при рН 12 з подальшим очищенням ТШХ. крок вгору.

Вилучення препарату із сечі склало 69,3% (RSD 6,7%). Метод виділення включав зворотну екстракцію з використанням діетилового ефіру при рН 1-2, екстракцію препарату з водного шару, насиченого сульфатом амонію, хлороформом при рН 12 з подальшою стадією очищення ТШХ. Отримані результати можуть бути використані при токсикологічному дослідженні біологічних зразків на наявність атомоксетину.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ:

Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який необхідно розголошувати.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Хасан Абдулмахді А. Знання підлітків (12-18) років у депресії та самогубствах у Центрі реабілітації здоров'я в Вавилонському уряді. Дослідницький журнал фармації та технологій. 2017 рік; 10(11): 3852-3856.
2. Чайлддресс АС. Критична оцінка атомoksetину в лікуванні СДУГ. Ther Clin Risk Manag. 2015 рік; 12: 27-39.
3. Гарнок-Джонс К.П., Кітінг Г.М. Атомoksetин: огляд його використання при синдромі дефіциту уваги з гіперактивністю у дітей та підлітків. Ліки для дітей. 2009 рік; 11(3): 203-226.
4. Паррага Х.К., Паррага М.І., Харріс Д.К. Загострення тиків та преципітація під час лікування атомoksetином у двох дітей із синдромом дефіциту уваги та гіперактивності. Int J Psychiatry Med. 2007 рік; 37(4): 415-424.
5. HSDB: Атомoksetин, CASRN: 83015-26-3. Доступно з: URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+7352>.
6. Моффат АС, Осселтон MD, Widdor B. Clarke аналіз ліків і отрут у фармацевтичних препаратах, рідинах організму та посмертному матеріалі. 4-е вид. Фармацевтична преса. Лондон, Чикаго. 2011 рік.
7. Базельт СР. Поширення токсичних ліків і хімікатів в організмі людини. 9-е вид. Біомедичне видання. Каліфорнія. 2011 рік.
8. Kasi PM, Mounzer R, Gleeson GH. Серцево-судинні побічні ефекти атомoksetину та його взаємодія з інгібіторами системи цитохрому P450. Case Rep Med. 2011 рік; 2011: 952584.
9. Вазау О та ін. Гостра дистонія після переходу на лікування з атомoksetину на низькі дози арипіпразолу. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2016 рік; 14(2): 221-225.
10. Пакстон GA, Кренсвік NE. Гостра суїцидальність після початку прийому атомoksetину. J Paediatr Здоров'я дитини. 2008 рік; 44 (10): 596-598.
11. Баркер MJ, Benitez JG, Ternullo S. Гостре передозування окскарбазепіну та атомoksetину з кветіапіном. Vet Hum Toxicol. 2004; 46(3): 130-132.
12. Гарсайд Д., Роперо-Міллер Дж.Д., Рімер Е.К. Посмертний розподіл атомoksetину в тканинах після смертельних і нефатальних доз - три випадки. J Криміналістика. 2006 рік; 51(1): 179-182.
13. Saka С. Аналітичні стратегії для визначення інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну у фармацевтичних композиціях і біологічних рідинах. Crit Rev Anal Chem. 2016 рік; 46(1): 40-66.
14. Patel С та ін. Новий високоефективний метод рідинної хроматографії для кількісного визначення атомoksetину в плазмі людини та його застосування для фармакокінетичного дослідження. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007 рік; 850 (1-2): 356-360.
15. Guo W та ін. Визначення атомoksetину в плазмі крові людини методом високоефективної рідинної хроматографії з ультрафіолетовим детектуванням із застосуванням рідинно-рідинної екстракції. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007 рік; 854 (1-2): 128-134.
16. Shang DW та ін. Оцінка відносної біоеквівалентності двох пероральних капсул атомoksetину гідрохлориду: одноразова доза, рандомізоване, відкрите, 2-періодне перехресне дослідження у здорових китайських добровольців натщесерце. Drug Res (Штутг). 2013 рік; 63 (11): 564-567.
17. Choi CI та ін. Визначення метаболітів атомoksetину в плазмі людини за допомогою рідинної хроматографії/тандемної мас-спектрометрії та його застосування до фармакокінетичного дослідження. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2012 рік; 885-886: 103-108.
18. Choong E та ін. Терапевтичний лікарський моніторинг семи психотропних препаратів і чотирьох метаболітів у плазмі людини методом ВЕРХ-МС. J Pharm Biomed Anal. 2009 рік; 50(5): 1000-1008.
19. Аппель Д. І. та ін. Аналіз рідинної хроматографії/тандемної мас-спектрометрії для аналізу атомoksetину в плазмі крові людини та зразках клітин in vitro. Біомед Хроматогр. 2012 рік; 26(11): 1364-1370.
20. Stegmann B, Dörfelt A, Haen E. Кількісне визначення метилфенілату, дексамфетаміну та атомoksetину в людській сироватці та ротовій рідині за допомогою ВЕРХ з флуоресцентним виявленням. The Drug Monitor. 2016 рік; 38(1): 98-107.
21. Zhu HJ та ін. Чутливе кількісне визначення атомoksetину в плазмі людини за допомогою ВЕРХ з флуоресцентною детекцією з використанням дериватизації 4-(4,5-дифеніл-1Н-імідазол-2-іл) бензоїлхлориду. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007 рік; 846 (1-2): 351-354.
22. Dogrukol-Ak D, Yeniceci D. Простий і специфічний метод ВЕРХ для визначення атомoksetину у фармацевтичних препаратах і плазмі людини. J Liq Chromatogr R T. 2010; 33(19): 1745-1759.
23. Jickells S, Negrusz A. Clarke's Analytical Forensic Toxicology. Фармацевтична преса. Лондон, Чикаго. 2008 рік.
24. Juhascik MP, Jenkins AJ. Порівняння екстракції рідина/рідина та твердофазної екстракції для лужних препаратів. J Chromatogr Sci. 2009 рік; 47(7): 553-557.
25. Барабанчик О.Х. Вимоги до біоаналітичних процедур у посмертній токсикології. Anal Bioanal Chem. 2007 рік; 388(7): 1495-1503.
26. Баюрка С, Карпушина С. Виявлення та визначення венлафаксину в тканині печінки за допомогою кольорових тестів, ТШХ, УФ-спектроскопії, ВЕРХ з багатохвильовою детекцією. J Chem Pharm Res. 2013 рік; 5(12): 1110 - 1120.
27. Томаровська Л.Ю., Баюрка С.В., Карпушина С.А. Розробка методів ідентифікації атомoksetину, придатного для хіміко-токсикологічного аналізу. Вісник Фармації 2017; 4(92): 15-19. (українською мовою).
28. Лурі Джу. Довідник з аналітичної хімії. М.: Мир; 1975. (рос.).
29. Томаровська Л.Ю., Баюрка С.В., Карпушина С.А. Розробка УФ-спектрофотометричних та екстракційно-спектрофотометричних методів кількісного визначення атомoksetину, придатних для хіміко-токсикологічного аналізу. Вісник Фармації 2017; 2(90): 13-20. (українською мовою).