

## ВИВЧЕННЯ УМОВ ІЗОЛЮВАННЯ ЗИПРАЗИДОНУ З ОБ'ЄКТІВ БІОЛОГІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ

© С. І. Давидович, І. Й. Галькевич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ihlitska.sophia@gmail.com

**Мета роботи.** Зипразидон широко використовують для лікування як позитивних, так і негативних симптомів шизофренії. При передозуванні чи комбінуванні його з лікарськими засобами, що викликають пролонгацію інтервалу QT, спостерігається кардіотоксична дія препарату. Серцево-судинні порушення, що виникають при цьому, нерідко стають причиною летальних випадків. Тому метою роботи було розробити оптимальні умови виділення та визначення зипразидону в біологічному матеріалі для експрес-діагностики отруєнь даним препаратом.

**Матеріали і методи.** Виділення зипразидону із об'єктів біологічного походження проводили сумішню ацетонітрил – 70 % перхлоратна кислота (1:1) з наступною рідинною екстракцією препаратом хлороформом (рН 11). Для очистки екстрактів із біологічних проб застосовували картриджі для твердофазної екстракції Strata X 30 mg (Phenomenex). Ідентифікацію та кількісне визначення зипразидону в етанольних розчинах та екстрактах із біологічного матеріалу проводили методом спектрофлуориметрії. Інтенсивність флуоресценції вимірювали на спектрофлуориметрі Hitachi MPF4 (Японія) у кварцових односантиметрових кюветках при 25 °С.

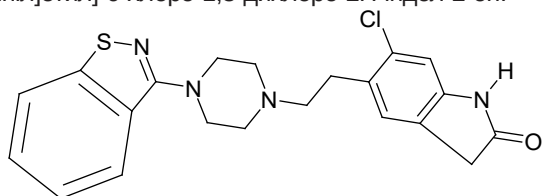
**Результати й обговорення.** Ефективність ізолювання зипразидону з модельних проб печінки водою, підкисленою оксалатною кислотою, є недостатньою – виділено 34 – 36,1 % зипразидону. Кращі результати було одержано при настоюванні біологічного матеріалу з сумішню ацетонітрил – 70 % перхлоратна кислота (1:1). При цьому було досягнуто ступеня ізолювання зипразидону 71,3 – 74,1 %. Межа кількісного визначення зипразидону запропонованим методом становить 0,15 мкг препарату в 1 г біологічного матеріалу при відносній похибці  $\pm 1,39\%$ . Встановлено, що спектр флуоресценції зипразидону в 96 % етанолі характеризується максимумом збудження при довжині хвилі  $\lambda_{\text{зо}} = 320$  нм та максимумом випромінювання  $\lambda_{\text{ем}}$  при 400 нм.

У межах концентрацій зипразидону від 200 до 800 нг/мл калібрувальний графік описується залежністю  $Y=0.128 \times X - 5.60078$  ( $r=0,9996$ ), а в діапазоні концентрацій від 0,8 – 40,0 мкг/мл кількісний вміст препарату визначають за рівнянням прямої виду  $Y=2.55478 \times X + 6.63262$  ( $r=0,9995$ ).

**Висновки.** Розроблено умови ідентифікації та кількісного визначення зипразидону у витяжках із біологічного матеріалу методом флуоресцентної спектроскопії. Розроблений спосіб ізолювання препарату може бути рекомендований для впровадження в роботу судово-медичних експертиз при діагностиці отруєнь зипразидоном.

**Ключові слова:** зипразидон; ізолювання; флуоресценція; печінка.

**Вступ.** Зипразидон – атипичний антипсихотичний лікарський засіб для лікування та профілактики рецидивів шизофренії. Належить до класу похідних бензотіазолпіперазину: 5-[2-[4-(1,2-бензотіазол-3-іл)-1-піперазиніл]етил]-6-хлоро-1,3-дихлоро-2Н-індол-2-он:



Даний препарат є селективним моноаміноергічним антагоністом з високою спорідненістю до 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, гістамінових (H<sub>1</sub>) та альфа-1 адренергічних рецепторів. Виступає інгібітором зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну [1].

Згідно з літературними даними, трапляються випадки як моноінтоксикації зипразидоном, так і отруєння, викликані поєднанням цього препарату з антиаритмічними засобами, нейрорептиками, трициклічними антидепресантами. Наслідком цього є стійка пролонгація інтервалу QT та розвиток тахікардії типу Torsades de Pointes (синдром раптової серцевої смерті) [2–7].

Рядом авторів були розроблені методики, що стосувались визначення рівня концентрацій зипразидону в біологічних рідинах при терапії даним препаратом і гострих смертельних отруєннях [8–11]. Робіт, в яких висвітлено питання ізолювання зипразидону із органів, є обмежена кількість [12]. У токсикологічні відділення бюро судово-медичних експертиз для встановлення причини смертельних отруєнь в основному направляються внутрішні органи. Тому перевірка ефективності методик ізолювання зипразидону

із біологічних об'єктів та розробка простих та чутливих методів аналізу є актуальними.

Тому мета дослідження полягала у порівнянні якості результатів судово-хімічних досліджень від вибору методики ізолювання зипразидону із об'єктів біологічного походження із застосуванням методу флуориметрії для визначення рівня концентрації цієї сполуки.

**Матеріали і методи.** Для визначення кількісного вмісту зипразидону в пробах із біологічного матеріалу застосовували метод флуориметрії. Вимірювання проводили на спектрофлуориметрі марки Hitachi MPF4 (Японія), оснащеного ксеноновою лампою. Спектри флуоресценції знімали при ширині щілини монохроматора 5 нм, швидкість сканування 30 нм/хв,  $l=1$  см. Інтенсивність флуоресценції вимірювали при 410 нм ( $\lambda_{36} = 320$  нм, чутливість 3).

**Об'єкти дослідження, застосовані реагенти.** Стандартний розчин зипразидону для побудови градувальних графіків методом флуориметрії готували шляхом розчинення еквівалентної кількості зипразидону гідрохлориду тригідрату (Sigma-Aldrich, USA) у 96 % етанолі до одержання кінцевої концентрації 1 мг/мл (розчин А). Вміст зипразидону кваліфікації HPLC у стандартній субстанції становив  $\geq 98$  %. Шляхом розведення розчину А 96 % етанолом готували 2 серії стандартних розчинів із концентраціями в межах 0,2–0,8 мкг/мл та 0,8–40 мкг/мл ( $n=3$  для кожного вмісту препарату). Інтенсивність флуоресценції першої та другої серії розчинів вимірювали при підсиленні сигналу (чутливість приладу) до 10 та 0,3 од. відповідно.

Використані нами в роботі розчинники – ацетонітрил, 1,2-дихлоретан, а також 70 % перхлоратна кислота та кристалічний натрію гідроксид відповідали кваліфікації “для аналізу” (Thermo Fisher Scientific, Fluka); бідистильовану воду отримували на Milli-Q purification system (Millipore; Vienna, Austria).

Статистичний аналіз одержаних результатів було проведено за допомогою програми Statistica 6.0.

**Підготовка модельних зразків біологічного матеріалу.** Для виготовлення модельних зразків застосовували біологічний матеріал (печінку), який отримували у ЛОБСМЕ і перевірили на відсутність лікарських засобів. Проби біологічного матеріалу зберігали при  $-40$  °С. Готували по три серії біологічного матеріалу, в який вносили різні кількості зипразидону ( $n=5$  для кожного вмісту препарату). Для цього печінку гомогенізували до розміру частинок 0,5–1 мм. Для виготовлення модельних проб відбирали по 10 г гомогенізату. В кожну пробу вносили від 0,15 до 40 мкг зипразидону. Проби періодично перемішували та витримували при 36 °С 12 год.

Паралельно готували контрольні проби з біологічним матеріалом.

**Ізолювання зипразидону з біологічного матеріалу.** З першої серії біологічного матеріалу проводили виділення зипразидону водою, підкисленою насиченим розчином оксалатної кислоти за методикою, регламентованою

ною інструкцією про проведення судово-медичної експертизи [4]. Для цього біологічний матеріал заливали водою та доводили насиченим розчином оксалатної кислоти до рН 2-3 (за універсальним індикатором). Проби трикратно настоювали при струшуванні протягом 1 год, 1 год, 30 хв. Рідини зливали, об'єднані витяжки центрифугували та доводили 25 % розчином амоніаку до рН 11–12,0. З одержаної витяжки екстрагували зипразидон хлороформом (співвідношення між об'ємами витяжки і органічним розчинником 2:1). Екстракцію проводили тричі. Хлороформні екстракти об'єднували, випаровували досуха в потоці азоту, а сухі залишки розчиняли в 2 мл метанолу. Отримані проби очищали на колонках Strata-X 30 mg (Phenomenex).

**Виділення зипразидону підкисленим ацетонітрилом.** Для ізолювання зипразидону з другої серії модельних проб печінки застосовували розроблений нами метод. Методика включала трикратне настоювання подрібненого біоматеріалу з сумішшю ацетонітрил – 70 % перхлоратна кислота (1:1), рН=2. Настоювання проводили протягом 60 хв, 60 хв, 30 хв із застосуванням механічного струшувача. Ацетонітрильні витяжки, отримані з кожної порції біологічного матеріалу, об'єднували, розводили 5 % розчином натрію сульфату у співвідношенні 1:2 і доводили до рН 11-12, додаючи 30 % розчин натрію гідроксиду. Із всіх проб проводили екстракцію зипразидону хлороформом (тричі). Об'єм хлороформу і об'єм витяжки співвідносились між собою як 1:3. Хлороформові екстракти із кожної порції біологічного матеріалу випаровували досуха (вакуумне випаровування при 40 °С), а сухі залишки розчиняли у 2 мл метанолу.

**Очищення проб методом твердофазної екстракції.** Метанольні розчини із першої та другої серії біологічного матеріалу очищали на картриджах Strata-X 30 mg (Phenomenex). Для цього метанольні розчини сухих залишків упарювали до 0,2 мл, вносили по 0,8 мл води та отримані розчини пропускали через сорбент. Попередньо колонки для ТФЕ кондиціонували 1 мл 96 % етанолу та 1 мл води. На стадії промивки використовували 1 мл універсального буферного розчину (рН=7,8) та 2 мл води. Як елюент застосовували 4 мл 96 % етанолу. Швидкість пропускання всіх рідин через сорбент 1 мл/хв. Об'єм елюатів доводили 96 % етанолом до 5 мл. Концентрацію зипразидону в отриманих розчинах визначали методом флуориметрії.

**Результати й обговорення.** В результаті проведених вимірювань встановлено, що спектр флуоресценції зипразидону в 96 % етанолі характеризується максимумом збудження при довжині хвилі  $\lambda_{36} = 320$  нм та максимумом випромінювання  $\lambda_{em}$  при 400 нм. Спектри флуоресценції етанольного розчину зипразидону з концентрацією 1 мкг/мл (підсилення сигналу приладу рівне 3) наведено на рисунку 1. При знятті спектрів випромінювання розчину порівняння (96 % етанолу) в описаних умовах аналізу флуоресценції не спостерігалось. При визначенні низьких концентра-

цій зипразидону (менше 1 мкг/мл) чутливість приладу збільшували до 10. При цьому разом із зростанням інтенсивності флуоресценції розчину аналіту, при заданих довжинах хвиль збудження і випромінювання, значення флуоресценції розчину порівняння дорівнювало 40 мм.

При вимірюванні флуоресценції контрольних проб із біологічного матеріалу, очищених методом твердофазної екстракції, їх випромінювання не відрізнялось від випромінювання чистого 96 % етанолу.

Калібрувальні графіки залежності інтенсивності флуоресценції від кількісного вмісту зипразидону в розчині представлено на рисунку 2.

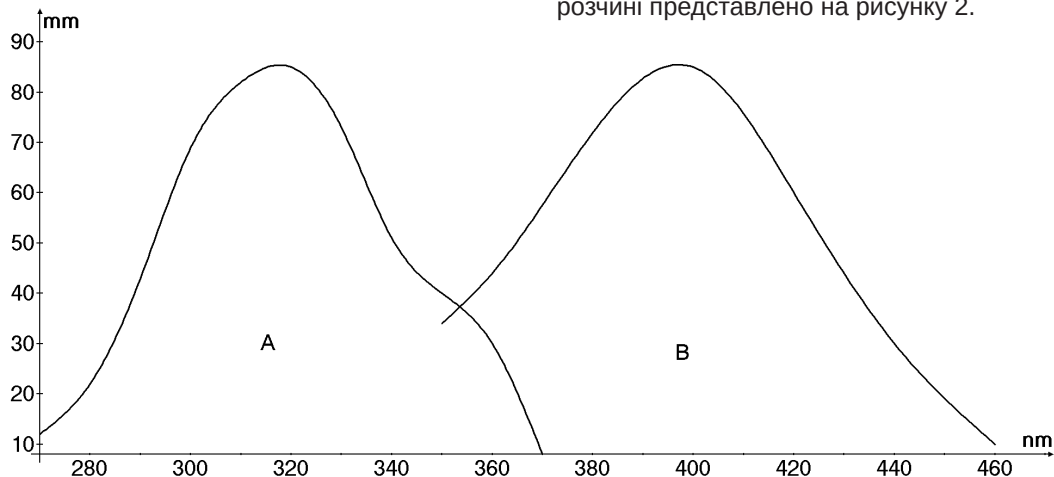


Рис. 1. Спектри збудження (А) та випромінювання (В) зипразидону в 96 % етанолі.

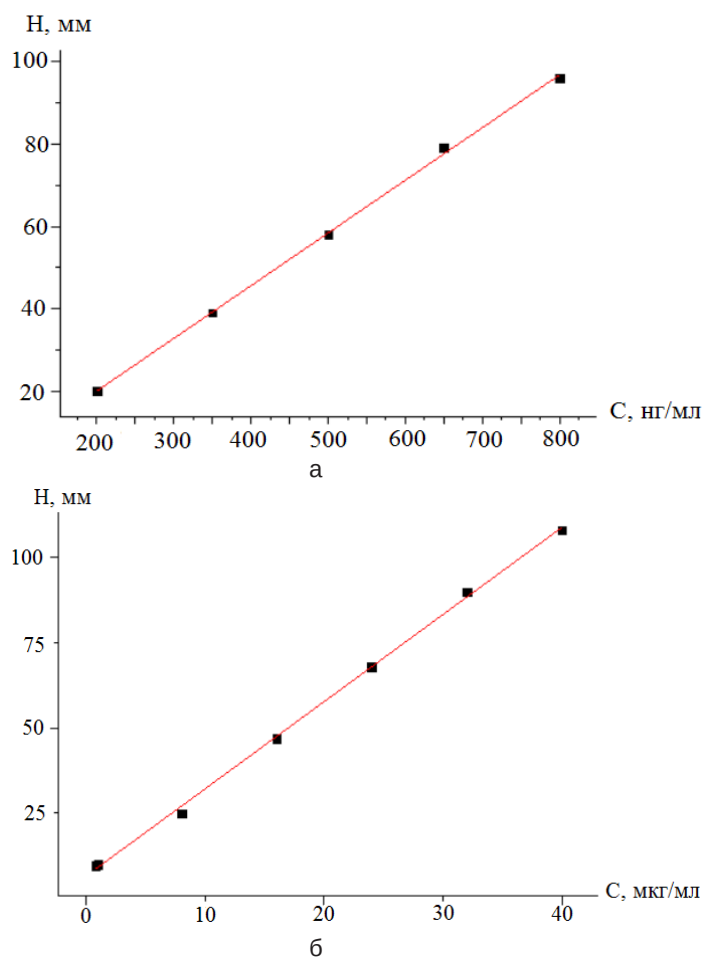


Рис. 2. Калібрувальні графіки кількісного визначення зипразидону методом флуориметрії: а) діапазон концентрацій 0,2–0,8 мкг/мл; б) діапазон концентрацій 0,8–40 мкг/мл.

У межах концентрацій зипразидону від 200 до 800 нг/мл калібрувальний графік описується залежністю  $Y=0.128 \times X - 5.60078$  ( $r=0,9996$ ), де  $Y$  – інтенсивність випромінювання зипразидону (мм), а  $X$  – концентрація препарату в розчині (нг/мл). У діапазоні концентрацій від 0,8 – 40,0 мкг/мл кількісний вміст препарату визначають за рівнянням прямої виду:  $Y=2.55478 \times X + 6.63262$  ( $r=0,9995$ ), де  $Y$  – інтенсивність випромінювання зипразидону (мм), а  $X$  – концентрація зипразидону в розчині (мкг/мл). При вимірюванні інтенсивності флуоресценції розчинів з концентрацією зипразидону вище 40 мкг/мл спостерігається концентраційне гасіння флуоресценції, таким чином відокремлюється верхня межа концентрацій, які визначаються. Відносна похибка кількісного визначення зипразидону в етанольних розчинах становить  $\pm 1,27\%$  в діапазоні концентрацій від 200 до 800 нг/мл, та  $\pm 0,92\%$  в межах концентрацій 0,8–40,0 мкг/мл. Межа виявлення та кількісного визначення зипразидону методом флуориметрії в етанольних розчинах становить 0,05 мкг/мл та 0,2 мкг/мл, відповідно.

Встановлено, що хлороформом при pH 11-12 із витяжок з біоматеріалу екстрагується до 97 % зипразидону. Експериментальним шляхом визначено, що при проведенні твердофазної екстракції зипразидону з розчинів вихід чистого препарату становив 97,5 – 98,2 %.

Результати, отримані при ізолюванні зипразидону з модельних проб печінки водою, підкисленою оксалатною кислотою (метод О. Васильєвої), свідчили про задовільну, але недостатню ефективність цього методу – ізолюється 34 – 36,1 % зипразидону. Тому нами було розроблено спосіб ізолювання зипразидону шляхом настоювання з амфифільним розчинником ацетонітрилом. Найкращі результати було одержано при настоюванні біологічного матеріалу з сумішшю ацетонітрил – 70 % перхлоратна кислота (1:1), в результаті чого було досягнуто 71,3 – 74,1 % ступеня ізолювання. Ефективність виділення зипразидону з модельних проб печінки залежно від кількості внесеного препарату різними методами представлена в таблиці 1. Межа кількісного визначення зипразидону в 1 г печінки становить 0,15 мкг препарату.

**Таблиця 1.** Результати визначення вмісту зипразидону в тканині печінки методом флуориметрії (середнє з п'яти паралельних проб)

Внесено зипразидону до 10 г гомогенізату печінки, мкг	Виділено зипразидону водою, підкисленою оксалатною кислотою		Метрологічні характеристики ( $n = 5; P = 0,95$ )	Внесено зипразидону до 10 г гомогенізату печінки, мкг	Виділено зипразидону ацетонітрилом та 70 % перхлоратною кислотою (1:1)		Метрологічні характеристики ( $n = 5; P = 0,95$ )
	мкг	%			мкг	%	
0,3	0,102	34,0	$\bar{X} = 35,03$ $SD = 0,79$ $S_{\bar{x}} = 0,32$ $\Delta X = 0,79$ $\varepsilon = \pm 2,26\%$	0,15	0,107	71,3	$\bar{X} = 72,64$ $SD = 1,01$ $S_{\bar{x}} = 0,41$ $\Delta X = 1,01$ $\varepsilon = \pm 1,39\%$
0,5	0,172	34,4		0,5	0,360	72,0	
1,0	0,348	34,8		1,0	0,723	72,3	
10,0	3,520	35,2		10,0	7,260	72,6	
20,0	7,140	35,7		20,0	14,700	73,5	
40,0	14,440	36,1		40,0	29,640	74,1	

**Висновки.** Проведено порівняльну оцінку ефективності методик ізолювання зипразидону із біологічного матеріалу.

Розроблено оптимальні умови ідентифікації та кількісного визначення зипразидону в екстрактах з біологічного матеріалу методом флуоресцентної спектроскопії при довжині хвилі  $\lambda_{36} = 320$  нм та  $\lambda_{em} = 400$  нм.

Запропонована схема хіміко-токсикологічного дослідження дозволяє з високою точністю та правильною визначати вміст зипразидону при аналізі біологічного матеріалу з метою встановлення причини летального випадку.

Розроблений спосіб ізолювання препарату може бути рекомендований для впровадження в роботу судово-медичних експертиз при діагностиці отруєнь зипразидоном.

## ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ ИЗОЛИРОВАНИЯ ЗИПРАЗИДОНА ИЗ ОБЪЕКТОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

С. И. Давыдович, И. И. Галькевич

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

ihlitska.sophia@gmail.com

**Цель работы.** Зипразидон широко используется для лечения как положительных, так и негативных симптомов шизофрении. При передозировке или комбинировании его с лекарственными средствами, вызывающими пролонгацию интервала QT, наблюдается кардиотоксическое действие препарата. Сердечно-сосудистые нарушения, возникающие при этом, нередко становятся причиной летальных исходов.

Поэтому целью работы было разработать оптимальные условия выделения и определения зипразидона в биологическом материале для экспресс-диагностики отравлений данным препаратом.

**Материалы и методы.** Выделение зипразидона из объектов биологического происхождения проводили смесью ацетонитрил – 70 % хлорная кислота (1:1) с последующей жидкостной экстракцией препарата хлороформом (pH 11). Для очистки экстрактов из биологических проб применялись картриджи для твердофазной экстракции Strata-X 30 mg (Phenomenex).

Идентификацию и количественное определение зипразидона в этанольных растворах и экстрактах из биологического материала проводили методом спектрофлуориметрии. Интенсивность флуоресценции измеряли на спектрофлуориметре Hitachi MPF4 (Япония) в кварцевых односантиметровых кюветках при 25 °С.

**Результаты и обсуждение.** Эффективность изолирования зипразидона из модельных проб печени водой, подкисленной оксалатной кислотой, является недостаточной – выделено 34 – 36,1 % препарата. Лучшие результаты были получены при настаивании биологического материала со смесью ацетонитрил – 70 % хлорная кислота (1: 1). При этом было достигнуто степени изолирования зипразидона 71,3 – 74,1 %.

Установлено, что спектр флуоресценции зипразидона в 96 % этаноле характеризуется максимумом возбуждения при длине волны  $\lambda_{\text{вб}}$  = 320 нм и максимумом излучения  $\lambda_{\text{эм}}$  при 400 нм.

В пределах концентраций зипразидона от 200 до 800 нг/мл калибровочный график описывается зависимостью,  $Y=0.128 \times X - 5.60078$  ( $r=0.9996$ ), а в диапазоне концентраций от 0,8 – 40,0 мкг/мл количественное содержание препарата определяют по уравнению прямой вида:  $Y=2.55478 \times X + 6.63262$  ( $r = 0,9995$ ).

Предел количественного определения зипразидона составляет 0,15 мкг препарата в 1 г биологического материала при относительной погрешности  $\pm 1,39$  %.

**Выводы.** Разработаны условия идентификации и количественного определения зипразидон в извлечениях из биологического материала методом флуоресцентной спектроскопии. Разработанный способ изолирования препарата может быть рекомендован для внедрения в работу судебно-медицинских экспертиз при диагностике отравлений зипразидоном.

**Ключевые слова:** зипразидон; изолирование; флуоресценция; печень.

## INVESTIGATION OF CONDITIONS OF ZIPRASIDONE ISOLATION FROM OBJECTS OF BIOLOGICAL ORIGIN

S. I. Davidovich, I. J. Halkevych

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

ihlitska.sophia@gmail.com

**The aim of the work.** Ziprasidone has been reported to be an effective antipsychotic drug for both positive and negative symptoms of schizophrenia. An overdose or combining it with drugs that cause prolongation of the QT interval, the cardiotoxic effect of the drug is observed. Cardiovascular disorders that occur in this case often cause death. So, the aim of the work was to develop the optimal conditions for the isolation and determination of ziprasidone in biological material for the express diagnosis of poisoning.

**Materials and Methods.** Isolation of ziprasidone from objects of biological origin was carried out with a mixture of acetonitrile – 70 % perchloric acid (1:1) followed by liquid extraction of the preparation with chloroform (pH 11). To clean the extracts from biological samples, Strata-X 30 mg (Phenomenex) solid-phase extraction cartridges were used. Ziprasidone in ethanol solutions and extracts from biological material were identified and quantified spectrofluorimetrically. The fluorescence intensity was measured on a Hitachi MPF4 spectrophotometer (Japan) in quartz single-centrifuge cuvettes at 25 °C.

**Results and Discussion.** Efficiency of ziprasidone isolation from model liver samples with oxalic acid acidified water is 34–36.1 %. The best results were obtained by infusing a biological material with a mixture of acetonitrile – 70 % perchloric



acid (1:1). It allows isolating 71.3 – 74.1 % of this preparation. The limit of ziprasidone quantification in liver is 0.15 µg/g; and the relative error is ± 1.39 %.

It was found that the fluorescence spectrum of ziprasidone in 96 % ethanol is characterised by the excitation maximum at a wavelength  $\lambda_{ex} = 320$  nm and the emission maximum  $\lambda_{em}$  at 400 nm.

In range of ziprasidone concentrations from 200 to 800 ng/ml the calibration curve is described by dependence  $Y=0.128 \times X - 5.60078$  ( $r = 0.9996$ ), and in the concentration range from 0.8 to 40.0 µg/ml the quantitative content of the preparation is determined by equation:  $Y=2.55478 \times X + 6.63262$  ( $r = 0.9995$ ).

**Conclusions.** The conditions of ziprasidone identification and quantitative determination in extracts from biological material by fluorescence spectroscopy have been developed. The developed method of the drug isolation can be recommended for forensic medical examinations introduction for ziprasidone poisoning investigation.

**Key words:** ziprasidone, isolation, fluorescence, liver.

### Список літератури

1. Asif M. Antipsychotic agents: pharmacological activities of compounds containing arylpiperazines / M. Asif // International Journal of Current Research in Applied Chemistry & Chemical Engineering. – 2016. – №2 (1). – P. 1–30.
2. Alipour A. Torsades de pointes after ziprasidone overdose with coingestants / A. Alipour, R. Cruz, R. S. Lott // J. Clin. Psychopharmacol. – 2010. – №30 (1). – P. 76–77.
3. Hasnain M. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review / M. Hasnain, W. V. R. Vieweg // CNS Drugs. – 2014. – № 28 (10). – P. 887–920.
4. Antipsychotics and the risks of sudden cardiac death and all-cause death: cohort studies in Medicaid and dually-eligible Medicaid-Medicare beneficiaries of five states / C. E. Leonard, C. P. Freeman, C. W. Newcomb [et al.] // J. Clin. Exp. Cardiol. – 2013. – Vol. 10 (6). – P. 1–9.
5. Levine M. Overdose of atypical antipsychotics / M. Levine, A. M. Ruha // CNS drugs. – 2012. – Vol. 26 (7). – P. 601–611.
6. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: the Ziprasidone observational study of cardiac outcomes (ZODIAC) / B. L. Strom, S. M. Eng, G. Faich [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2011. – Vol. 168 (2). – P. 193–201.
7. Sudden death of cardiac origin and psychotropic drugs / Q. Timour, D. Frassati, J. Descotes [et al.] // Front Pharmacol. – 2012. – Vol. 3 (76). – P. 1–9.
8. Use of a new ziprasidone-selective electrode in mixed solvents and its application in the analysis of pharmaceuticals and biological fluids / M. García, J. A. Ortuño, M. Cuartero [et al.] // Sensors. – 2011. – № 11 (9). – P. 8813–8825.
9. Determination of Ziprasidone by UPLC-MS-MS and its application to a pharmacokinetic study of chinese schizophrenics / Y. Q. Lei, W. Y. Zhang, M. Yan [et al.] // Chromatographia. – 2010. – № 72 (9–10). – P. 975–979.
10. Marghade S. High-performance liquid chromatographic assay for Ziprasidone in plasma samples: application to pharmacokinetic studies in rats / S. Marghade, P. B. Musmade, S. Moorkoth // J. Chromatogr. Sci. – 2012. – № 50 (10). – P. 902–908.
11. A fast and feasible microextraction by packed sorbent (MEPS) procedure for HPLC analysis of the atypical antipsychotic ziprasidone in human plasma / L. Mercolini, M. Protti, G. Fulgenzi [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2014. – № 88. – P. 467–471.
12. Zhang G. Determination of the lipophilic antipsychotic drug ziprasidone in rat plasma and brain tissue using liquid chromatography–tandem mass spectrometry / G. Zhang, A. V. Terry, M. G. Bartlett // Biomed. Chromatogr. – 2008. – № 22(7). – P. 770–778.

### References

1. Asif M. Antipsychotic agents: pharmacological activities of compounds containing arylpiperazines. International Journal of Current Research in Applied Chemistry & Chemical Engineering. 2016;2:1: 1-30.
2. Alipour A, Cruz R, Lott R. Torsade de pointes after ziprasidone overdose with coingestants. J Clin Psychopharmacol. 2010;30(1): 76-77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181c914d3>.
3. Hasnain M, Vieweg W. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. CNS drugs, 2014;28(10): 887-920. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-014-0196-9>.
4. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW, Bilker WB, Kimmel SE, Strom BL, et al. Antipsychotics and the risks of sudden cardiac death and all-cause death: cohort studies in Medicaid and dually-eligible Medicaid-Medicare beneficiaries of five states. J Clin Exp Cardiol, 2013; 10:6: 1-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9880.s10-006>.
5. Levine M, Ruha A. Overdose of atypical antipsychotics. CNS Drugs. 2012;26(7): 601-611. Available from: <http://dx.doi.org/10.2165/11631640-000000000-00000>.
6. Strom B, Eng S, Faich G, Reynolds R, D'Agostino R, Ruskin J et al. Comparative mortality associated with Ziprasidone and Olanzapine in real-world use among 18.154 patients with schizophrenia: the Ziprasidone observational study of cardiac outcomes (ZODIAC). Am J Psychiatry. 2011;168(2): 193-201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.08040484>.

7. Timour Q, Frassati D, Descotes J, Chevalier P, Christé G, Chahine M. Sudden death of cardiac origin and psychotropic drugs. *Front Pharmacol.* 2012;3. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2012.00076>.
8. García M, Ortuño J, Cuartero M, Abuherba M. Use of a new ziprasidone-selective electrode in mixed solvents and its application in the analysis of pharmaceuticals and biological fluids. *Sensors.* 2011;11(12): 8813-8825. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/s110908813>.
9. Lei Y, Zhang W, Li H, Yan M, Zhu R. Determination of Ziprasidone by UPLC-MS-MS and its application to a pharmacokinetic study of Chinese schizophrenics. *Chromatographia.* 2010;72(9-10): 975-979. Available from: <http://dx.doi.org/10.1365/s10337-010-1725-4>.
10. Marghade S, Musmade P, Moorkoth S. High-performance liquid chromatographic assay for Ziprasidone in plasma samples: application to pharmacokinetic studies in rats. *J Chromatogr Sci.* 2012;50(10): 902-908. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/chromsci/bms088>.
11. Mercolini L, Protti M, Fulgenzi G, Mandrioli R, Ghedini N, Conca A et al. A fast and feasible microextraction by packed sorbent (MEPS) procedure for HPLC analysis of the atypical antipsychotic ziprasidone in human plasma. *J Pharm Biomed Anal.* 2014;88: 467-471. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2013.09.019>.
12. Zhang G, Terry A, Bartlett M. Determination of the lipophilic antipsychotic drug ziprasidone in rat plasma and brain tissue using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 2008;22(7): 770-778. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/bmc.999>.

Отримано 31.03.2017