

UDC 543.5

## POTENTIOMETRIC SENSOR FOR THE DETERMINATION OF ZYPROSIDONE BASED ON ITS ION ASSOCIATE WITH EOSIN

Zholt O. Kormosh<sup>1,\*</sup>, Nataliya M. Horbatiuk<sup>1</sup>, Yulia V. Bokhan<sup>2</sup>, Oksana M. Yurchenko<sup>3</sup>,  
Svitlana I. Korolchuk<sup>3</sup>, Tetyana I. Savchuk<sup>3</sup>, Volodymyr V. Tkach<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pavel Tychna Uman State Pedagogical University, 2 Sadova str., 20300 Uman, Ukraine

<sup>2</sup>Volodymyr Vinnichenko Central Ukrainian State University, Sevchenka str. 1., 25000 Kropyvnytskyi, Ukraine

<sup>3</sup>Lesya Ukrainka Volyn National University, Voli av. 13, 43021 Lutsk, Ukraine

<sup>4</sup>Yury Fedkovich Chernivtsi National University, 2 Kotsyubinsky Str., 58012 Chernivtsi, Ukraine

Received 30 November 2024; accepted 12 December 2024; available online 25 January 2025

### Abstract

The energy efficiency of the formation of the ionic associate (IA) of ziprosidone with eosin was substantiated by the quantum chemical method. It is shown that the difference between the energy of formation of IA and the sum of the energy of formation of its components is equal to 110.2 kJ/mol. Therefore, the process of its formation is thermodynamically advantageous. The formation conditions were substantiated and IA was synthesized, which was used as an electroactive substance to create a ziprosidone selective sensor. For membranes plasticized with phthalates, the steepness of the electrode function is closer to the theoretical value for singly charged ions with the content of the plasticizer in the membrane with the lowest dielectric constant – dinonyl phthalate (DNP). As the dielectric constant of the plasticizer in the membrane increases, the angular coefficient of the electrode function of the sensor decreases. To characterize the plasticizers, the product of the dielectric constant of the solvent and the Rorschneider polarity ( $\epsilon \times PR$ ) is proposed. The dependence of the slope of the sensor electrode function on this parameter is observed not only within the homologous series of phthalic acid esters, but also of other plasticizers, in particular, tricresyl phosphate (TCF). Moreover, solvents with a lower value of this parameter – TCP and DNP – turned out to be more effective. For the best sensor, the operating pH range is observed in the range from 3.5 to 5.5, the slope of the electrode function is 58.2 mV/pC. The linearity of the electrode function and the lower limit of detection are  $5 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-3}$  and  $5 \cdot 10^{-5}$  mol/l Zyrp, respectively. The electrode potential is established in 10–12 s and is stable for at least six weeks. The technique of potentiometric determination of ziprosidone in medicinal forms has been developed.

**Keywords:** potentiometric sensor; ziprosidone; ionic associate; eosin.

## ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНИЙ СЕНСОР ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЗИПРОЗИДОНУ НА ОСНОВІ ЙОГО ІОННОГО АСОЦІАТУ З ЕОЗИНОМ

Жолт О. Кормош<sup>1,\*</sup>, Наталія М. Горбатюк<sup>1</sup>, Юлія В. Бохан<sup>2</sup>, Оксана М. Юрченко<sup>3</sup>,  
Світлана І. Корольчук<sup>3</sup>, Тетяна І. Савчук<sup>3</sup>, Володимир В. Ткач<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Уманський державний педагогічний університет імені Павла Тичини, вул. Садова, 2, м. Умань, 20300, Україна

<sup>2</sup>Центральноукраїнський державний педагогічний університет імені Володимира Винниченка, вул. Шевченка, 1, м. Кропивницький, 25000, Україна

<sup>3</sup>Волинський національний університет ім. Лесі Українки, пр. Волі, 13, м. Луцьк, 43021, Україна

<sup>4</sup>Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, вул. Коцюбинського, 2, Чернівці, 58012, Україна

### Анотація

Квантово-хімічним методом обґрунтовано енергоефективність формування іонного асоціату (ІА) зипрозиidonу з еозином. Показано, що різниця між енергією утворення іонного асоціату та сумою енергій утворення його компонентів становить 110.2 кДж/моль. Отже, процес утворення ІА є термодинамічно вигідним. Обґрунтовано умови утворення та синтезовано ІА, які використали як електроактивну речовину для створення зипрозиidon-селективного сенсора. Для мембран, пластифікованих фталатами, крутизна електродної функції ближча до теоретичного значення для однозарядних іонів із вмістом у мембрані пластифікатора з найменшим значенням діелектричної проникності – динонілфталату (ДНФ). Із збільшенням діелектричної проникності пластифікатора у мембрані кутовий коефіцієнт електродної функції сенсора зменшується. Для характеристики пластифікаторів запропоновано добуток діелектричної проникності розчинника на полярність за Роршнайдером ( $\epsilon \times PR$ ). Спостерігається залежність крутизни електродної функції сенсорів від цього параметру не тільки в межах гомологічного ряду естерів фталевої кислоти, але й інших пластифікаторів, зокрема, трикрезилфосфату (ТКФ). Ефективнішими виявились розчинники з меншим значенням цього параметру – ТКФ та ДНФ. Для кращого сенсора робочий інтервал рН спостерігається в межах від 3.5 до 5.5, крутизна електродної функції – 58.2 мВ/рС.

\*Corresponding author: e-mail: [Zholt-1971@ukr.net](mailto:Zholt-1971@ukr.net)

© 2024 Oles Honchar Dnipro National University; doi: 10.15421/jchemtech.v32i4.316467

Лінійність електродної функції та нижня межа визначення –  $5 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-3}$  та  $5 \cdot 10^{-5}$  моль/л зипрозидону відповідно. Електродний потенціал устанавлюється за 10–12 с і є стабільним не менше шести тижнів. Розроблена методика потенціометричного визначення зипрозидону у лікарських формах.

Ключові слова: потенціометричний сенсор; зипрозидон; іонний асоціат; еозин.

## Вступ

Зипрозидон (Зипр) – 5-{2-[4-(1,2-бензізотіазол-3-іл)-1-піперазініл]-етил}-6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он – синтетичний антипсихотичний препарат, що є похідним бензізотіазоліла піперазину. Механізм дії препарату полягає у блокуванні дофамінових рецепторів D2-типу, а також блокуванні серотонінових 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторів, частково також 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> і альфа-1-адренорецепторів, а також у частковій стимуляції 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторів [1; 3]. Зипр лише незначно взаємодіє з м-холінорецепторами і гістаміновими рецепторами. Наслідком дії препарату є зменшення продуктивної психіатричної симптоматики, а також часткове зниження симптомів депресії та маніакальних симптомів [4]. Зипр також може застосовуватися внутрішньом'язово для лікування гострого збудження у шизофренії або біполярному афективному розладі [5; 6]. Під час застосування Зипр спостерігається менше побічних ефектів, пов'язаних із підвищенням рівня пролактину в крові, та менша ймовірність збільшення маси тіла, проте за його застосування вищий ризик сонливості та ортостатичної гіпотензії, а також подовження інтервалу QT на ЕКГ [7; 8].

Для аналітичного визначення Зипр запропоновано кілька методів. Найбільш поширеними є спектрофотометричні [9–14], хроматографічні [15–19], капілярний електрофорез [20], вольтамперометричні [21] та інші.

Хоча більшість методів розділення дають достатньо швидко та надійне виявлення багатьох речовин, вони все ще мають багато обмежень, включаючи потребу великих кількостей реактивів і розчинників, дорогої апаратури, та вимагають

висококваліфікованих спеціалістів. Крім того, спектроскопічні методи також можуть бути достатньо експресними. Однак інколи спостерігається нестабільність аналітичного сигналу [22]. Електрохімічні методи, особливо потенціометрія як кількісна аналітична техніка, користується успіхом та увагою завдяки своїй простоті, стабільності та швидкості відклику. Завдяки своїм задовільним хіміко-аналітичним характеристикам потенціометрія широко використовується в фармацевтичному аналізі, клінічній діагностиці, біомедичних дослідженнях, для визначення пестицидів та токсичних речовин [23–30].

Потенціометричні пластифіковані мембранні або твердоконтактні (нанесена пластифікована полімерна мембрана на тверду платформу або типу «покрита проволока») сенсори, що містять електроактивний матеріал, можуть кількісно визначати десятки різноманітних хімічних речовин.

Високомолекулярний полівінілхлорид (ПВХ), який пластифікований різними естерами органічних двохосновних кислот (діетилфталат (ДЕФ), дибутилфталат (ДБФ), діоктилфталат (ДОФ), динонілфталат (ДНФ), діоктилсебацат (ДОС)), трикрезилфосфат (ТКФ) та ін., виступає матрицею, а за хіміко-аналітичні властивості сенсорів відповідає електроактивна речовина (іонний асоціат (ІА)), що формує активні центри специфічної взаємодії з аналітом [23–35].

Метою даної роботи було вивчення можливості застосування виділеного іонного асоціату зипрозидону (рис. 1а) з еозином (рис. 1b) як електродоактивної речовини пластифікованих мембран та створення на цій основі нового потенціометричного сенсора для визначення зипрозидону.

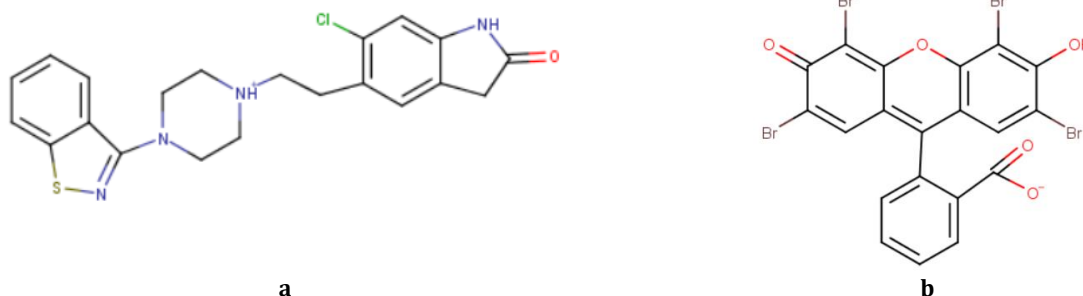


Fig. 1. Structural formula of the cationic form of ziprasidone (a) and the anionic form of eosin (b).  
Рис. 1. Структурна формула катіонної форми зипрозидону (a) та аніонної форми еозину (b).

## Експериментальна частина

*Реагенти та матеріали. Апаратура.*

Потенціометричні вимірювання проводили іономіром AI-123 за кімнатної температури, як електрод порівняння використовували стандартний хлоридносрібний електрод ЭВЛ-1МЗ. Значення кислотності розчинів контролювали рН-метром/іономіром рН-301.

*Матеріали та методи дослідження.* Іонні асоціати (електроактивна речовина (ЕАР)) отримували шляхом осадження за повільного змішування розчину еозину (водно-етанольний розчин (1:1)) та Зипр ( $5 \cdot 10^{-3}$  моль/л) у співвідношенні 1 : 1 при рН 4. Суміш перемішували та залишали за кімнатної температури на дві доби. Випавший осад відфільтровували, кілька разів промивали холодною водою і сушили за кімнатної температури.

Пластифіковані мембрани ПВХ готували наступним чином: до точної наважки полівінілхлориду (ПВХ (Sigma-Aldrich)) та ЕАР (1–10 % від загальної маси мембрани) добавляли необхідну кількість пластифікатора (Sigma-Aldrich) (діоктилфталат (ДОФ), дибутилфталат (ДФБ), дибутилсебаценат (ДБС), динонілфталат (ДНФ), діетилфталат (ДЕФ), трикрезилфосфат (ТКФ) (Acros)), 0.8–1.0 мл тетрагідрофурану (Labscan) та перемішували до одержання однорідної маси. Отриману гомогенну масу переносили у форму (кільце діаметром 1.5 см), попередньо відшліфовану та прикріплену до скляної підкладки, та сушили на повітрі протягом 5–7 діб. З отриманих плівок вирізали мембрану діаметром 0.7 см і приклеювали до торця полівінілхлоридної трубки.

Вихідний стандартний розчин Зипр готували розчиненням його гідрохлоридної солі.

Кислотність середовища регулювали ацетатним буферним розчином, іонну силу  $10^{-2}$  моль/л розчином КСІ.

## Результати та їх обговорення

Можливість та умови утворення ІА можна прогнозувати, знаючи відповідні константи рівноваг, що описують можливість існування тих чи інших форм складових компонентів та його енергетичну вигідність існування. Константа протонування Зипр по атому Нітрогену піперазинового циклу  $pK_1 = 7.1$ , а бензіотіазолового –  $pK_2 = 2.0$ . Отже, в

розчинах із рН 2–7 домінує його однозарядна катіонна форма. Незважаючи на широке застосування еозину, через можливості існування в багатьох таутомерних формах величини його констант кислотності викликало чимало дискусій. Найбільш ґрунтовні міркування та результати щодо цього питання викладені в роботі [36]. Зазначено, що в різних публікаціях, а інколи одних і тих самих авторів наводяться різні значення констант. Причиною цього є можливість існування еозину у різних таутомерних формах, наявність низки мікроконстант і сильний вплив природи розчинника. Особливо це відчутно для другої константи кислотної дисоціації. Дану величину для водних та водно-органічних розчинів різні автори характеризують в межах 3.75 для водних, 6.92 для водно-ацетонових (52 %), 8.57 для водно-діоксанових (64 %), 7.81 для метанольних розчинів [36]. На жаль, відсутні дані про цю константу у водно-етанольних розчинах. Однак з наведених даних видно, що вона для водно-етанольного (50 %) розчину значно більша за 3.75. Для осадження ІА Зипр з еозином вибрано рН 4. За цих умов еозин існує в однозарядній аніонній формі. Через специфіку будови необхідно врахувати можливі таутомерні форми. Оскільки у молекулі наявні фенольна –ОН та карбоксильна –COOH групи, еозин із Зипр будуть утворювати ІА в енергетично більш вигідній таутомерній формі.

Квантово-хімічним методом обґрунтовано енергоефективність формування ІА. Молекулярне моделювання систем «Еозин<sup>-</sup> + Зипр<sup>+</sup>» та пов'язані з ним розрахунки проводили з використанням пакета «HyperChem 8.0» для різноманітних початкових варіантів розташування протиіонів відносно один одного (процедура «single point»). Геометричну оптимізацію іонів проводили методом молекулярної механіки MM+ та параметризацією PM3 – напівемпіричним методом. Розрахунки проводили для двох межових таутомерних форм: з дисоційованою фенольною (-O<sup>-</sup>) і недисоційованою карбоксильною (-COOH) групами (Form I); та з дисоційованою карбоксильною (-COO<sup>-</sup>) і недисоційованою фенольною (-OH) групами (Form II). Як видно з таблиці 1, енергетично більш вигідним є ІА де наявна форма II.

Energy characteristics of Eosin<sup>-</sup> + Zipr<sup>+</sup> interaction

Таблиця 1

Енергетичні характеристики взаємодії Еозин<sup>-</sup> + Зипр<sup>+</sup>

Particle	E, kJ/mol	
Zipr <sup>+</sup>	21616.2	
Eosin <sup>-</sup>	Form I	Form II
	17932.2	17654.9
IA	39630.8	39381.3
$\Sigma(E(\text{Zipr}^+) + E(\text{Eosin}^-))$	39554.8	39271.1
* $\Delta E$	82.4	110.2

$$* \Delta E = \Sigma(E(\text{Zipr}^+) + E(\text{Eosin}^-)) - E(\text{IA})$$

Як видно, різниця між енергією утворення іонного асоціату та сумою енергій утворення його компонентів дорівнює 110.2 кДж/моль. Отже, процес утворення IA є термодинамічно вигідним.

Отримані мембрани із різним умістом IA дають відгук в присутності  $n \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л Зипр.

Відомо, що на хіміко-аналітичні характеристики сенсорів впливає природа та уміст пластифікатора [23–32]. Вибір того чи іншого пластифікатора носить здебільшого

експериментальний характер. Немає єдиного універсального підходу. Тому для прогнозування та оптимізації майбутніх досліджень необхідно проаналізувати одержані результати, виявити закономірності впливу тих чи інших чинників, зробити висновки та рекомендації.

Який параметр взяти за основу? Багато досліджень присвячено даному питанню. Одним із параметром, який характеризує добротність розчинника, – це його діелектрична проникність ( $\epsilon$ ) (Табл. 2).

Table 2

## Some parameters of the plasticizer used in the work

Таблиця 2

## Деякі параметри використаних у роботі пластифікаторів

Plasticizer	$\epsilon$	Rorschneider polarity (RP)	$\epsilon \times \text{RP}$
DEP	8.15	40	326
DBP	6.1–6.4	38	232–243
DBS	5.1	30	243
DOP	5.1	30	243
DNP	4.47	26	116
TKP	6.7–7.0	25	167–175

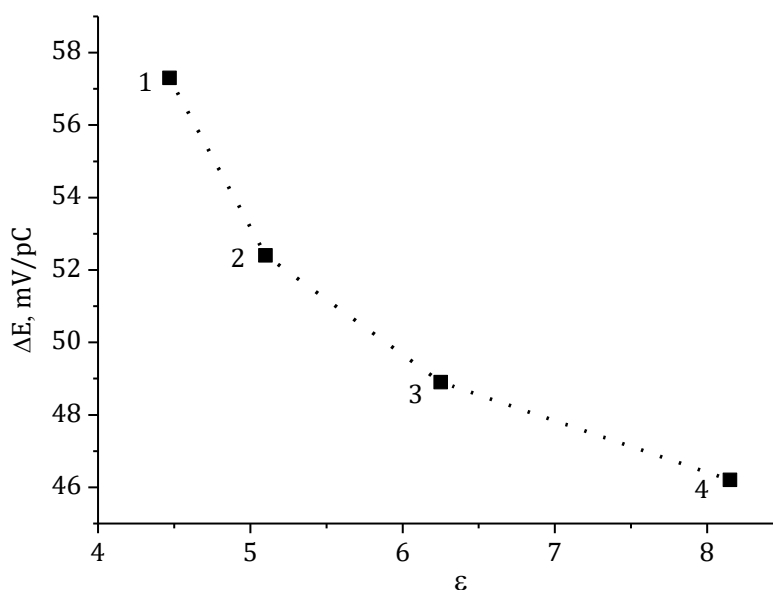


Fig. 2. The influence of the dielectric constant of the phthalate plasticizer on the electrode slope of the Zipr-sensitive sensor. 1 – DNP, 2 – DOP, 3 – DBP, 4 – DEP

Рис. 2. Вплив діелектричної проникності фталатного пластифікатора на крутизну електродної функції Зипр-чутливого сенсору.

1 – ДНФ, 2 – ДОФ, 3 – ДБФ, 4 – ДЕФ

Як видно із рис. 2, крутизна електродної функції ближче до теоретичного значення для однозарядних іонів із вмістом у мембрані пластифікатора з найменшим значенням діелектричної проникності (ДНФ). Із збільшенням діелектричної проникності пластифікатора у мембрані кутовий коефіцієнт електродної функції сенсора зменшується. Хоч і спостерігається певна закономірність, важко дати цьому однозначне пояснення. Оскільки із збільшенням

діелектричної проникності пластифікатора ступінь дисоціації електроактивної речовини (ІА) у фазі мембрани повинно б зростати і приводити до збільшення ефективності іонообмінних центрів на поверхні мембрани. Правда, маємо справу не з рідкими мембранами з чистого пластифікатора, а систему, де наявна матриця – полівінілхлорид, що вносить також свій вклад у властивості мембрани.

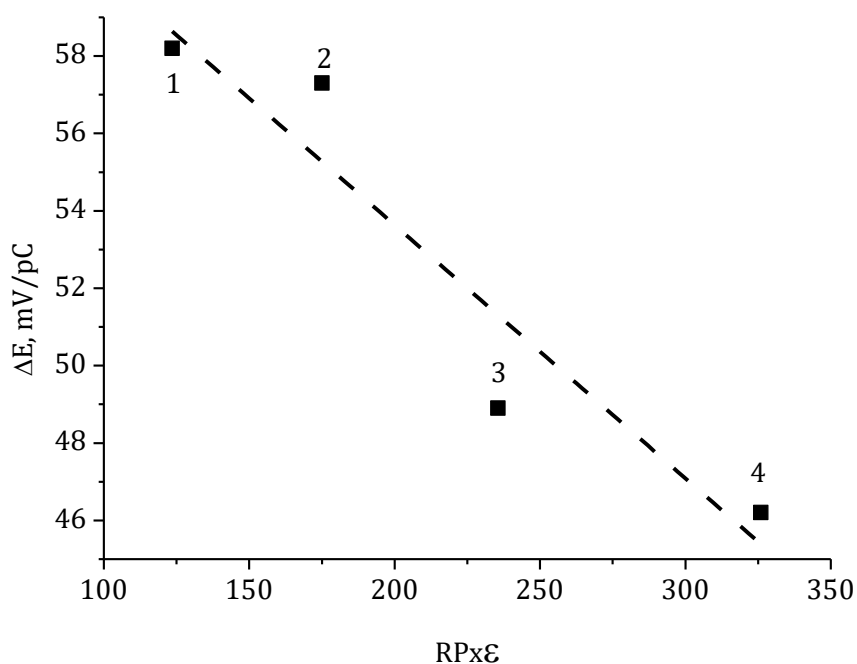


Fig. 3. Dependence of the steepness of the sensor electrode function on the product of the dielectric constant and Rorschneider polarity of the membrane plasticizer: 1 - TCP, 2 - DNP, 3 - DBP, 4 - DEP.

Рис. 3. Залежність крутизни електродної функції сенсорів від добутку діелектричної проникності та полярності Роршнайдером пластифікатора мембран: 1 - ТКФ, 2 - ДНФ, 3 - ДБФ, 4 - ДЕФ.

Розчинники, які застосовуються для створення пластифікованих мембранних сенсорів, використовуються як нерухомі фази на твердих носіях у газо-рідинній хроматографії. У цих системах одною з характеристик, що дозволяє прогнозувати поведінку аналіту на нерухомій фазі, – полярність за Роршнайдером. Для досліджених пластифікаторів цей параметр наведений у табл. 2. Ми вважали за доцільне розглянути альтернативний параметр, що може характеризувати зміну вільної енергії взаємодії аналіту на межі поділу фаз розчин-мембрана – добуток діелектричної проникності розчинника на полярність за Роршнайдером ( $\epsilon \times \text{PP}$ ). Як видно з рис. 3, спостерігається залежність крутизни електродної функції сенсорів від цього параметру не тільки в межах гомологічного ряду естерів фталевої кислоти, але й інших

пластифікаторів (ТКФ). Слід відзначити, що більш ефективними виявились розчинники із меншим значенням цього параметру – ТКФ та ДНФ, у менш ефективних розчинників цей параметр значно більший, – ДЕФ та ДБФ.

Встановлено, що для оптимізованого сенсора робочий інтервал рН спостерігається в межах від 3.5 до 5.5, крутизна електродної функції – 58.2 мВ/рС. Лінійність електродної функції та нижня межа визначення –  $5 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-3}$  та  $5 \cdot 10^{-5}$  моль/л Зипр, відповідно. Дрейф потенціалу не перевищує 1–2 мВ/добу. Стабільні значення електродних потенціалів устанавлюються за 10–12 с. Стабільність електроаналітичних характеристик оптимізованих мембран прослідковується не менше шести тижнів. Основні хіміко-аналітичні характеристики кращого розробленого сенсора наведено в табл. 3.

## Response characteristics of the best ziprasidone selective sensor

Таблиця 3

## Характеристики кращого зипрозидон селективного сенсору

Parameter	Value
Slope, mV/pC	58.2
Linearity, mol/l	$5 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-3}$
Limit of detection, mol/l	$5 \cdot 10^{-5}$
Potential drift, mV/day	1–2
Response time, s	10–12
Lifetime, weeks	6
Working pH range	3.5–5.5

Встановлено, що на стабільність хіміко-аналітичних характеристики мембран не впливає зміна внутрішнього розчину порівняння Зипр в межах від  $1 \cdot 10^{-4}$  до  $5 \cdot 10^{-4}$  моль/л.

Розроблені сенсори є високоселективними до різних речовин.

Проведені дослідження дозволили створити надійні Зипр-чутливі сенсори. На їх основі розроблені методики визначення зипрозидону у лікарських формах Геодон та

Зелдокс: наважки порошоків – розтертих до однорідної маси таблеток – розчиняли фоновим електролітом з відповідним рН та доводили до 50 мл. Як видно з таблиці 4, результати, одержані різними потенціометричними методами, добре узгоджуються із регламентованим умістом зипрозидону. У титриметричному варіанті як титрант використовували розчин натрій тетрафенілборату.

Table 4

## Determination of ziprasidone in pharmaceuticals.

Таблиця 4

## Результати визначення зипрозидону у лікарських формах

Name, manufacturer	Regulated content, mg	Found, mg					
		Direct potentiometry	RSD, %	Additive method	RSD, %	Titrimetric method	RSD, %
GEODON, Pfiser inc.	40	39.86±0.48	0.86	39.90±0.39	0.70	39.94±0.33	0.60
Zeldox, Pfiser inc.	60	59.50±0.81	0.99	59.52±0.55	0.67	59.64±0.44	0.54

Отже, розроблений сенсор може бути рекомендований для визначення зипрозидону в лікарських формах.

## Висновки

Квантово-хімічним методом обґрунтовано енергоефективність формування іонного асоціату зипрозидону з еозином. Показано, що різниця між енергією утворення іонного асоціату та сумою енергій утворення його компонентів становить 110.2 кДж/моль. Отже, процес утворення ІА є термодинамічно вигідним. Обґрунтовані умови утворення та синтезовано ІА, які використали як електроактивну речовину для створення зипрозидон-селективного сенсора. Для мембран, пластифікованих фталатами, крутизна електродної функції ближча до теоретичного значення для однозарядних іонів із вмістом у мембрані пластифікатора з найменшим значенням діелектричної проникності – динонілфталату. Із збільшенням діелектричної проникності пластифікатора у мембрані кутовий

коефіцієнт електродної функції сенсора зменшується. Для характеристики пластифікаторів запроновано величину добутка діелектричної проникності розчинника та полярності за Роршнайдером ( $\epsilon \times \text{PR}$ ). Спостерігається залежність крутизни електродної функції сенсорів від цього параметру не тільки в межах гомологічного ряду естерів фталевої кислоти, але й інших пластифікаторів, зокрема трикрезилфосфату (ТКФ). Водночас більш ефективними виявились розчинники із меншим значенням цього параметру – ТКФ та ДНФ. Для оптимізованого сенсора робочий інтервал рН спостерігається в межах від 3.5 до 5.5, крутизна електродної функції – 58.2 мВ/рС. Лінійність електродної функції та нижня межа визначення –  $5 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-3}$  та  $5 \cdot 10^{-5}$  моль/л Зипр, відповідно. Електродний потенціал установлюється за 10–12 с і є стабільним не менше шести тижнів. Розроблена методика потенціометричного визначення зипрозидону у лікарських формах.



## References

- [1] Baldassano, C.F., Ballas, C., Datto, S.M., Kim, D., Littman, L., O'Reardon, J., Rynn, M.A. (2003). Ziprasidone-associated mania: a case series and review of the mechanism. *Bipolar Disord.*, 5(1), 72-75. doi:10.1034/j.1399-5618.2003.02258.x.
- [2] Farde, L., Wiesel, F.A., Halldin, C., Sedvall, G. (1988). Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch. Gen. Psychiatry.*, 45, 71-76. doi:10.1001/archpsyc.1988.01800250087012.
- [3] Mamo, D., Kapur, S., Shammi, C.M., Papatheodorou, G., Mann, S., Therrien, F., Remington, G. (2004). A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *Am. J. Psychiatry.*, 161, 818-825. doi:10.1176/appi.ajp.161.5.818.
- [4] Baumann, P., Hiemke, C., Ulrich, S., Eckermann, G., Gaertner, I., Gerlach, M., Kuss, H.J., Laux, G., Müller-Oerlinghausen, B., Rao, M.L., Riederer, P., Zernig, G. (2004). Arbeitsge-meinschaft für neuropsychopharmakologie und pharmakopsychiatrie. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry.* 37(6), 243-265. doi:10.1055/s-2004-832687.
- [5] Baumann, P., Hiemke, C., Ulrich, S., Gaertner, I., Rao, M.L., Eckermann, G., Gerlach, M., Kuss, H.J., Laux, G., Müller-Oerlinghausen, B., Riederer, P., Zernig, G. (2004). Therapeutic monitoring of psychotropic drugs: an outline of the AGNP-TDM expert group consensus guideline. *Ther. Drug Monit.*, 26(2),167-170. doi:10.1097/00007691-200404000-00014.
- [6] Vogel, F., Gansmuller, R., Leiblein, T., Dietmaier, O., Wassmuth, H., Grunder, G., Hiemke, C. (2009). The use of ziprasidone in clinical practice: Analysis of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects from data of a drug monitoring survey. *European Psychiatry*, 24, 143-148. doi:10.1016/j.eurpsy.2008.09.003.
- [7] Ayano, G. (2016). Second Generation Antipsychotics: Pharmacodynamics, Therapeutic Effects Indications and Associated Metabolic Side Effects: Review of Articles. *J. Schizophr. Res.*, 3(2): id1027. 01-05.
- [8] Farah, A. (2005). Atypicality of atypical antipsychotics. *Prim Care Companion J. Clin. Psychiatry.* 7 (6), 268-74. doi:10.4088/pcc.v07n0602.
- [9] Srinubabu, G., Rani, B., Rao, J.S. (2006). Spectrophotometric determination of Ziprasidone in pharmaceutical formulations. *E-J. Chem.*, 3, 9-12. doi:10.1155/2006/643624.
- [10] Chauhan, C., Choudhury, P. (2010). UV spectrophotometric determination of ziprasidone hydrochloride in pore and pharmaceutical formulation. *Asian J. Chem.*, 19(1), 819-820.
- [11] Mahale, M.V., Todkari, V.B., Kangane, M.R., Mohite, S.K., Magdum, C.S., Hembade, M.J. (2013). U.V. spectrophotometric method development for quantitative estimation of Ziprasidone hydrochloride. *Intern. J. Pharm. Arch.*, 2(5), 92-94.
- [12] Mathrusri Annapurna, M., Malavika, V. (2022). New spectrophotometric methods for the estimation of Ziprasidone - An Antipsychotic drug. *Res. J. Pharm. Techn.*, 15(7), 3209-3202. doi:10.52711/0974-360X.2022.00538.
- [13] Choudhary, P.K., Sharma, P.K., Mathur, A.K., Ramnani, P., Jain, P. (2005). Development and validation of spectrophotometric method for the estimation of Ziprasidone HCl. *Orient. J. Chem.*, 21(1).
- [14] Vijayalakshmi, R., Kalyani, K., Padma, J., Pushpamadhavi, M., Dhanaraju, M.D. (2010). Simple spectrophotometric methods for the determination of ziprasidone hydrochloride in pharmaceuticals using Folin-Ciocalteu and potassium ferricyanide. *Orient. J. Chem.*, 26(2), 713-715.
- [15] El-Sherif, Z.A., El-Zeany, B., El-Houssini, O.M., Rashed, M.S., Aboul-Enein, H.Y. (2004). Stability indicating reversed-phase high-performance liquid chromatographic and thin layer densitometric methods for the determination of ziprasidone in bulk powder and in pharmaceutical formulations. *Biomed. Chromatogr.*, 18, 143-149. doi:10.1002/bmc.299.
- [16] Aniszewski, J.S., Fouda, H.G., Cole, R.O. (1995). Development and validation of a high-sensitivity assay for an antipsychotic agent, CP-88,059, with solid-phase extraction and narrow-bore highperformance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B*, 668, 133-139. [https://doi.org/10.1016/0378-4347\(95\)00071-P](https://doi.org/10.1016/0378-4347(95)00071-P).
- [17] Suckow, R.F., Fein, M., Correll, C.U., Cooper, T.B. (2004). Determination of ziprasidone using liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. B*, 799, 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2003.10.027>.
- [18] Sachse, J., Haertter, S., Hiemke, C. (2005). Automated determination of ziprasidone by HPLC with column switching and spectrophotometric detection. *Ther. Drug Monit.*, 27, 158-162. doi:10.1097/01.ftd.0000150879.36296.4d.
- [19] Aldirbashi, O., Aboul-Enein, H., Alodaib, A., Jacob, M., Rashed, M. (2006). Rapid liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for quantification of ziprasidone in human plasma. *Biomed. Chromatogr.*, 20, 365-368. doi:10.1002/bmc.571.
- [20] Aravagiri, M., Marder, S., Pollock, B. (2007). Determination of ziprasidone in human plasma by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry and its application to plasma level determination in schizophrenia patients. *J. Chromatogr. B*, 847, 237-244. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.10.024>.
- [21] Farin, C., Kremser, L., Raggi, M., Kenndler, E. (2008). Determination of ziprasidone in pharmaceutical formulations by capillary zone electrophoresis. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 46, 471-476. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.11.01>
- [22] Kul, D., Gumustas, M., Uslu, B., Ozkan, S.A. (2010). Electroanalytical characteristics of antipsychotic drug ziprasidone and its determination in pharmaceuticals and serum samples on solid electrodes. *Talanta*, 82, 286-295. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2010.04.036>.
- [23] AL-Timimi Zahra. (2019). A comparative study of determination the spectral characteristics of serum total protein among laser system and spectrophotometric: advantage and limitation of suggested methods. *Curr. Analyt. Chem.* 15(5), 583-590. doi:10.2174/1573411014666180531092053.
- [24] Isildak, Ö., Özbek, O. (2020). Application of potentiometric sensors in real samples. *Critical Rev. Analyt. Chem.*, 51(3), 218-231. doi:10.1080/10408347.2019.1711013.
- [25] Kormosh, Z., Khalavka, Y., Susheel K. Mittal. (2023). Design and application of potentiometric sensors for the determination of mefenamic and phenylanthranilic

- acids. *Anal. Methods*, 15, 1903–1914. <https://doi.org/10.1039/D2AY02092K>.
- [26] Kormosh, Z., Gorbatiuk, N., Kormosh, N., Shevchuk, M., Liushuk, K., Kotsar, V., Bokhan, Yu., Borkova, S. (2023). Novel Potentiometric Sensor for the Determination of Ibuprofen. *Pharm. Chem. J.* 57(5), 745–749. <https://doi.org/10.1007/s11094-023-02946-6>.
- [27] Kormosh, Z., Susheel K. Mittal, Tkach, V., Yurchenko, O. (2022). Ionic associates of fuchsine basic dye as sensing probe for potentiometric determination of 2,4-dichlorophenoxy- and 4-chlorophenoxy acetic acids. *Anal. Bioanal. Chem. Res.* 9(4), 373–380. doi: 10.22036/ABCR.2022.292168.1649.
- [28] Kormosh, Zh., Kormosh, N., Golub, S., Pachenko, Yu., Yurchenko, O., Savchuk, T., Korolchuk, S., Borkova, S., Suprunovich, S. (2022). New potentiometric sensor for determination of metformin. *Pharm. Chem. J.* 56(8), 1140–1143; doi 10.1007/s11094-022-02765-1.
- [29] Kormosh, Zh., Kormosh, N., Bokhan, Y., Horbatiuk, N., Yurchenko, O., Tkach, V., Onyschuk, O. (2022). The new mephenamine- and phenylanthranilate-selective membrane sensor. *Anal. Bioanal. Electrochem.* 14(1), 32–44.
- [30] Kormosh, Zh., Matskiv, O., Kormosh, N., Forostovska, T., Bokhan, Y., Golub, V., Gorbatiuk, N., Karaim, O. (2022). Potentiometric sensor for ketoprofen determination. *Pharm. Chem. J.* 55(12), 1412–1415. doi 10.1007/s11094-022-02590-6.
- [31] Kormosh, Zh., Kormosh, N., Bokhan, Yu., Gorbatiuk, N., Kotsar, I., Suprunovich, S., Parchenko, V., Savchuk, T., Korolchuk, S. Potentiometric Sensor for Naproxen Determination. (2021). *Pharm. Chem. J.* 55(1), 97–99. <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02379-z>.
- [32] Zareh M.M. (2012). Plasticizers and their role in membrane selective electrodes. *Recent Advances in Plasticizers*. doi: 10.5772/36620.
- [33] Pechenkina, I.A., Mikhelson, K.N. (2015). Materials for the ionophore-based membranes for ion-selective electrodes: Problems and achievements (review paper). *Russ. J. Electrochem.* 51, 93–102. <https://doi.org/10.1134/S1023193515020111>.
- [34] Soledad García, M., Ortuño, J. A., Cuartero, M., Abuherba, M.S. (2011). Use of a new ziprasidone-selective electrode in mixed solvents and its application in the analysis of pharmaceuticals and biological fluids. *Sensors*. 11, 8813–8825. doi:10.3390/s110908813.
- [35] Kormosh, Z.A., Matviichuk, O.Y., Antal, I.P. Basel, Y.R. (2020). Sensors based on single- and double-layer plasticized membranes for the potentiometric determination of mefenamic and phenylanthranilic acids. *J. Anal. Chem.*, 75, 820–828. <https://doi.org/10.1134/S1061934820060131>.
- [36] Sakač, N., Madunić-Čačić, D., Karlaš, M., Đurin, B., Kovač, I., Jozanović, M. (2021). The influence of plasticizers on the response characteristics of the surfactant sensor for cationic surfactant determination in disinfectants and antiseptics. *Sensors*, 21, 3535. 1–12. doi: 10.3390/s21103535.
- [37] Mchedlov-Petrosyan, N.O. (2004). [Fluorescein dyes in solutions: well studied systems?]. *Kharkov University Bulletin. №626. Chemical Series*, 11(34), 221–312. (in Russian).