

УДК 543.554.6

СЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ ОДНО- И ДВУХСЛОЙНЫХ ПЛАСТИФИЦИРОВАННЫХ МЕМБРАН ДЛЯ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕФЕНАМИНОВОЙ И ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТ

© 2020 г. Ж. А. Кормош^а, О. Ю. Матвийчук^а, И. П. Антал^а, Я. Р. Базель^{б, с, *}

^аВосточноевропейский национальный университет им. Леси Украинки, химический факультет
просп. Воли, 13, Луцк, 43000 Украина

^бУниверситет Павла Йозефа Шафарика
ул. Мойзесова, 11, Кошице, SK 04154 Словакия

^сУжгородский национальный университет
ул. Пидгирна, 46, Ужгород, 88000 Украина

*e-mail: yaroslav.bazel@upjs.sk

Поступила в редакцию 18.03.2019 г.

После доработки 25.06.2019 г.

Принята к публикации 19.12.2019 г.

Изготовлены сенсоры для потенциометрического определения мефенаминовой и фенилантраниловой кислот на основе одно- и двухслойных пластифицированных поливинилхлоридных мембран. Для изготовления мембран синтезировали ионные ассоциаты перхлората, мефенаминовой и фенилантраниловой кислоты с фуксином основным. Состав соединений подтвержден методами спектрофотометрии и ИК-спектроскопии. Исследовано влияние различных факторов на характеристики электродов, оптимизирован состав мембран. Предложенная технология изготовления двухслойной мембраны позволяет улучшить свойства сенсоров на мефенаминовую и фенилантраниловую кислоты. Разработанные методики применены для анализа фармацевтических препаратов.

Ключевые слова: сенсоры, мефенаминовая и фенилантраниловая кислоты, потенциометрическое определение.

DOI: 10.31857/S0044450220060134

Мефенаминовая и фенилантраниловая кислоты (схема 1) близки по структуре, но при этом их сферы применения различаются. Фенилантраниловую кислоту (**Фен**, C₁₃H₁₁NO₂, дифениламин-2-карбоновая кислота) используют как реактив для синтеза биологически активных веществ, а также в аналитической химии как реагент для определения ионов металлов и распространенный окислительно-восстановительный индикатор [1]. Некоторые производные Фен физиологически активны (противовоспалительные, стрессопротекторные свойства, стимуляция роста растений) и являются антиоксидантами. Мефенаминовая кислота (**Меф**, C₁₅H₁₅NO₂, 2-[(2,3-диметилфенил)амино]бензойная кислота) – производное фенилантраниловой кислоты. Ее используют в фармации как обезболивающее и противовоспалительное средство. Кроме типичных свойств нестероидных противовоспалительных препаратов, мефенаминовая кислота стимулирует образование интерферона и обладает ярко выраженным жаропонижающим эф-

фектом. При попадании мефенаминовой кислоты в организм происходит стабилизация белковых ультраструктур и мембран клеток, уменьшается проницаемость сосудов, нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, подавляется синтез мукополисахаридов, повышается резистентность клеток и происходит стимуляция заживления ран. Благодаря перечисленным особенностям физиологического воздействия на организм, мефенаминовую кислоту часто применяют в медицинской практике [2].

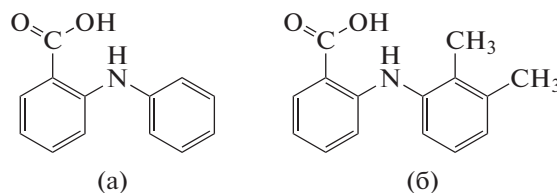


Схема. 1. Структурные формулы фенилантраниловой (а) и мефенаминовой (б) кислот.

Таблица 1. Сравнительная характеристика электрохимических сенсоров для определения мекфенаминовой кислоты

Метод измерения аналитического сигнала	Состав мембраны	pH	Диапазон линейности	c_{\min}	t_R , с	Литература
Прямая потенциометрия	1.6 г мекфенамата ртути, 0.2 г Hg, 0.8 г графита	6.0–9.0	10^{-6} – 10^{-2} М	6.2×10^{-7} М	10–15	[25]
Дифференциальная импульсная вольтамперометрия	15% комплекса $C_{16}H_{20}BrC_{12}FeN_2SO_3$, 55% графита, 35% минерального масла, диэтиловый эфир	3.5	0.02–150 мкМ	0.02 мкМ	70	[26]
Дифференциальная импульсная вольтамперометрия	10% Cu(II) легированного цеолита, 60% графита, 30% минерального масла	10	0.3–100 мкМ	0.04 мкМ	15	[27]
Вольтамперометрия с линейной разверткой потенциала	0.97 г графита, 0.03 г $La(OH)_3$ – наночастиц, 0.2 г парафина	5.7–5.9	2×10^{-11} – 4×10^{-9} М	6.0×10^{-12} М	–	[28]

Примечание. t_R – время отклика.

Для определения мекфенаминовой кислоты в большинстве случаев используют хроматографические методы анализа [3–12]. Недостатками хроматографических методик являются высокая стоимость оборудования, а также использование токсичного ацетонитрила как основного компонента подвижной фазы. В большинстве современных хроматографических методик предусматривается предварительное концентрирование пробы, содержащей мекфенаминовую кислоту, методами твердофазной [13–15] либо дисперсионной микроэкстракции [16]. Известны также спектрофотометрические методики, основанные на образовании окрашенных комплексов [17–20], ионных ассоциатов (ИА) [21, 22] или продуктов окислительно-восстановительных преобразований [23, 24]. Однако большинство из них неселективны, требуют тщательного контроля кислотности среды, а иногда и температурного режима, что затрудняет проведение анализа. Описанные ртутно-мекфенаматный электрод для потенциометрического определения [25] и угольный пастовый электрод для вольтамперометрических измерений [26–28] недостаточно селективны, к тому же работают в узком диапазоне pH среды (табл. 1).

Современные технологии и материалы позволяют изготавливать сенсоры с определенными свойствами (потенциометрические, кондуктометрические, оптические), селективно реагирующие на различные ионы. Эффективными для аналитического контроля могут быть сенсоры, включающие ионофоры [29, 30]. Они просты в

использовании и обслуживании, требуют относительно простых и недорогих приборов для регистрации аналитического сигнала. В ряде публикаций описаны сенсоры для определения мекфенаминовой кислоты, изготовленные на основе наноматериалов [31–35]. Однако широкого распространения в анализе перечисленные методы не получили. Европейская фармакопея все еще рекомендует алкалометрическое определение мекфенаминовой кислоты в этаноле с применением индикатора фенолового красного [36]. Методов определения фенилантраниловой кислоты значительно меньше. Так, известны титриметрические методы с визуальным индикаторным или потенциометрическим определением точки эквивалентности [37].

Цель настоящей работы – создание сенсоров для определения Мекф и Фен с модифицированными мембранами на основе ИА фуксина основного (ФО) и исследование влияния различных факторов на основные характеристики сенсоров. Для решения поставленной задачи получили двухслойные мембраны, в которых первый слой содержит ИА фуксина основного и Мекф (Фен), а второй (внутренний) – ИА фуксина основного и перхлорат-иона. Сенсоры использовали для определения фенилантраниловой кислоты в модельных растворах и мекфенаминовой кислоты в фармацевтических препаратах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Стандартные 0.01 М растворы Меф и Фен готовили растворением точной навески препарата в 10 мл 0.5 М раствора NaOH с последующим добавлением дистиллированной воды и универсальной буферной смеси до pH 9. Исходный 0.01 М раствор основного красителя ФО готовили растворением точной навески соли красителя в небольшом количестве метанола с последующим разбавлением дистиллированной водой. Раствор NaClO₄ (0.01 М) готовили растворением точной навески соли в дистиллированной воде.

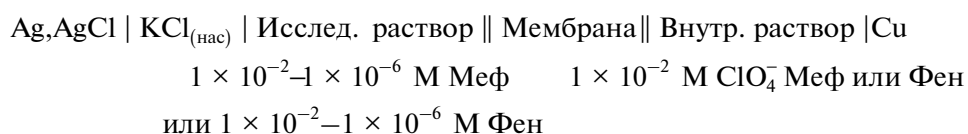
Для получения ионного ассоциата смешивали 0.01 М растворы ФО и Меф (Фен, ClO₄⁻) в соотношении 1 : 1. Готовую смесь оставляли при комнатной температуре на 8–10 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, несколько раз промывали холодной дистиллированной водой и сушили при комнатной температуре.

Пластифицированные поливинилхлоридные (ПВХ) мембраны готовили согласно рекомендациям [38]. Взвешивали точное количество выделенного ИА (0.05–0.25 г), добавляли 0.075 г ПВХ, после чего смесь тщательно перемешивали. Затем добавляли 0.15 мл пластификатора (дибутилфталат (ДФФ), динонилфталат (ДНФ), диоктилфталат (ДОФ), дибутилсебацат (ДБС) или трикрезилфосфат (ТКФ)), 0.5 мл растворителя (тетрагидрофуран) и содержимое тщательно перемешивали до получения однородной массы. Полученную смесь переносили в стеклянную форму (кольцо диаметром 1.7–2.0 см, плотно приклеенное к стеклянной подложке) и сушили на воздухе в течение 12–15 ч. Из полученных пленок вырезали диск диаметром 0.5–0.6 см и приклеивали его к торцу поливинил-

хлоридной трубки. После полного высыхания клея изготовленный электрод заполняли стандартным раствором Меф и погружали в него медную проволоку.

Двухслойные мембраны готовили аналогично. Получали две смеси для мембран на основе ИА ФО с ClO₄⁻ и мекфенаминовой или фенилантраниловой кислотами. Для получения первого слоя смесь на основе ИА ФО с ClO₄⁻ помещали в стеклянную форму. Через 50–60 мин сверху наливали вторую смесь с ИА (ФО⁺)(Меф⁻) или ИА (ФО⁺)(Фен⁻). После полного высыхания мембраны, вырезали диск, который приклеивали к поливинилхлоридной трубке так, чтобы первый слой был направлен внутрь трубки. Внутренним раствором служил 0.01 М раствор NaClO₄.

Спектры поглощения растворов исследовали на спектрофотометре СФ-2000 (ЛОМО, Россия) в кварцевых кюветках толщиной 1 см. ИК-спектры регистрировали на спектрометре Nicolet iS10 с микроскопом Continuum в интервале длин волн 4000–650 см⁻¹. Потенциометрические измерения проводили с помощью иономера АИ-123 (MLsoft Instruments, Украина), погрешность измерений не превышает ±0.02 мВ/рс. Электродом сравнения служил хлоридсеребряный электрод ЭВЛ-1МЗ или ЭСР-10103. pH растворов контролировали иономером АИ-123 или И-160 М со стеклянным электродом. Все измерения проводили при комнатной температуре. Кислотность среды поддерживали с помощью буферной смеси (0.04 М СН₃СООН, Н₃ВО₃, Н₃РО₄ и 0.2 М раствор NaOH). Измерения проводили по классической схеме построения электрохимической ячейки:



Методика определения мекфенаминовой кислоты в фармацевтических препаратах. 20 таблеток или содержание 20 капсул гомогенизируют в агатовой ступке до однородного порошкообразного состояния. Навеску полученного порошка, эквивалентного массе одной таблетки или капсулы, растворяют в 10 мл 0.5 М раствора NaOH. Раствор помещают в мерную колбу емк. 100 мл и разбавляют дистиллированной водой до метки, регулируя кислотность с помощью универсального буферного раствора до значения pH 9.5 ± 0.5. Полученный раствор переносят в стакан емк. 150 мл, погружают в него электроды и измеряют электродный потенциал. Концентрацию мекфенаминовой и фенилантраниловой кислот определяют

по градуировочному графику, полученному в аналогичных условиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Осаждение ионных ассоциатов сопровождается изменением окраски растворов с последующим образованием мелкокристаллического осадка. Важную роль имеет кислотность среды растворов, поскольку мекфенаминовая и фенилантраниловая кислоты могут находиться в однозарядной ионной форме в растворе только в щелочной среде (pH 8–12). Схему образования ионных ассоциатов можно представить следующим образом:

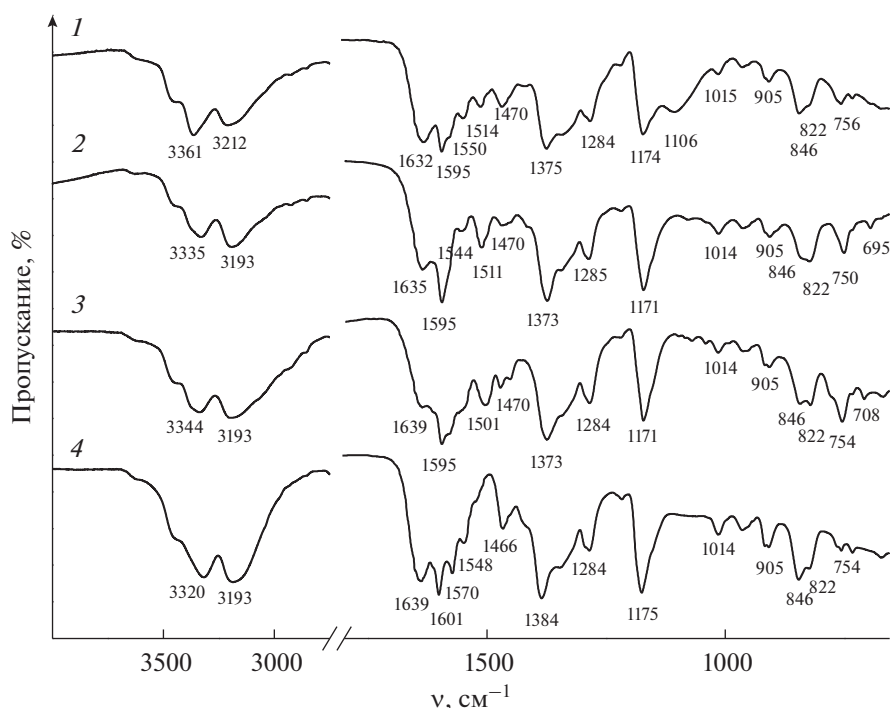


Рис. 1. ИК-спектры фуксина основного (1) и его соединений с фенилантраниловой кислотой (2), мепфаминовой кислотой (3), ClO_4^- (4).



где An^- – органический анион Меф или Фен, Ct^+ – катион основного красителя ФО.

Образование ИА фуксина основного с мепфаминовой, фенантраниловой кислотами, а также с перхлорат-анионом исследовано методом ИК-спектроскопии (рис. 1). В спектрах Меф наблюдаются характерные пики при 1255 см^{-1} (валентные колебания группы $-\text{OH}$ и вибрационные группы $-\text{COOH}$), 1647 см^{-1} (валентные колебания группы $-\text{NH}$), 1572 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ растяжения), 1504 см^{-1} (ароматические $-\text{CH}$ плоские деформации), 1163 см^{-1} (ароматические $-\text{O}-\text{CH}_3$) [39].

Фенилантраниловая кислота содержит характерные пики при 1657 см^{-1} , которые соответствуют $\text{C}=\text{O}$ валентному колебанию карбоксильной группы; пики при 1261 см^{-1} могут быть отнесены к валентным колебаниям группы CN в молекуле Фен [40].

В молекуле фуксина основного содержатся атомы азота, о чем свидетельствуют валентные колебания $\nu(\text{NH})$ при $3361, 3212 \text{ см}^{-1}$, деформационные $\delta(\text{NH})$ при $1632, 1595, 1550, 1514 \text{ см}^{-1}$ и $\nu(\text{CN})$ при $1375, 1284, 1174 \text{ см}^{-1}$.

Во время образования ионных ассоциатов (рис. 1, кривые 2–4) изменяется интенсивность и положение основных полос поглощения. При $3650\text{--}3190 \text{ см}^{-1}$ появляется широкая полоса, которая отвечает валентным колебанием NH -связей. Полосы поглощения деформационных колебаний NH -групп наблюдаются при 1595 см^{-1} , а колебания $\nu(\text{CN})$ – при $1285\text{--}1014 \text{ см}^{-1}$.

Спектрофотометрически установлено, что незначительное увеличение количества Меф или Фен в растворе (в условиях постоянной концентрации красителя) вызывает батохромный сдвиг полосы светопоглощения (рис. 2).

Появление изобестической точки указывает на образование соединений постоянного состава. Используя спектры светопоглощения растворов ИА можно рассчитать их константы ассоциации K_{as} , значения которых для Меф и Фен составили соответственно 5.82×10^3 и 2.58×10^3 .

Полученные осаждением ионные ассоциаты использовали в качестве электродноактивного вещества (ЭАВ) при изготовлении сенсоров. Зависимость химико-аналитических свойств сенсоров от состава мембран изучали путем изготовления однотипных мембран с постоянным содержанием всех компонентов, кроме исследуемого.

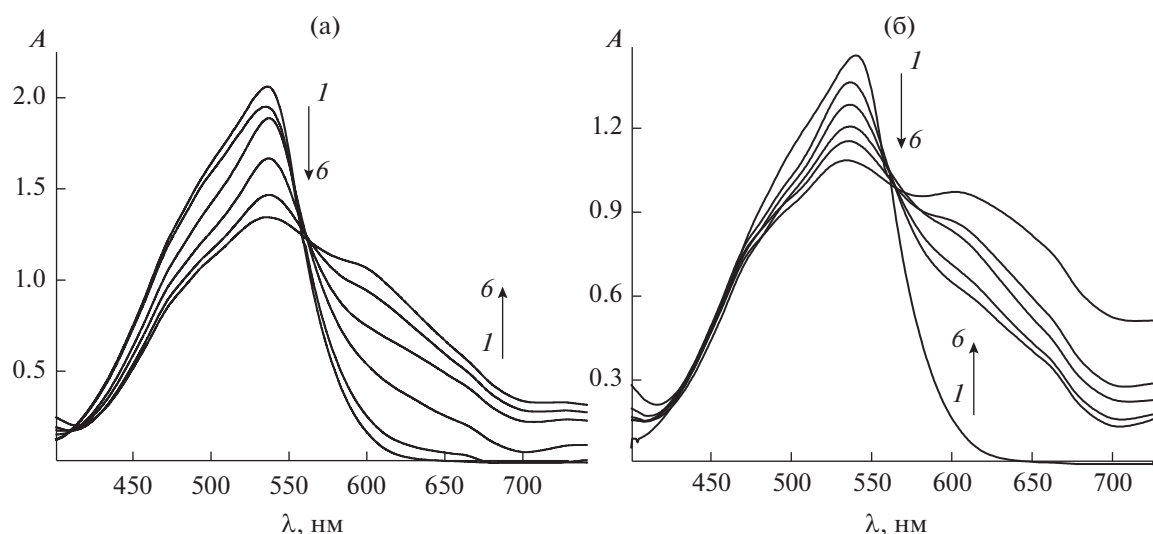


Рис. 2. Спектры светопоглощения фуксина основного в присутствии фенилантраниловой (а) и мефенаминовой (б) кислот. (а): 6×10^{-5} М фуксин основной; $c_{\text{Фен}} \times 10^4$, М: 1–0, 2–2, 3–10, 4–16, 5–30, 6–60. (б): 4×10^{-5} М фуксин основной; $c_{\text{Меф}} \times 10^4$, М: 1–0, 2–4, 3–8, 4–12, 5–20, 6–60.

Известно [41], что природа пластификатора, использованного при изготовлении мембраны, существенно влияет на отклик электродов. Как видно из рис. 3, лучшие характеристики имеют мембранные сенсоры, пластифицированные ТКФ (крутизна электродной функции составляет 54.2 ± 0.3 и 69.0 ± 0.3 мВ/рс для Меф и Фен соответственно).

В табл. 2 представлены электрохимические характеристики мембран на основе ИА (Ф O^+)(Меф $^-$) и ИА (Ф O^+)(Фен $^-$), пластифицированных при помощи ТКФ. Видно, что все мембра-

ны обеспечивают крутизну электродной функции, характерную для однозарядных ионов. Мембраны с высоким содержанием ТКФ (65–75%) более эластичны, и от этого зависит время жизни сенсора. Оптимизированный состав мембран электродов для определения мефенаминовой и фенилантраниловой кислот составляет 4% ИА, 65% ТКФ, 31% ПВХ и 6% ИА, 70% ТКФ, 24% ПВХ соответственно.

В некоторых случаях добавление липофильного компонента в мембрану может изменить параметры отклика сенсора к потенциалоопределяю-

Таблица 2. Характеристики химико-аналитических свойств сенсоров на мефенаминовую и фенилантраниловую кислоты

Содержание ТКФ, %	Мефенаминовая кислота			Фенилантраниловая кислота		
	крутизна электродной функции, мВ/рс	линейный диапазон, М	c_{min} , М	крутизна электродной функции, мВ/рс	линейный диапазон, М	c_{min} , М
45	50.2	1×10^{-3} –0.01	1.9×10^{-4}	60.0	3×10^{-3} –0.1	9.0×10^{-4}
55	60.3	1×10^{-3} –0.01	2.8×10^{-4}	76.5	3×10^{-3} –0.1	8.1×10^{-4}
65	65.6	3×10^{-4} –0.01	1.6×10^{-4}	64.3	1×10^{-3} –0.1	5.3×10^{-4}
70	66.2	6×10^{-4} –0.01	1.7×10^{-4}	64.3	1×10^{-3} –0.1	3.8×10^{-4}
75	68.1	1×10^{-3} –0.01	1.9×10^{-4}	67.2	1×10^{-3} –0.1	5.0×10^{-4}

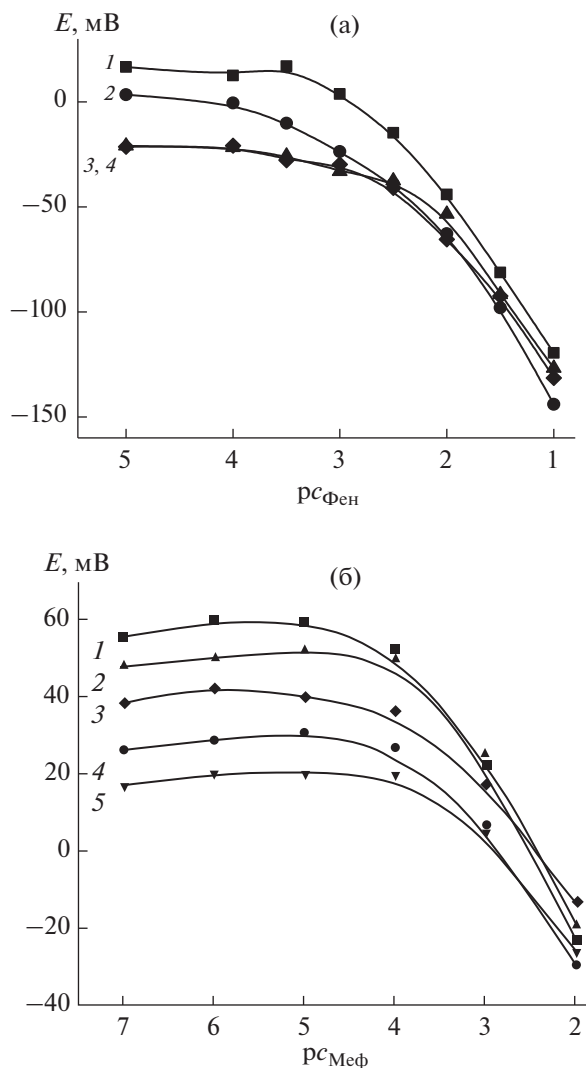


Рис. 3. Влияние природы пластификатора на отклик сенсоров к фенилантраниловой (а) и мепфаминовой кислотам (б). (а): 6% ионного ассоциата $(\text{FO}^+)(\text{Фен}^-)$, 65% пластификатора: 1 – ТКФ, 2 – ДБФ, 3 – ДНФ, 4 – ДБС. (б): 6% ионного ассоциата $(\text{FO}^+)(\text{Меф}^-)$, 65% пластификатора: 1 – ТКФ, 2 – ДБФ, 3 – ДНФ, 4 – ДОФ, 5 – ДБС.

шему иону [42–45]. Нами исследовано влияние добавки тетраметилэтилендиамина (ТМЭД) на электрохимические параметры сенсоров, изготовленных на основе мембран с содержанием ИА $(\text{FO}^+)(\text{Меф}^-)$ 2, 4, 6, 8 и 10%. Установлено, что добавление в мембрану 0.02–0.08 мл ТМЭД приводит к незначительным изменениям характеристик сенсора (рис. 4).

С целью улучшения характеристик сенсоров изготовили двухслойные мембраны на основе ионных ассоциатов ClO_4^- . Меф и Фен с ФО. Установлено, что использование мембран улучшает свойства сенсоров (рис. 5). Кроме того, данная технология позволяет заменить малоустойчивые во времени внутренние растворы

Меф или Фен на раствор неорганической соли – 0.01 М раствор NaClO_4 .

Изготовленные образцы сенсоров работают в диапазоне pH растворов 8.5–12. Стабильное значение электродных потенциалов устанавливается уже через 10–15 с. Синтезированные мембраны пригодны к работе в течение не менее 4 мес.

Для определения значений коэффициентов селективности сенсоров использовали метод отдельных растворов. Для этого получали зависимость потенциала от концентрации мешающего иона в растворе и находили соотношение активностей исследуемого a_A и постороннего a_B ионов при достижении равных потенциалов:

$$K_{A/B} = a_A/a_B. \quad (2)$$

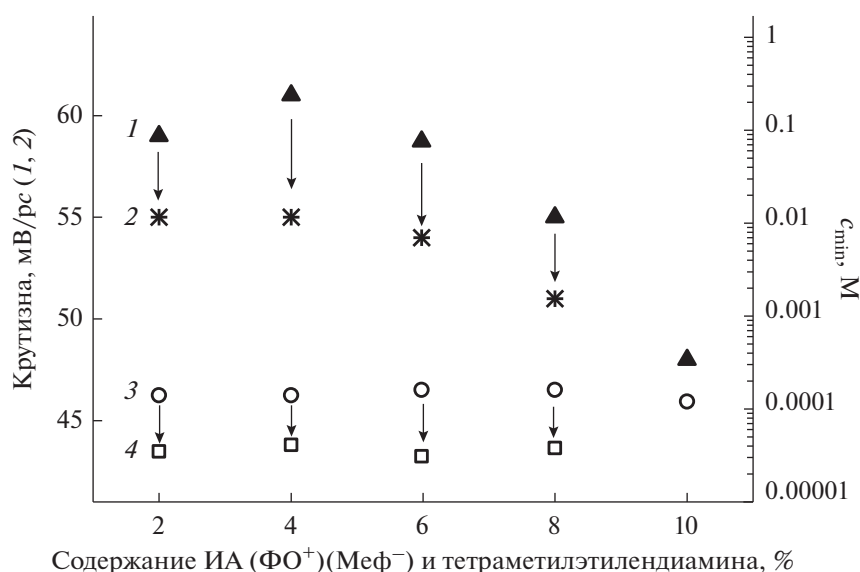


Рис. 4. Влияние содержания ионного ассоциата (ФO⁺)(Меф⁻) и липофильной добавки в мембране на крутизну электродной функции и предел обнаружения (с_{min}) мефенаминовой кислоты. 1 – ИА (ФO⁺)(Меф⁻), 2 – ИА (ФO⁺)(Меф⁻) и ТМЭД, 3 – ИА (ФO⁺)(Меф⁻), 4 – ИА (ФO⁺)(Меф⁻) и ТМЭД.

Таблица 3. Коэффициенты селективности (рK_{A/B}) сенсоров на мефенаминовую и фенилантраниловую кислоты

Мешающий ион	Однослойная мембрана		Двухслойная мембрана		Hg(I)–Меф-сенсор [25]
	Меф	Фен	Меф	Фен	
Cl ⁻	4.81	3.84	3.60	4.01	0.52
Br ⁻	2.83	3.26	3.52	3.22	–
I ⁻	2.28	2.46	3.41	3.42	–
F ⁻	4.95	4.95	4.34	>5	–
SCN ⁻	1.63	1.74	2.22	2.17	–
B ₄ O ₇ ²⁻	3.02	2.94	3.54	>5	5.57
ClO ₄ ⁻	0.97	1.24	1.91	1.35	–
S ₂ O ₃ ²⁻	3.91	3.72	3.42	>5	–
NO ₃ ⁻	4.20	3.72	3.23	3.59	–
PO ₄ ³⁻	4.64	4.45	4.92	>5	–
Бензоат	4.90	4.90	3.61	3.21	2.06
Салицилат	0.71	2.66	3.24	2.89	2.49
Фен	1.03	–	1.40	–	–
Меф	–	0.65	–	0.70	–

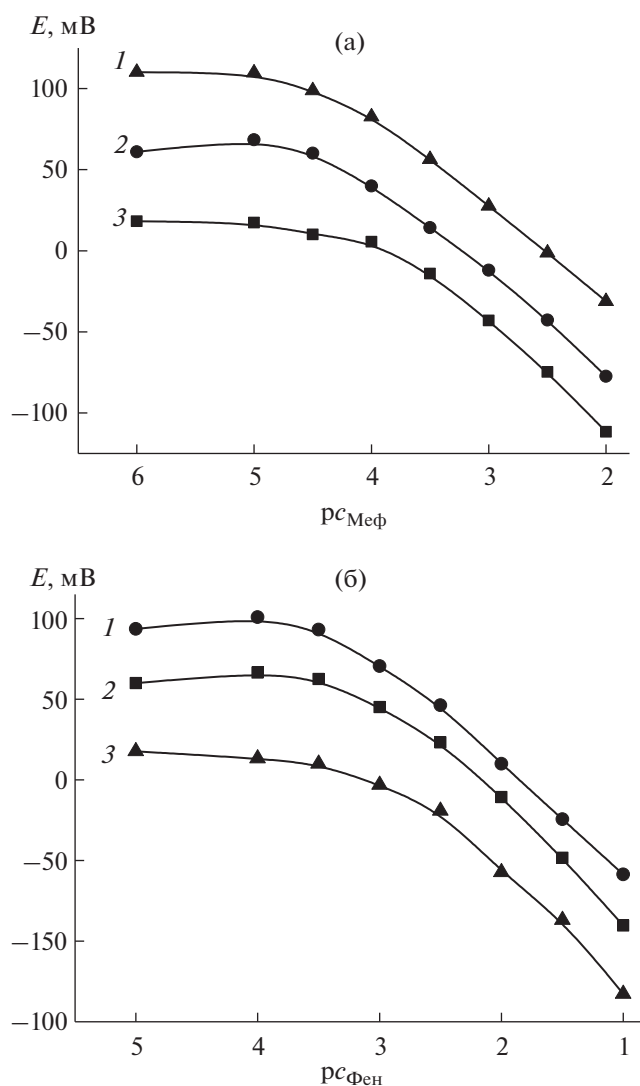


Рис. 5. Зависимость потенциала сенсора от концентраций мефенаминовой (а) и фенилантраниловой кислот (б). 1 – двухслойная мембрана; 2 – однослойная мембрана, содержащая ТМЭД; 3 – однослойная мембрана.

Таблица 4. Результаты (мг) определения фенилантраниловой кислоты в модельных растворах ($n = 3$, $P = 0.95$)

Мембрана	Введено	Найдено	s_r , %	R , %
Однослойная	200	196	4.2	98
	150	154	3.8	103
	100	102	4.0	102
Однослойная с ТМЭД	50	53	3.2	106
	100	98	2.9	98
	150	152	3.6	101
Двухслойная	50	52	2.5	104
	100	101	2.9	101
	150	146	2.0	97

Полученные коэффициенты селективности ($pK_{A/B}$) для однослойных и двухслойных мембран представлены в табл. 3. Видно, что селективность двухслойных мембран относительно некоторых ионов (бромиды, иодиды, роданиды, перхлораты, бораты, фосфаты, салицилаты) улучшается. Важным преимуществом созданного сенсора по сравнению с известным ртутно-мефенаматным графитовым сенсором [25] является возможность проводить измерения в растворах, содержащих хлорид-ионы.

Изготовленные сенсоры использовали для определения фенилантраниловой кислоты в модельных растворах и мефенаминовой кислоты в фармацевтических препаратах. Результаты представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 5. Результаты (мг) определения мекфенаминовой кислоты в фармацевтических препаратах ($n = 3, P = 0.95$)

Препарат (форма)	Тип мембраны	Содержание согласно спецификации	Найдено	s_r
Мекфенаминовая кислота (капсулы)	Однослойная	500	504	0.05
	Однослойная с ТМЭД	500	504	0.09
	Двухслойная	500	506	0.07
Мекфенаминовая кислота (таблетки)	Однослойная	500	497	0.04
	Однослойная с ТМЭД	500	495	0.04
	Двухслойная	500	497	0.06
Мекфенаминовая кислота (капсулы)	Однослойная	250	246	0.09
	Однослойная с ТМЭД	250	245	0.10
	Двухслойная	250	249	0.08

Данное исследование было поддержано Агентством по научным грантам VEGA Министерства образования Словацкой Республики и Словацкой Академии Наук (Грант № 1/0033/20).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zapała L., Kalembkiewicz J.* Studies on the distribution of N-phenylanthranilic acid in two-phase system: Aromatic solvent–water // *Talanta*. 2006. V. 69. № 3. P. 601.
- Войтенко Н.Г.* Мекфенаминовая кислота-Дарница: уменьшая лихорадку, активизирует иммунную защиту // *Укр. мед. журн.* 2011. Т. 81. № 1. С. 75.
- Maron N., Wright G.* Application of photodiode array UV detection in the development of stability-indicating LC methods: Determination of mefenamic acid // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1990. V. 8. № 1. P. 101.
- United States Pharmacopeia National Formulary, USP 26, NF21. Rockville, 2003. 1141 p.
- Niopas I., Mamzoridi K.* Determination of indomethacin and mefenamic acid in plasma by high-performance liquid chromatography // *J. Chromatogr. B*. 1994. V. 656. № 2. P. 447.
- Rouini M.R., Asadipour A., Hoseinzadeh Ardakani Y., Aghdasi F.* Liquid chromatography method for determination of mefenamic acid in human serum // *J. Chromatogr. B*. 2004. V. 800. P. 189.
- Sun Y., Takaba K., Kido K., Nakashima M.N., Nakashima K.* Simultaneous determination of arylpropionic acid non-steroidal anti-inflammatory drugs in pharmaceutical formulations and human plasma by HPLC with UV detection // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2003. V. 30. № 5. P. 1611.
- Hoshina K., Horiyama S., Matsunaga H., Haginaka J.* Simultaneous determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in river water samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using molecularly imprinted polymers as a pretreatment column // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2011. V. 55. № 1. P. 916.
- Ibrahim F., Sharaf El-Din M.K., El-Din A.K., Shimizu K.* Micellar HPLC method for simultaneous determination of ethamsylate and mefenamic acid in presence of their main impurities and degradation products // *J. Chromatogr. Sci.* 2017. V. 55. № 1. P. 23.
- Morcos M.M., Abdelwahab N.S., Ali N.W., Elsaady M.T.* Different chromatographic methods for simultaneous determination of mefenamic acid and two of its toxic impurities // *J. Chromatogr. sci.* 2017. V. 55. №. 7. P. 766.
- Twinkle P.K., Dhananjay M.B.* Development and validation of high performance thin layer chromatography for estimation of mefenamic acid, paracetamol and dicyclomine HCl in tablet dosage form // *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* 2015. V. 7. № 4. P. 361.
- Rivai H., Putri W.K., Armin F.* Development and validation of thinlayer chromatography densitometry method for analysis of mefenamic acid in tablet // *J. Chem. Pharm. Res.* 2016. V. 8. № 1. P. 565.
- Wan Ibrahim W.N., Sanagi M.M., Mohamad Hanapi N.S., Kamaruzaman S., Yahaya N., Wan Ibrahim W.A.* Solid-phase microextraction based on an agarose-chitosan-multiwalled carbon nanotube composite film combined with HPLC–UV for the determination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in aqueous samples // *J. Sep. Sci.* 2018. V. 41. P. 2942.
- Asiabi H., Yamini Y., Shamsayei M.* Development of electrochemically controlled packed-in-tube solid phase microextraction method for sensitive analysis of acidic drugs in biological samples // *Talanta*. 2018. V. 185. P. 80.
- Al-Khazrajy O.S.A., Boxall A.B.A.* Determination of pharmaceuticals in freshwater sediments using ultrasonic-assisted extraction with SPE clean-up and HPLC-DAD or LC-ESI-MS/MS detection // *Anal. Methods*. 2017. V. 9. P. 4190.
- Arghavani-Beydokhti S., Rajabi M., Asghari A.* Coupling of two centrifugeless ultrasound-assisted dispersive solid/liquid phase microextractions as a highly selective, clean, and efficient method for determination of ultratrace amounts of non-steroidal anti-inflammatory drugs in complicated matrices // *Anal. Chim. Acta*. 2018. V. 997. P. 67.
- Rashid M.H., Sarsam S.W., Al-Sabea N.* A spectrophotometric method for the determination of Mefenamic acid in pharmaceutical dosage form // *Al-Mustansiriyah J. Pharm. Sci. (AJPS)*. 2017. V. 7. № 2. P. 7.

18. *Alarfaj, N. A., Altamini S. A., Almarshady L. Z.* Spectrophotometric determination of mefenamic acid in pharmaceutical preparations // *Asian J. Chem.* 2009. V. 21. № 1. P. 217.
19. *Das S., Sharma S. C., Talwar S. K., Sethi P. D.* Simultaneous spectrophotometric determination of mefenamic acid and paracetamol in pharmaceutical preparations // *Analyst.* 1989. V. 114. № 1. P. 101.
20. *Zselvay I., Zheltvay O., Antonovich V.* The extraction of aromatic carboxylic acids by the copper complex with Curtis macrocyclic tetramine and its utilization for photometric determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Acta Pol. Pharm.* 2011. V. 68. № 5. P. 629.
21. *Sastry C.S., Prasad Tipirneni A.S., Suryanarayana M.V.* Extractive spectrophotometric determination of some anti-inflammatory agents with methylene violet // *Analyst.* 1989. V. 114. № 4. P. 513.
22. *Кормош Ж.А., Матвийчук О.Ю., Базель Я.Р.* Экстракционно-фотометрическое определение мепенаминовой кислоты в фармацевтических препаратах // *Журн. аналит. химии.* 2014. Т. 69. № 10. С. 1054. (*Kormosh Z., Matvijchuk I., Bazel Y.* Extraction spectrophotometric determination of mefenamic acid in pharmaceutical preparations // *J. Analyt. Chem.* 2014. V. 69. № 10. P. 960.)
23. *Othman N.S., Awadis L.S.* spectrophotometric determination of mefenamic acid in pharmaceutical preparations via Arsenazo III – Cerium (III) reaction // *J. Raf. Sci.* 2009. V. 20. № 1. P. 8.
24. *Hashemi M., Zohrabi P., Torkejokar M.* Forced vortex assisted liquid phase microextraction for preconcentration and spectrophotometric determination of mefenamic acid in biological samples // *Sep. Purif. Technol.* 2017. V. 176. P. 126.
25. *Santini A. O., Pezza H., Pezza L.* Development of a potentiometric mefenamate-ion sensor for the determination of mefenamic acid in pharmaceuticals and human blood serum // *Sens. Actuators B.* 2007. V. 128. № 1. P. 117.
26. *Hasanzadeh M., Shadjou N., Saghatforoush L., Dolatabadi J.E.* Preparation of a new electrochemical sensor based on iron(III) complexes modified carbon paste electrode for simultaneous determination of mefenamic acid and indomethacin // *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2012. V. 92. P. 91.
27. *Babaei A., Khalilzadeh B., Afrasiabi M.* A new sensor for the simultaneous determination of paracetamol and mefenamic acid in a pharmaceutical preparation and biological samples using copper(II) doped zeolite modified carbon paste electrode // *J. Appl. Electrochem.* 2010. V. 40. P. 1537.
28. *Liu L., Song J.* Voltammetric determination of mefenamic acid at lanthanum hydroxide nanowires modified carbon paste electrodes // *Anal. Biochem.* 2006. V. 354. № 1. P. 22.
29. *Печенкина И.А., Михельсон К.Н.* Материалы мембран ионоселективных электродов на основе ионофоров: проблемы и достижения // *Электрохимия.* 2015. Т. 51. № 2. С. 115. (*Pechenkina I.A., Mikhelson K.N.* Materials for the ionophore based membranes for ion selective electrodes: Problems and achievements // *Russ. J. Electrochem.* 2015. V. 51. № 2. P. 93.)
30. *Михельсон К.Н., Пешкова М.А.* Химические сенсоры на основе ионофоров: достижения и перспективы // *Успехи химии.* 2015. Т. 84. № 6. С. 555. (*Mikhelson K.N., Peshkova M.A.* Advances and trends in ionophore-based chemical sensors // *Russ. Chem. Rev.* 2015. V. 84. № 6. P. 555.)
31. *Shetti N.P., Nayak D.S., Malode S.J., Kakarla R.R., Shukla S.S.* Sensors based on ruthenium-doped TiO₂ nanoparticles loaded into multi-walled carbon nanotubes for the detection of flufenamic acid and mefenamic acid // *Anal. Chim. Acta.* 2019. V. 1051. P. 58.
32. *Tezerjani M.D., Benvidi A., Rezaeinasab M., Jahanbani S., Ardakani M.M.* A nanostructured suitable platform based on multi wall carbon nanotubes and graphene nano sheets composite for determination of mefenamic acid // *J. Serb. Chem. Soc.* 2017. V. 82. P. 1273.
33. *Akbarian Y., Shabani-Nooshabadi M., Karimi-Maleh H.* Fabrication of a new electrocatalytic sensor for determination of diclofenac, morphine and mefenamic acid using synergic effect of NiO-SWCNT and 2, 4-dimethyl-N-[1-(2,3-dihydroxy phenyl) methylened]aniline // *Sens. Actuators B.* 2018. V. 273. P. 228.
34. *Naeemy A., Gholam-Shahbazi R., Mohammadi A.* Simultaneous voltammetric determination of mefenamic acid and paracetamol using graphene nanosheets/nickel oxide nanoparticles modified carbon paste electrode // *Electrochem. Sci. Technol.* 2017. V. 8. P. 282.
35. *Tarlekar P., Chatterjee S.* Enhancement in sensitivity of non-steroidal anti-inflammatory drug mefenamic acid at carbon nanostructured sensor // *J. Electroanal. Chem.* 2017. V. 803. P. 51.
36. *European Pharmacopeia 5.0, Council of Europe, Strasbourg, France, 2001. P. 1534.*
37. *Кобзар Н.П., Исаев С.Г., Свечникова О.М., Павлій О.О.* Кількісний аналіз нових біологічно активних похідних N-фенілантранілової та мепенамінової кислот методом двофазного титрування // *Журн. орг. та фарм. хім.* 2006. Т. 4. № 16. С. 67.
38. *Камман К.* Работа с ионоселективными электродами. М.: Мир, 1980. 283 с.
39. *Romero S., Escalera B., Bustamante P.* Solubility behavior of polymorphs I and II of mefenamic acid in solvent mixtures // *Int. J. Pharm.* 1999. V. 178. № 2. P. 193.
40. *Mudit D., Keshavarao K.P., Selvam P.* Improvement of solubility and dissolution rate of mefenamic acid by solid dispersions in PEG4000 // *Int. Res. J. Pharm.* 2011. V. 2. № 4. P. 207.
41. *Морф В.* Принципы работы ионоселективных электродов и мембранный транспорт. М.: Мир, 1985. 280 с.
42. *Bakker E., Chumbimuni-Torres K.* Modern directions for potentiometric sensors // *J. Braz. Chem. Soc.* 2008. V. 19. № 4. P. 621.
43. *Mikhelson K.N.* Variability of selectivity coefficients of ionophore-based ion-selective membranes: Description using multispecies approximation // *Методы и объекты химического анализа.* 2006. Т. 1. № 1. С. 73.
44. *Ivanova A.D., Koltashova E.S., Solovyeva E.V., Peshkova M.A., Mikhelson K.N.* Impact of the electrolyte co-extraction to the response of the ionophore-based ion-selective electrodes // *Electrochim. Acta.* 2016. V. 213. P. 439.
45. *Mikhelson K.N.* Ion-selective Electrodes Lecture Notes in Chemistry. Heidelberg-New York-Dordrecht-London: Springer, 2013. 162 p.