

Анализ вещества

Substances analysis

DOI: <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2020-86-1-5-12>ИОН-СЕЛЕКТИВНЫЙ МЕМБРАННЫЙ ЭЛЕКТРОД
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКА

© Жолт Александрович Кормош*, Ирина Петровна Антал

Восточноевропейский национальный университет им. Леси Украинки, Украина, 43025, г. Луцк, пр-т Воли, 13;

*e-mail: zholt-1971@ukr.net; kormosh@eenu.edu.ua

*Статья поступила 29 ноября 2018 г. Поступила после доработки 9 сентября 2019 г.
Принята к публикации 23 октября 2019 г.*

На основе использования в качестве электродноактивного вещества (ЭАВ) ионного ассоциата (ИА) диклофенак — толуидиновый голубой разработан новый мембранный ионоселективный электрод (ИСЭ). Показано, что оптимальная концентрация ИА в поливинилхлоридной мембране составляет 5 – 11 %. Изучено влияние содержания пластификатора на крутизну электродной функции, ее линейность и нижнюю границу определяемых содержаний диклофенака. Наилучшее соотношение пластификатора к ПВХ составляет (1,0 – 1,5):1. С содержанием пластификатора, очевидно, связано время жизни электрода, которое определяется в основном частотой его использования и в среднем составляет 7,0 – 7,5 месяца. Наилучшие характеристики сенсора были получены с использованием композиции: ионный ассоциат — 7 %, дибутилфталат — 56 %, ПВХ — 37 %. Электрохимический сенсор имеет линейный динамический диапазон $5,0 \cdot 10^{-4}$ – $5,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л и крутизну электродной функции 46,0 мВ/рС с нижним пределом определения $3,2 \cdot 10^{-5}$ моль/л, время отклика <15 с и может использоваться в течение как минимум 7 недель. Сенсор также характеризуется высоким коэффициентом селективности по отношению к диклофенаку, простотой в применении и низкой себестоимостью. На основе экспериментальных данных разработан новый метод определения диклофенака, который опробован при анализе модельных растворов и лекарственных препаратов.

Ключевые слова: диклофенак; ионные ассоциаты; ион-селективный электрод; потенциометрия.

ION-SELECTIVE MEMBRANE ELECTRODE FOR DICLOFENAC DETERMINATION

© Zholt A. Kormosh*, Irina P. Antal

Lesya Ukrainka Eastern European National University, 13 Volya Avenue, Lutsk, 43025, Ukraine;

*e-mail: kormosh@eenu.edu.ua

Received November 29, 2018. Revised September 9, 2019. Accepted October 23, 2019.

A new membrane ion-selective electrode (ISE) based on the use of the diclofenac-toluidine blue ion associate (IA) as an electrode substance (EAS) is developed. It is shown that the optimal concentration of IA in the PVC membrane is 5 – 11%. The effect of the plasticizer content on the linearity and steepness of the electrode function, as well as on the lower limit of diclofenac ion determination is studied. The best ratio of a plasticizer to PVC is (1.0 – 1.5):1. The content of the plasticizer is obviously related to the electrode lifetime which is mainly determined by the frequency of usage being 7.0 – 7.5 months on the average. The best sensor characteristics were obtained using the following composition: ion associate — 7%, dibutyl phthalate — 56%, PVC — 37%. The electrochemical sensor has a linear dynamic range of 5.0×10^{-4} – 5.0×10^{-2} M, electrode slope of 46.0 mV/pc with a lower detection limit of 3.2×10^{-5} M, and response time <15 sec. The low-cost sensor is easy to use, exhibits fast response, wide range of the electrode function linearity, high selectivity to diclofenac and can be used for at least seven weeks. The new method of diclofenac determination is developed and tested on model solutions and pharmaceuticals.

Keywords: diclofenac; ion-associates; ion-selective electrode; potentiometry.

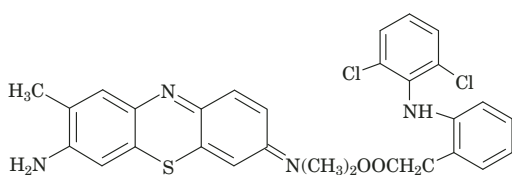
Введение

В современных учреждениях охраны здоровья необходимо использовать экспрессные и надежные методики определения химических и биохимических показателей в целях постановки точного диагноза и принятия терапевтического решения. Существует тенденция увеличения спроса на простые и недорогие аналитические тест-системы для определения следовых количеств веществ. Потенциометрические определения, основанные на использовании ион-селективных электродов (ИСЭ), просты в выполнении, характеризуются удовлетворительной избирательностью и надежностью, что, в свою очередь, требует разработки новых потенциометрических сенсоров.

Диклофенак натрия (натриевая соль 2-(2,6-дихлорфениламино)фенилуксусной кислоты) (ДК) относится к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) группы производных фенилуксусной кислоты и применяется при ревматизме, ревматоидном артрите и других заболеваниях суставов [1, 2].

Для определения диклофенака предложены хроматографические [3, 4], гравиметрические [5], спектрофотометрические [6 – 12], люминесцентные [12 – 15], потенциометрические [16 – 20] и другие методы.

В настоящей работе исследованы электроаналитические и эксплуатационные характеристики мембранных электродов, в которых в качестве электродоактивного вещества (ЭАВ) использовали ионный ассоциат (ИА) основного красителя толудинового голубого (ТГ) с диклофенаком:



Экспериментальная часть

Ионный ассоциат был синтезирован осаждением из пересыщенного раствора (сливанием 10^{-2} М растворов толудинового голубого и диклофенака натрия). Выпавший осадок отфильтровывали, несколько раз промывали холодной дистиллированной водой для удаления остатков красителя и сушили при комнатной температуре в течение двух суток.

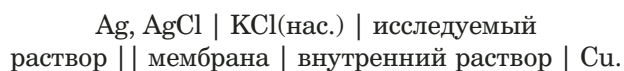
Для моделирования состава мембран ДК-сенсора использовали: инертную матрицу — поливинилхлорид разной степени полимеризации; растворители-пластификаторы — дибутилфталат (ДБФ), дибутилсебаценат (ДБС), диоктилфталат (ДОФ), трикрезилфосфат (ТКФ), дино-

нилфталат (ДНФ). В качестве растворителя ПВХ использовали циклогексанон (ЦГН) и тетрагидрофуран (ТГФ).

Пластифицированные поливинилхлоридные мембраны готовили следующим образом. Содержание электродоактивного вещества $c_{ЭАВ}$ составляло 2 – 11 % масс., соотношение ПВХ: пластификатор — 1:(1,5 – 2). Смесь этих реагентов вводили в 0,5 мл ЦГН или ТГФ и перемешивали до однородной массы. Далее смесь тонким слоем (0,7 мл) переносили на металлическую пластину (сплав Вуда), прикрепленную к медной проволоке, и сушили мембрану на воздухе в течение суток.

Степень гомогенизации мембран оценивали по микрофотографиям, сделанным с помощью металлографического микроскопа Leica.

При измерениях пользовались классической схемой построения электрохимической ячейки:



Аналогичную схему мы использовали в предыдущих работах [15, 20 – 26].

Ионную силу градуировочных и исследуемых растворов поддерживали 0,1 М КСl.

Для потенциометрических измерений использовали иономер И-160.М (погрешность измерения — ± 1 мВ); электрод сравнения — стандартный хлоридсеребряный электрод при температуре 20,0 °С.

Значение pH растворов поддерживали постоянным с помощью буферной смеси (0,04 М уксусной, борной и фосфорной кислот с 0,2 М NaOH) и контролировали потенциометрически с помощью иономера/pH-метра «pH-301».

Обсуждение результатов

Состав мембраны. Из литературы [27] известны попытки использования ИСЭ на основе ПВХ с разными пластификаторами, чаще всего — нитробензолом и его гомологами, бромнафталином и др. В качестве пластификаторов также применяют эфиры фталевой кислоты. Установлено, что наиболее близки к теоретическому (59 мВ/рС при 20 °С для однозарядных ионов) значения крутизны электродной функции мембран, пластифицированных ДБФ, ТКФ и ДОФ — 46,0 мВ/рС (рис. 1, табл. 1). Приблизительно одинаковыми, однако худшими по сравнению с ДБФ и ТКФ характеристиками обладают мембраны, пластифицированные ДНФ и ДБС. Что же касается других электродных характеристик, то нижний предел определения диклофенак-ионов независимо от пластификатора составляет $n \cdot (10^{-5} - 10^{-4})$ моль/л, т.е. природа

пластификатора (ϵ , диэлектрическая проницаемость) не влияет на его значение, однако в значительной степени определяет крутизну электродной функции, что важно для нахождения оптимальных условий использования ИСЭ.

Оценка влияния содержания ИА в мембране и природы пластификатора на электрохимические характеристики ИСЭ представлена в табл. 1.

По данным табл. 1 очевидно, что оптимальная концентрация ИА в поливинилхлоридной мембране составляет 5 – 11 %. Увеличение концентрации ИА в мембране приводит к ее кристаллизации, что делает мембрану более жесткой.

При исследовании влияния содержания пластификатора на крутизну электродной функции, ее линейность и нижнюю границу определяемых содержаний ионов диклофенака количество пластификатора при приготовлении мембраны изменяли от 0,04- до 20-кратного избытка по отношению к количеству ПВХ.

Наилучшее соотношение пластификатора и ПВХ составляет (1,0 – 1,5):1,0 при содержании ЭАВ 5 – 7 %. При других соотношениях получить мембраны достаточной эластичности и гомогенности не удается. С содержанием пластификатора, очевидно, связано время жизни электрода, которое определяется в основном частотой его использования и в среднем составляет 7,0 – 7,5 месяца. Со временем содержание растворителя в мембране уменьшается, это приводит к нарушению ее структуры и, вероятно, к ограничению времени жизни электродов.

Изучили также влияние концентрации внутреннего раствора сравнения на характеристики

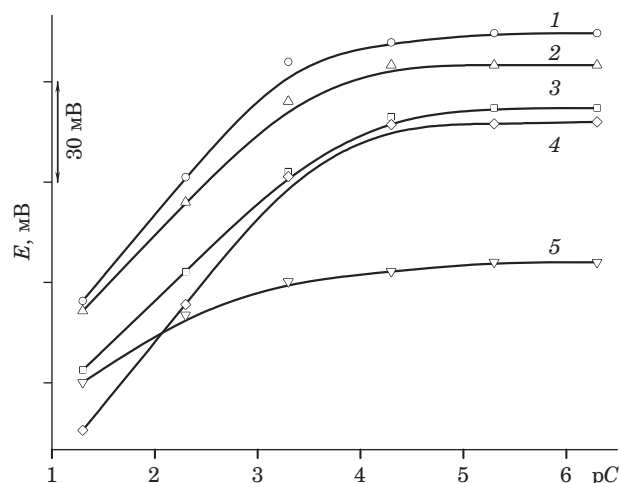


Рис. 1. Зависимость потенциала диклофенак-селективного электрода от отрицательного логарифма концентрации диклофенака при использовании различных пластификаторов: 1 — ТКФ; 2 — ДОФ; 3 — ДНФ; 4 — ДБФ; 5 — ДБС

Fig. 1. The dependence of the potential of a diclofenac-selective electrode on the negative logarithm of the diclofenac concentration for different plasticizers: 1 — TCP; 2 — DOP; 3 — DNF; 4 — DBP; 5 — DBS

ИСЭ. Использовали $1 \cdot 10^{-2}$ и $5 \cdot 10^{-2}$ М растворы диклофенака. Установлено, что концентрация внутреннего раствора существенно не влияет на диапазон линейности и крутизну электродной функции, а также на время отклика системы.

Условия измерения потенциала. Фактором, который наиболее сильно влияет на функционирование практически всех ионоселективных электродов (а иногда оказывается определяющим), является кислотность среды. В значительной степени это касается ИСЭ, чувстви-

Таблица 1. Электрохимические характеристики ИСЭ (рН 8; 0,1 М КСl; 56 % пластификатора) при использовании различных пластификаторов и разном содержании ИА

Table 1. The electrochemical characteristics of ISE (pH 8; 0.1 M KCl; 56% plasticizer) for different plasticizers and content of ion-associates (IA)

Пластификатор	Содержание ЭАВ, %	Крутизна электродной функции S , мВ/рС	Интервал линейности a , моль/л	Нижний предел определения $c_{\min}$, моль/л
ДБФ	2	43 ± 2	$1 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-2}$	$7,9 \cdot 10^{-5}$
ДБФ	5	46 ± 1	$5 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-2}$	$1,6 \cdot 10^{-4}$
ДБФ	7	46 ± 1	$5 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-2}$	$3,2 \cdot 10^{-5}$
ДБФ	11	43 ± 1	$5 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-2}$	$4,0 \cdot 10^{-5}$
ДБФ	13	37 ± 1	$1 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-2}$	$6,3 \cdot 10^{-5}$
ДБФ	15	25 ± 1	$1 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-2}$	$7,9 \cdot 10^{-5}$
ДБФ	17	23 ± 1	$1 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-2}$	$7,9 \cdot 10^{-5}$
ДБФ	20	18 ± 1	$5 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-2}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$
ТКФ	5	35 ± 1	$5 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-2}$	$3,2 \cdot 10^{-4}$
ДНФ	5	29 ± 2	$5 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-2}$	$7,9 \cdot 10^{-5}$
ДОФ	5	37 ± 1	$5 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-2}$	$1,6 \cdot 10^{-4}$
ДБС	5	17 ± 1	$5 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-2}$	$2,4 \cdot 10^{-4}$

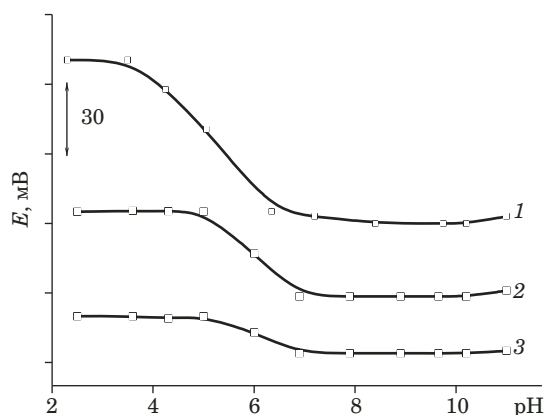


Рис. 2. Зависимость электродного потенциала от pH среды при разных значениях pC диклофенака: 1 — 3; 2 — 3,3; 3 — 2,0 (мембрана: 7 % ИА; 56 % ДБФ; 0,1 М KCl)

Fig. 2. The dependence of the electrode potential on the pH value of the test solution at different pC values of diclofenac (membrane: 7% IA; 56% DBPh, 0.1 M KCl); 1 — $pC(Dicl) = 3$; 2 — $pC(Dicl) = 3.3$; 3 — $pC(Dicl) = 2.0$

ных к органическим электролитам, которые, как известно, существуют в разных формах в зависимости от кислотности среды. Кроме этого, значение pH влияет на состояние ионного ассоциата и других компонентов мембраны, т.е. на границе раздела фаз мембрана — раствор могут протекать параллельные протолитические процессы, описание которых может быть достаточно сложным.

Изучение зависимости потенциала ИСЭ на основе ИА диклофенака и толудинового голубого от pH (рис. 2) показало, что при различных концентрациях диклофенака потенциал сохраняет постоянное значение в интервале pH 7–11, однако при переходе в более кислую область наблюдается скачок потенциала (особенно для растворов с низким значением pC). Возможно, это объясняется разным концентрационным соотношением молекулярной и ионной форм диклофенака при разном значении pH водного раствора ($pK_a = 4,15$).

Время отклика. Оценивали время отклика, необходимое для того, чтобы потенциал мембранного электрода достиг равновесного значения (± 1 мВ) после погружения в растворы диклофенака, различающиеся по концентрации в пять раз. Среднестатистическое время отклика для концентраций $> 10^{-5}$ моль/л составляло 3 с (рис. 3); потенциал оставался постоянным в течение 10 мин. Мембранный сенсор работал стабильно по крайней мере три месяца.

Было исследовано также влияние концентрации фонового электролита (KCl), регулирующего общую ионную силу. Ее увеличение практически не влияет на электродные характеристики, заметны изменения лишь в значениях C_{min} . Вооб-

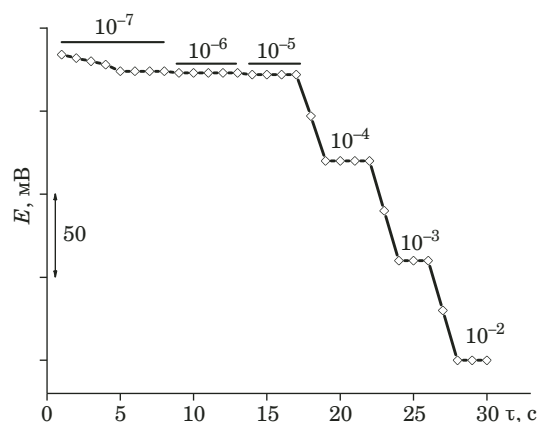


Рис. 3. Время отклика электрода при различных содержаниях диклофенака (pH 8; 0,1 М KCl; 7 % ИА; ДБФ)

Fig. 3. Electrode response time to diclofenac ions (pH 8; 0.1 M KCl; 7% IA; DBP)

ще, при выборе природы и концентрации фонового электролита для измерения электродного потенциала важно, чтобы анион электролита не конкурировал с потенциалопределяющим анионом за место в мембране [28].

Селективность. Для оценки потенциометрической селективности электродов использовали рекомендованный комиссией ИЮПАК метод смешанных растворов с постоянной концентрацией мешающего иона. Коэффициент селективности вычисляли по формуле [29] как соотношение активностей определяемого и мешающего ионов:

$$K_{M-S}^{nom} = a_M/a_S.$$

Для жидкостных мембран потенциометрическую селективность достаточно сложно оценить, так как она зависит от экстракционной селективности растворителя и от специфичности связи, которую активные центры образуют с противоионами [29].

Полученные значения коэффициентов селективности, вычисленные из экспериментальных данных, приведены в табл. 2. Как видно из приведенных данных, большинство исследованных ионов не создавали помех при работе мембранного сенсора, характеризующегося высокими значениями коэффициента селективности по отношению к диклофенак-ионам. Кроме того, в табл. 2 для сравнения приведены коэффициенты селективности других ИСЭ для определения диклофенака.

В литературе описаны методы осадочного титрования, когда определяют состав осадка и произведение растворимости анализируемых веществ [30, 31]. Основное требование, предъявляемое к электроду, — это его обратимость как по отношению к катиону, так и аниону. Нами показано, что электрод на основе ИА диклофенака и

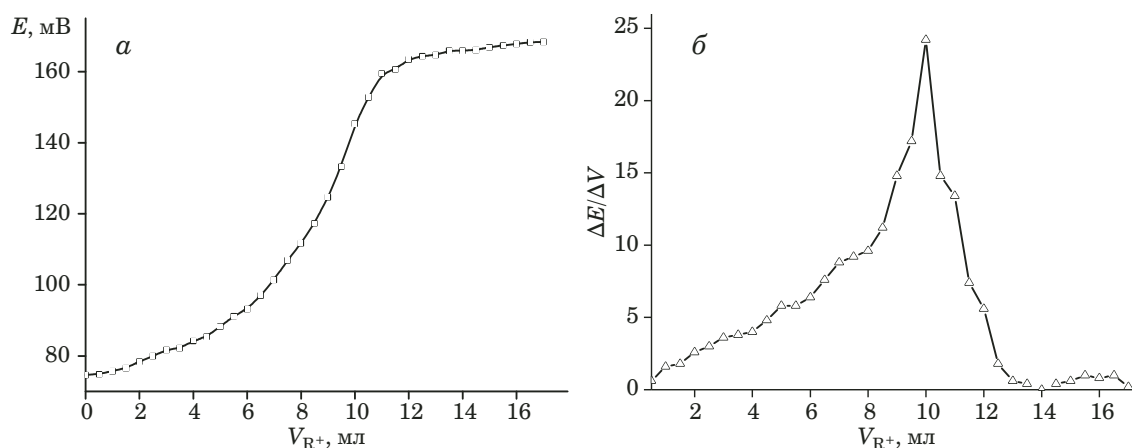


Рис. 4. Интегральная (а) и дифференциальная (б) кривые титрования 10 мл 0,01 М раствора диклофенака 0,01 М раствором толуидинового голубого

Fig. 4. Integral (a) and differential (b) titration curves for 10 ml of 0.01 M diclofenac solution with 0.01 M toluidine blue

толуидинового голубого является чувствительным к катиону красителя. Крутизна электродной функции составляет 30 ± 2 мВ/рС, ее линейность наблюдается в пределах $1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л толуидинового голубого, нижний предел определения основного красителя равен $4 \cdot 10^{-6}$ моль/л.

Состав ассоциата, вероятно, будет определяться соотношением компонентов в точке эквивалентности при титровании диклофенака соответствующим основным красителем:

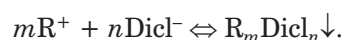


Таблица 2. Коэффициенты селективности разработанного и других диклофенак-селективных электродов

Table 2. The selectivity coefficients of the developed and other diclofenac-selective electrodes

Сопутствующий ион	Коэффициент селективности $-\lg K_{DCF,I}^{pot}$	Другие потенциометрические сенсоры		
		Fe(II)-фталогинин, [19]	Комплекс ДК с ГДПБ, [17]	Pt Hg ₂ (DFC) ₂ графит, [18]
Cl ⁻	5,0	2,3	2,6	0,36
Br ⁻	4,6	3,3	3,3	—
I ⁻	3,3	2,9	—	—
SCN ⁻	3,7	3,5	—	—
ClO ₄ ⁻	3,1	—	—	—
IO ₃ ⁻	—	3,3	—	—
NO ₂ ⁻	—	3,2	—	—
NO ₃ ⁻	5,0	2,0	2,3	—
SO ₄ ²⁻	4,8	3,0	—	3,9
PO ₄ ³⁻	—	3,8	—	—
Оксалат-	—	3,8	—	2,1
Бензоат-	4,9	3,3	—	2,1
Салицилат-	2,3	2,7	—	2,0
Фталат-	—	3,3	—	2,1
Глюкоза	5,0	3,2	2,8	—
Mg ²⁺	5,1	—	3,2	—
Ca ²⁺	5,0	—	3,1	—
Na ⁺	5,1	—	1,3	—
K ⁺	5,0	—	3,0	—
Глицин	5,1	—	2,6	—
Гистидин	5,0	—	—	—

Примечание. «—» — нет данных.

Таблица 3. Результаты определения диклофенака в фармацевтических препаратах ($n = 5$; $P = 0,95$)**Table 3.** The results of diclofenac determination in pharmaceuticals ($n = 5$; $P = 0,95$)

Образец	Содержание согласно спецификации, мг	Найдено с помощью разработанного сенсора		Найдено потенциометрическим титрованием [1]	
		с, мг	*СКО, %	с, мг	*СКО, %
Диклоран®СР (таблетка)	100,0	99,2 ± 1,6	1,3	104,7 ± 1,4	1,1
Диклоберл ретард (капсула)	100,0	101,2 ± 1,4	1,1	101,1 ± 1,5	1,2
Натрий диклофенак (капсула)	25,0	25,0 ± 1,0	1,1	25,0 ± 0,4	1,1
Наклофен (ампула)	75,0	74,8 ± 1,3	1,2	74,7 ± 0,8	0,9

Из рис. 4, на котором приведены интегральная и дифференциальная кривые осадочного титрования диклофенака раствором основного красителя, видно, что при взаимодействии диклофенака с толудиновым голубым образуется ионный ассоциат состава 1:1. Это можно использовать и для определения макроколичеств диклофенака.

Аналитическое использование. Чтобы оценить эффективность потенциометрического сенсора для определения диклофенака в реальных образцах, определяли его содержание в фармацевтических препаратах (капсулах, инъекциях, мазях). Результаты представлены в табл. 3 наряду с результатами, полученными методом потенциометрического титрования [1], и сертифицированными значениями содержания.

Образцы растворов для инъекций и гелей, которые содержали диклофенак, перед анализом растворяли в дистиллированной воде, а капсулы и таблетки предварительно растирали в порошок в агатовой ступке и растворяли в фоновом электролите. Раствор фильтровали через бумагу для удаления твердых частиц. Ионную силу растворов поддерживали 0,1 М КСl при рН 8. В полученный раствор погружали диклофенак-селективный электрод и электрод сравнения. Концентрацию диклофенака находили по градуировочному графику.

Приведенные в табл. 3 результаты показывают удовлетворительное совпадение [1], что свидетельствует о незначительном влиянии на работу сенсора других анионов, а также катионов, присутствующих в фармацевтических препаратах.

Заключение

Таким образом, разработан новый потенциометрический сенсор (ИСЭ) для определения диклофенака в фармацевтических препаратах, характеризующийся быстрым откликом (2 – 3 с), широкой областью линейности электродной функции, высоким коэффициентом селективности, а также простотой применения и низкой себестоимостью. Предложенный сенсор был ап-

робирован при анализе ряда фармацевтических препаратов на содержание диклофенака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея Украины. 2004. — 672 с.
2. Компендиум 2003. Лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. — Киев: Морион, 2003. — 1388 с.
3. Arcelloni C., Lanzi R., Pedercini S., et al. High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Diclofenac in Human Plasma after Solid-Phase Extraction / J. Chromatogr. B. 2001. Vol. 763. P. 195 – 200. DOI: 10.1016/S0378-4347(01)00383-8.
4. Roškar R., Kmetec V. Liquid chromatographic determination of diclofenac in human synovial fluid / J. Chromatogr. B. 2003. Vol. 788. N 1. P. 57 – 64. DOI: 10.1016/S1570-0232(02)01015-2.
5. Tubino M., Souza R. L. Gravimetric method for the determination of diclofenac in pharmaceutical preparations / J. AOAC Int. 2005. Vol. 88. N 6. P. 1684 – 1687.
6. Sastry C. S. P., Prasad Tipirneni A. S. R., Suryanarayana M. V. Extractive spectrophotometric determination of some anti-inflammatory agents with methylene violet / Analyst. 1989. Vol. 114. P. 513 – 515. DOI: 10.1039/AN9891400513.
7. Matin A. A., Farajzadeh M. A., Jouyban A. A simple spectrophotometric method for determination of sodium diclofenac in pharmaceutical formulations / J. Pharm. Biomed. Anal. 2005. Vol. 60. N 10. P. 855 – 858. DOI: 10.1016/j.pharm.2005.05.011.
8. Agatonović-Kuštrin S., Živanović Lj., Zečević M., Radulović D. Spectrophotometric study of diclofenac-Fe (III) complex / J. Pharm. Biomed. Anal. 1997. Vol. 16. P. 147 – 153. DOI: 10.1016/S0731-7085(97)00016-2.
9. Botello J. C., Caballero G. P. Spectrophotometric determination of diclofenac sodium with methylene blue / Talanta. 1995. Vol. 42. N 1. P. 105 – 108. DOI: 10.1016/0039-9140(94)00224-G.
10. Souza R. L., Tubino M. Spectrophotometric determination of diclofenac in pharmaceutical preparations / J. Brazil Chem. Soc. 2005. Vol. 16. N 5. P. 1068 – 1073. DOI: 10.1590/S0103-50532005000600026.
11. Kormosh Zh. O., Hunka I. P., Bazel Ya. R. A new analytical form for the spectrophotometric determination of low levels of diclofenac / Methods and objects of chemical analysis. 2007. Vol. 2. N 1. P. 76 – 81.
12. Kousy N. M. Spectrophotometric and spectrofluorometric determination of etodolac and aceclofenac / J. Pharm. Biomed. Anal. 1999. Vol. 20. N 1 – 2. P. 185 – 194. DOI: 10.1016/S0731-7085(99)00019-9.
13. Arancibia J. A., Boldrini M. A., Escandar G. M. Spectrofluorimetric determination of diclofenac in the presence of α -cyclodextrin / Talanta. 2000. Vol. 52. N 2. P. 261 – 268. DOI: 10.1016/S0039-9140(00)00338-6.
14. Damiani P. C., Bearzotti M., Cabezyn M. A., Olivieri A. C. Spectrofluorimetric determination of diclofenac in tablets and ointment / J. Pharm. Biomed. Anal. 1999. Vol. 20. N 3. P. 587 – 590. DOI: 10.1016/S0731-7085(99)00052-7.
15. Кормош Ж. А., Гунька И. П., Базель Я. Р. Ион-селективный сенсор для определения диклофенака в фармпрепаратах.

- ратах / Хим.-фарм. журн. 2009. Т. 43. № 7. С. 54 – 56. DOI: 10.30906/0023-1134-2009-43-7-54-56.
16. **Carreira L. A., Rizk M., El-Shabrawy Y.** Europium (III) ion probe spectrofluorometric determination of diclofenac sodium / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1995. Vol. 13. N 11. P 1331 – 1337. DOI: 10.1016/0731-7085(95)01567-5.
 17. **Shamsipur M., Jalali F., Ershad S.** Preparation of a diclofenac potentiometric sensor and its application analysis and to drug recovery from biological fluids / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2005. Vol. 37. N 5. P 943 – 947. DOI: 10.1016/j.jpba.2004.07.051.
 18. **Santini A. O., Pezza H. R., Pezza L.** Determination of diclofenac in pharmaceutical preparations using a potentiometric sensor immobilized in a graphite matrix / *Talanta*. 2006. Vol. 68. N 3. P 636 – 642. DOI: 10.1016/j.talanta.2005.05.016.
 19. **Hassan S. S. M., Mahmoud W. H., Elmosallam M. A. F., Almarzooqi M. H.** Iron (II)-phthalocyanine as a novel recognition sensor for selective potentiometric determination of diclofenac and warfarin drugs / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2005. Vol. 39. N 1 – 2. P 315 – 321. DOI: 10.1016/j.jpba.2005.03.027.
 20. **Kormosh Zh., Hunka I., Bazel Ya., et al.** Determination of diclofenac in pharmaceuticals and urine samples using a membrane sensor based on the ion associate of diclofenac with Rhodamine B / *Cent. Eur. J. Chem.* 2007. Vol. 5. N 3. P 813 – 823. DOI: 10.2478/s11532-007-0024-x.
 21. **Kormosh Zh., Hunka I., Bazel Ya.** Spectrophotometric determination of ketoprofen and its application in pharmaceutical analysis / *Acta Poloniae Pharmaceutica — Drug Research*. 2009. Vol. 66. N 1. P 3 – 9.
 22. **Kormosh Zh., Hunka I., Bazel Y.** Potentiometric sensor for the indomethacin determination / *Mater. Sci. Eng. C*. 2009. Vol. 29. P 1018 – 1022. DOI: 10.1016/j.msec.2008.09.003.
 23. **Кормош Ж. А., Гуныка И. П., Базель Я. Р.** Потенциометрический сенсор для определения диклофенака / *Журн. аналит. химии*. 2009. Т. 64. № 8. С. 875 – 880. DOI: 10.1134/S1061934809080140.
 24. **Kormosh Zh., Savchuk T., Korolchuk S., Bazel Ya.** Design and application of triiodide-selective membrane electrode / *Electroanalysis*. 2011. Vol. 23. № 9. P 2144 – 2147. DOI: 10.1002/elan.201000737.
 25. **Kormosh Zh., Matviychuk O.** Potentiometric determination of mefenamic acid in pharmaceutical formulation by membrane sensor based on ion-pair with basic dye / *Chin. Chem. Lett.* 2013. Vol. 24. N 4. P 315 – 317. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.03.001.
 26. **Kormosh Zh. A., Savchuk T. I., Bazel Ya. R.** The potentiometric sensor for determination of pentachlorophenol in Water / *J. Water Chem. Technol.* 2013. Vol. 32. N 4. 3. 152 – 158. DOI: 10.3103/S1063455X13040024.
 27. **Байулеску Г., Кософрен В.** Применение ион-селективных мембранных электродов в органическом анализе: пер. с англ. — М.: Мир, 1980. — 230 с.
 28. **Камман К.** Работа с ионоселективными электродами: пер. с нем. — М.: Мир, 1980. — 283 с.
 29. **Морф В.** Принципы работы ионоселективных электродов и мембранный транспорт: пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 280 с.
 30. **Кулапина Е. Г., Баритонова О. В.** Ионоселективные электроды для определения азотосодержащих лекарственных средств / *Журн. аналит. химии*. 2001. Т. 56. № 5. С. 518 – 522. DOI: 10.1023/A:1016683121191.
 31. **Нижникова Е. В., Подтероб А. П.** Определение растворимости солей физиологически активных аминов потенциометрическим методом / *Хим.-фарм. журн.* 2004. Т. 38. № 9. С. 40 – 42.
 - Human Plasma after Solid-Phase Extraction / *J. Chromatogr. B*. 2001. Vol. 763. P 195 – 200. DOI: 10.1016/S0378-4347(01)00383-8.
 4. **Roškar R., Kmetec V.** Liquid chromatographic determination of diclofenac in human synovial fluid / *J. Chromatogr. B*. 2003. Vol. 788. N 1. P 57 – 64. DOI: 10.1016/S1570-0232(02)01015-2.
 5. **Tubino M., Souza R. L.** Gravimetric method for the determination of diclofenac in pharmaceutical preparations / *J. AOAC Int.* 2005. Vol. 88. N 6. P 1684 – 1687.
 6. **Sastry C. S. P., Prasad Tipirneni A. S. R., Suryanarayana M. V.** Extractive spectrophotometric determination of some anti-inflammatory agents with methylene violet / *Analyst*. 1989. Vol. 114. P 513 – 515. DOI: 10.1039/AN9891400513.
 7. **Matin A. A., Farajzadeh M. A., Jouyban A.** A simple spectrophotometric method for determination of sodium diclofenac in pharmaceutical formulations / *Il Farmaco*. 2005. Vol. 60. N 10. P 855 – 858. DOI: 10.1016/j.farmac.2005.05.011.
 8. **Agatonović-Kuštrin S., Živanović Lj., Zečević M., Radulović D.** Spectrophotometric study of diclofenac-Fe (III) complex / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1997. Vol. 16. P 147 – 153. DOI: 10.1016/S0731-7085(97)00016-2.
 9. **Botello J. C., Caballero G. P.** Spectrophotometric determination of diclofenac sodium with methylene blue / *Talanta*. 1995. Vol. 42. N 1. P 105 – 108. DOI: 10.1016/0039-9140(94)00224-G.
 10. **Souza R. L., Tubino M.** Spectrophotometric determination of diclofenac in pharmaceutical preparations / *J. Brazil Chem. Soc.* 2005. Vol. 16. N 5. P 1068 – 1073. DOI: 10.1590/S0103-50532005000600026.
 11. **Kormosh Zh. O., Hunka I. P., Bazel Ya. R.** A new analytical form for the spectrophotometric determination of low levels of diclofenac / *Methods and objects of chemical analysis*. 2007. Vol. 2. N 1. P 76 – 81.
 12. **Kousy N. M.** Spectrophotometric and spectrophluorometric determination of etodolac and aceclofenac / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1999. Vol. 20. N 1 – 2. P 185 – 194. DOI: 10.1016/S0731-7085(99)00019-9.
 13. **Arancibia J. A., Boldrini M. A., Escandar G. M.** Spectrophluorimetric determination of diclofenac in the presence of α -cyclodextrin / *Talanta*. 2000. Vol. 52. N 2. P 261 – 268. DOI: 10.1016/S0039 – 9140(00)00338 – 6.
 14. **Damiani P. C., Bearzotti M., Cabezón M. A., Olivieri A. C.** Spectrophluorimetric determination of diclofenac in tablets and ointment / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1999. Vol. 20. N 3. P 587 – 590. DOI: 10.1016/S0731-7085(99)00052-7.
 15. **Kormosh Zh. A., Hunka I. P., Bazel Y. R.** An ion-selective sensor for assay of diclofenac in medicines / *Pharm. Chem. J.* 2009. Vol. 43. N 7. P 428 – 430. DOI: 10.1007/s11094-009-0311-2.
 16. **Carreira L. A., Rizk M., El-Shabrawy Y.** Europium (III) ion probe spectrofluorometric determination of diclofenac sodium / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1995. Vol. 13. N 11. P 1331 – 1337. DOI: 10.1016/0731-7085(95)01567-5.
 17. **Shamsipur M., Jalali F., Ershad S.** Preparation of a diclofenac potentiometric sensor and its application analysis and to drug recovery from biological fluids / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2005. Vol. 37. N 5. P 943 – 947. DOI: 10.1016/j.jpba.2004.07.051.
 18. **Santini A. O., Pezza H. R., Pezza L.** Determination of diclofenac in pharmaceutical preparations using a potentiometric sensor immobilized in a graphite matrix / *Talanta*. 2006. Vol. 68. N 3. P 636 – 642. DOI: 10.1016/j.talanta.2005.05.016.
 19. **Hassan S. S. M., Mahmoud W. H., Elmosallam M. A. F., Almarzooqi M. H.** Iron (II)-phthalocyanine as a novel recognition sensor for selective potentiometric determination of diclofenac and warfarin drugs / *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2005. Vol. 39. N 1 – 2. P 315 – 321. DOI: 10.1016/j.jpba.2005.03.027.
 20. **Kormosh Zh., Hunka I., Bazel Ya., et al.** Determination of diclofenac in pharmaceuticals and urine samples using a membrane sensor based on the ion associate of diclofenac with Rhodamine B / *Cent. Eur. J. Chem.* 2007. Vol. 5. N 3. P 813 – 823. DOI: 10.2478/s11532-007-0024-x.
 21. **Kormosh Zh., Hunka I., Bazel Ya.** Spectrophotometric determination of ketoprofen and its application in pharmaceu-

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of Ukraine. 2004. — 672 p.
2. Compendium 2003. Medicinal Products / Ed. by V. N. Kovalenko, A. P. Viktorov. — Kiev: Morion, 2003. — 1388 p.
3. **Arcelloni C., Lanzi R., Pedercini S., et al.** High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Diclofenac in

- tical analysis / *Acta Poloniae Pharmaceutica — Drug Research*. 2009. Vol. 66. N 1. P. 3 – 9.
22. **Kormosh Zh., Hunka I., Bazel Y.** Potentiometric sensor for the indomethacin determination / *Mater. Sci. Eng. C*. 2009. Vol. 29. P. 1018 – 1022. DOI: 10.1016/j.msec.2008.09.003.
23. **Kormosh Zh. A., Hunka I. P., Bazel Ya. R.** A Potentiometric Sensor for the Determination of Diclofenac / *J. Anal. Chem.* 2009. Vol. 64. N 8. P. 853 – 858. DOI: 10.1134/S1061934809080140.
24. **Kormosh Zh., Savchuk T., Korolchuk S., Bazel Ya.** Design and application of triiodide-selective membrane electrode / *Electroanalysis*. 2011. Vol. 23. N 9. P. 2144 – 2147. DOI: 10.1002/elan.201000737.
25. **Kormosh Zh., Matviychuk O.** Potentiometric determination of mefenamic acid in pharmaceutical formulation by membrane sensor based on ion-pair with basic dye / *Chin. Chem. Lett.* 2013. Vol. 24. N 4. P. 315 – 317. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.03.001.
26. **Kormosh Zh. A., Savchuk T. I., Bazel Ya. R.** The potentiometric sensor for determination of pentachlorophenol in Water / *J. Water Chem. Technol.* 2013. Vol. 32. N 4. P. 152 – 158. DOI: 10.3103/S1063455X13040024.
27. **Bayulesku G., Koshofrets V.** Application of ion-selective membrane electrodes in organic analysis. — Moscow: Mir, 1980. — 230 p. [Russian translation].
28. **Camman K.** Work with ion-selective electrodes. — Moscow: Mir, 1980. — 283 p. [Russian translation].
29. **Morf W. E.** The principles of ion-selective electrodes and of membrane transport. — Budapest: Akademiai Kiado, 1981.
30. **Kulapina E. G., Baritonova O. V.** Ion-selective electrodes for determination of nitrogen-containing medicines / *J. Anal. Chem.* 2001. Vol. 56. N 5. P. 457 – 460. DOI: 10.1023/A:1016683121191.
31. **Nyzhnikova E. V., Podterob A. P.** Potentiometric determination of solubilities of physiologically active amine salts / *Pharm. Chem. J.* 2004. Vol. 38. N 9. P. 504 – 507. DOI: 10.1007/s11094-004-009-4.