

MODIFICACIÓN DEL SOPORTE Y LA MEMBRANA LÍQUIDA PARA LA EXTRACCIÓN DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS MEDIANTE ELECTROMEMBRANA. USO DE MEMBRANAS PLANAS Y ALIQUAT® 336.

N. Aranda-Merino, C. Román-Hidalgo, J.L. Pérez-Bernal, J. A. Ocaña González, M.J. Martín Valero, M. Ramos Payán, M. Callejón-Mochón, M. A. Bello-López, M. Villar-Navarro, R. Fernández-Torres.
Departamento de Química Analítica, Facultad de Química, Universidad de Sevilla.

Introducción

Los métodos de microextracción basados en membranas líquidas se han convertido en una interesante alternativa ya que permiten alcanzar altos factores de selectividad y enriquecimiento obteniéndose extractos compatibles con los instrumentos analíticos más sensibles.

Una de las técnicas de extracción basada en membranas líquidas más populares es la Extracción por Electromembrana, también conocida por sus siglas, EME. Este procedimiento, que es una variante de la microextracción en fase líquida (LPME), fue propuesto por primera vez en 2006 por Pedersen-Bjergaard y Rasmussen para la extracción de analitos cargados de muestras acuosas [1].

La mayoría de los sistemas EME emplean una configuración de tres fases que consiste en: una muestra acuosa donadora, una membrana líquida soportada (SLM) que debe ser inmiscible en agua y una disolución acuosa aceptora. Dos hilos de platino, conectados a una fuente de alimentación externa, se colocan, respectivamente, en cada disolución acuosa. Los analitos cargados se extraen desde la disolución donadora a la aceptora aplicando una diferencia de potencial adecuada entre los electrodos. Ambas disoluciones acuosas están separadas por un disolvente orgánico inmiscible en agua que actúa como SLM y que generalmente está inmovilizado en los poros de un soporte polimérico. Una vez que los compuestos ionizados alcanzan la interfase entre la disolución donadora y la SLM, pasan a la fase orgánica en función de sus coeficientes de partición ($\log P$) y del voltaje aplicado y finalmente llegan a la fase aceptora tras atravesar la interfase entre esta última y la SLM. Para que la migración electrocinética sea eficiente, se debe ajustar, entre otros parámetros, el pH de ambas disoluciones acuosas para mantener los analitos ionizados.

Aunque la extracción por electromembrana se desarrolló hace poco más de una década, en los últimos años se han implementado numerosas configuraciones y aplicaciones convirtiéndose en una técnica muy prometedora. Esto último, se debe principalmente a algunas propiedades únicas de la técnica relacionadas con la posibilidad de controlar la selectividad de la extracción dependiendo de la naturaleza de la SLM [1] y de la dirección del campo eléctrico aplicado [2].

Por otro lado, la EME presenta numerosas ventajas: reduce el tiempo de extracción ya que el uso de potenciales eléctricos aumenta la velocidad de migración de los analitos [3,4], emplea una instrumentación sencilla y de bajo coste, consume pequeños volúmenes de

muestra, reduce el consumo de disolventes orgánicos y proporciona una excelente limpieza incluso para matrices biológicas y ambientales complejas.

Para poder desarrollar un procedimiento de extracción por electromembrana selectivo, reproducible, eficiente y robusto, es necesario optimizar parámetros como el disolvente orgánico utilizado en la membrana líquida soportada, el pH de las soluciones donadora y aceptora, el voltaje aplicado, el tiempo de extracción y, en ocasiones, la velocidad de agitación. De todos ellos, la selección del disolvente orgánico más adecuado es uno de los pasos más importantes en EME, ya que la composición química de la SLM determina, en gran medida, la selectividad y la eficiencia de la extracción. Una buena membrana líquida debe estar constituida por un disolvente con solubilidad en agua nula o muy baja, con una baja viscosidad para promover la transferencia de masa, baja volatilidad para mantener la estabilidad de la membrana líquida, una cierta conductividad eléctrica, toxicidad nula o baja, una alta pureza, para evitar la contaminación de las fases acuosas, y también ser capaz de interactuar con los compuestos de interés para facilitar su migración desde la disolución donadora a la aceptora. Del mismo modo, los analitos cargados deben ser lo suficientemente solubles en la membrana líquida para atravesar la capa orgánica. Por lo tanto, la selección del disolvente orgánico también dependerá de las propiedades químicas de los analitos a extraer.

Hasta la fecha, la EME se realiza, generalmente, con disolventes orgánicos puros como membrana líquida soportada sobre soportes, habitualmente, de polipropileno. No obstante, la necesidad de añadir a ésta un reactivo formador de pares iónicos para lograr extraer compuestos de elevada polaridad, que hasta el momento no resultan fácilmente extraíbles con estas técnicas, parece indicar que la presencia de aditivos en el disolvente orgánico puede mejorar la eficacia de la extracción, debido en gran medida, al aumento de la permeabilidad de la SLM, producido por un cambio en la viscosidad y una disminución de la conductividad [3].

En este sentido, está descrito el uso del di-(2-etilhexil) fosfato (D2EHP) [5], el tris(2-etilhexil) fosfato (TEHP) [6] y el Aliquat®336 [7], aminas como el bromuro de hexadeciltrimetilamonio (CTAB) [8] o algunos éteres corona como el éter 15-corona-5 y el éter 18-corona-6 [9]. Algunos autores han empleado incluso *carriers* no iónicos (bis(2-etilhexil) fosfito (DEHPi)) para la extracción de analitos básicos polares [10]. También se han probado como SLM disolventes modificados que contienen aditivos sólidos como nanotubos de carbono (CNT) [11], nanosorbentes de grafeno [12],

nanopartículas metálicas [13] y polímeros de impresión molecular [14] para el análisis de compuestos ácidos y básicos (polares y no polares) en una amplia variedad de matrices.

El Aliquat®336 es uno de los *carriers* catiónicos que se emplean con más frecuencia en EME para la extracción de compuestos de naturaleza aniónica. Se trata de una sal de amonio cuaternario, muy poco soluble en agua, formada por tres cadenas lineales de ocho átomos de carbono (C8) y un grupo metilo (-CH₃) unidos a un átomo de nitrógeno. Esta estructura hace que el nitrógeno presente una carga positiva permanente, que le permite formar sales solubles en disolventes orgánicos en un rango de pH más amplio que las aminas primarias, secundarias y terciarias. Dicha carga positiva queda neutralizada por la presencia de iones cloruro.

Aunque los *carriers* se emplean generalmente para mejorar la transferencia de masa de compuestos altamente polares ($\log P < 2,5$), en este trabajo se modificó la SLM con Aliquat®336 para mejorar la eficiencia de extracción de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, AINEs (ácido salicílico, ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno), que incluye compuestos polares y no polares ($\log P > 2,5$). El uso del *carrier* se probó en dos configuraciones de soporte diferente, fibras huecas de polipropileno y membranas planas de diferente porosidad y espesor.

Montaje y procedimiento de extracción por electromembrana

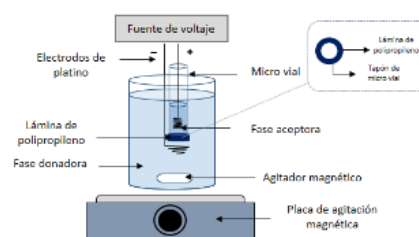
El dispositivo empleado para la extracción empleando membranas planas (Figura 1) consiste en un vial de 2 mL con tapón de rosca, con la base cortada, que actúa como compartimento de la fase aceptora. En el caso del empleo de membrana plana, se coloca en el tapón del vial un trozo de 10 mm × 10 mm de una membrana plana de polipropileno y se enrosca con una junta tórica para evitar fugas. El soporte de polipropileno se impregna en disolvente orgánico inmiscible con agua, que actúa como membrana líquida soportada. Después, el compartimento de la fase aceptora se llena con 250 μ L de una disolución acuosa y se sumerge en 10 mL de disolución acuosa donadora que contiene los AINEs. Se emplearon dos hilos de platino terminados en forma de espiral como electrodos.

En el caso de la configuración que emplea fibras huecas, el dispositivo es similar sustituyendo el vial que aloja la membrana plana por un trozo de fibra hueca de polipropileno (Accurel® S6/2) de 3 cm de longitud que se rellena con 50 μ L de fase aceptora y en cuyo interior se introduce uno de los hilos de platino a modo de electrodo. En este caso, la fibra hueca tiene una doble función: compartimento de fase aceptora y soporte de la SLM.

La fase donadora se ajusta a pH 5 y la fase aceptora a pH 12 (NaOH 10 mM) y se aplica una diferencia de potencial de 80 V durante 12 minutos con una fuente de alimentación de corriente continua y agitación a 400 rpm. Una vez terminada la extracción, la fase aceptora se

recoge con una jeringa Hamilton® Gastight® y se inyecta directamente en el HPLC para su análisis.

Figura 1



Estudios preliminares sobre la estabilidad del sistema

Se realizaron utilizando un dispositivo clásico de fibra hueca (HF-EME) y un dispositivo diseñado en nuestro grupo para soportes de membrana plana (FM-EME).

Para el dispositivo HF-EME, la presencia de Aliquat®336 en la SLM (1-octanol) provocó un aumento de la corriente eléctrica del sistema durante la extracción, con valores medios superiores a 2 mA, lo que produce reacciones de electrolisis, generando un exceso de iones H⁺ y OH⁻ y, por tanto, cambios drásticos de pH en las disoluciones donadora y aceptora. En consecuencia, el sistema pierde estabilidad y los analitos no se extraen. Para reducir la corriente eléctrica y estabilizar el procedimiento de extracción, se realizaron algunos ensayos a voltajes más bajos utilizando las mismas cantidades de *carrier* en la membrana líquida, pero los resultados no mostraron mejoras, por lo que se descartó el dispositivo HF-EME en este estudio.

Por otro lado, se evaluaron también el espesor y la porosidad del soporte, la geometría de los electrodos y el disolvente orgánico utilizado como SLM.

Efecto del espesor y porosidad del soporte

Dado que la migración electrocinética de analitos en EME puede verse afectada por las propiedades físicas del material empleado para inmovilizar el disolvente orgánico, se compararon los comportamientos de tres láminas planas de polipropileno:

- a) una lámina de 25 μ m de espesor con un tamaño de poro de 0,21 μ m × 0,05 μ m y una porosidad del 55%.
- b) una lámina de 65 μ m de espesor con un tamaño de poro de 2,4 μ m × 0,9 μ m y una porosidad del 30%
- c) una lámina de 100 μ m de espesor con un tamaño de poro de 0,84 μ m × 0,5 μ m y una porosidad del 37%.

Los resultados obtenidos (Figura 2), muestran que la eficiencia de extracción disminuye cuando aumenta el espesor del soporte. Las láminas planas de 25 μ m y 65 μ m produjeron resultados similares en términos de recuperaciones, siendo ligeramente superiores las recuperaciones con soporte de 25 μ m. Como se puede observar, es especialmente notable la disminución de las recuperaciones de extracción (4-10%) para los AINEs seleccionados con el soporte de 100 μ m. A priori, podría suponerse que las diferencias en las recuperaciones

podrían deberse a las diferentes porosidades de los soportes utilizados, sin embargo, parece que es el grosor del soporte lo que influye significativamente en el rendimiento de la extracción, ya que los soportes de 100 μm y 65 μm tienen porosidades muy similares, obteniéndose resultados considerablemente diferentes. Este comportamiento podría explicarse considerando que la resistencia a la migración electrocinética es mayor cuando se emplean soportes de mayor grosor, ya que el recorrido de migración y, en consecuencia, la distancia de difusión a la fase aceptora, aumentan y como resultado se observa una disminución significativa en la transferencia de masa.

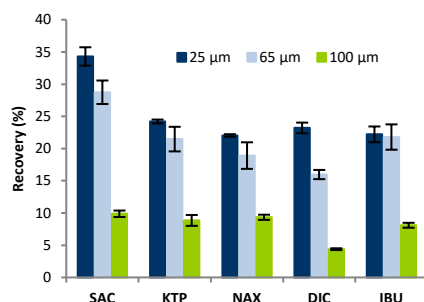


Figura 2

Efecto de la configuración del electrodo

Para evaluar si la geometría del electrodo afecta a la estabilidad del sistema y a la migración de los analitos, se evaluaron cuatro configuraciones diferentes (Figura 3), manteniendo el grosor del hilo de platino en 0,25 mm.

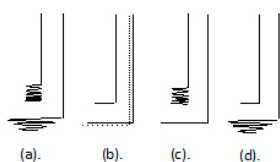


Figura 3

Las recuperaciones alcanzadas para cada analito no difirieron significativamente (menos del 5%), por lo que se eligió la geometría a) para llevar a cabo la extracción.

Composición de la membrana líquida soportada

La composición de la membrana líquida tiene un papel importante en la transferencia de masa y la selectividad en la técnica de EME. Las propiedades químicas de la SLM también determinan, en gran medida, la corriente eléctrica generada durante el proceso de extracción, lo cual es importante para garantizar la estabilidad del sistema. Por lo tanto, la selección de un disolvente orgánico adecuado es esencial para conseguir un procedimiento de extracción selectivo, reproducible y eficiente. El disolvente orgánico utilizado como SLM dependerá de la naturaleza de los analitos a extraer y puede seleccionarse, hasta cierto punto, en función de los parámetros solvatocromáticos de Kamlet y Taft: α , β y π^* [2]. Para la extracción de compuestos ácidos un disolvente orgánico adecuado debe presentar una alta acidez de enlace de hidrógeno (α), una baja basicidad de enlace de hidrógeno (β) y una moderada dipolaridad-

polarizabilidad (π^*), siendo los alcoholes alifáticos de cadena larga, los disolventes orgánicos más adecuados. Los alcoholes alifáticos de más de ocho carbonos han sido poco estudiados, por lo que, además del 1-octanol, en este estudio, se probaron otros homólogos como el 1-nonanol, el 1-decanol, el 1-undecanol y el 1-dodecanol.

Los experimentos revelaron que las recuperaciones de extracción disminuyen con la longitud de la cadena (Figura 4). El 1-decanol, el 1-undecanol y el 1-dodecanol fueron menos eficientes como SLM ya que los resultados disminuyeron en más de un 50% respecto al 1-octanol. Además, las extracciones con 1-undecanol y 1-dodecanol fueron muy poco reproducibles. Este comportamiento podría atribuirse a su viscosidad relativamente alta y a una menor afinidad analito-disolvente, lo que se traduce en un menor flujo de la disolución donadora a la aceptora.

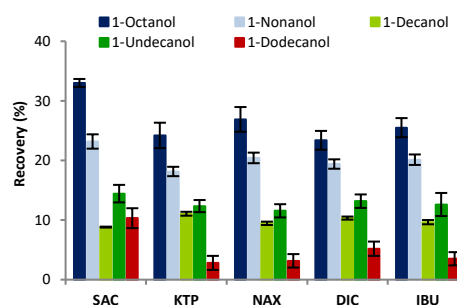


Figura 4

De acuerdo con los resultados representados en la Figura 4, el 1-octanol y el 1-nonanol mostraron los mejores resultados, si bien 1-octanol produce mayores corrientes en el sistema que 1-nonanol (300 μA en el frente a 60 μA), por lo que se seleccionaron ambos disolventes para la posterior optimización.

Influencia de Aliquat®336

Una vez optimizados el espesor y la porosidad del soporte, la configuración del electrodo y el disolvente utilizado como membrana líquida soportada, y teniendo en cuenta la naturaleza ácida de los analitos a extraer, se seleccionó un *carrier* catiónico, Aliquat®336 para modificar la membrana.

Para evaluar la influencia de la concentración del *carrier* en el rendimiento de la EME, se disolvieron diferentes cantidades de Aliquat®336 en 1-octanol y 1-nonanol.

En 1-octanol, se probaron concentraciones entre 0,1-1% (p/v). La eficiencia de extracción mejoró en casi todas las concentraciones probadas de Aliquat®336. Los mejores resultados se obtuvieron con una concentración de *carrier* de 0,25% (p/v) para SAC, NAX, DIC e IBU y de 0,5% (p/v) para KTP obteniendo mejoras de un 22% (DIC) y un 60% (IBU) respecto a las obtenidas con 1-octanol no modificado.

En el caso de 1-nonanol los porcentajes de Aliquat®336 evaluados fueron más altos, entre el 0,5 y el 7,5% (p/v), ya que genera corrientes medias más bajas que el 1-octanol. Todas las concentraciones probadas

proporcionaron una mayor eficiencia de extracción que el disolvente puro. Los porcentajes de recuperación aumentaron para todos los compuestos cuando se utilizó el *carrier*, obteniéndose los mejores resultados con 2,5% (p/v) de Aliquat®336. Una mayor concentración de *carrier* produjo una disminución de la eficiencia de extracción.

Como puede observarse en la Figura 5, la modificación con 1-octanol y 1-nonanol con Aliquat®336 condujo a una mejora de entre el 105% y el 150% respecto al 1-nonanol y de entre el 56% y el 96% respecto al 1-octanol. Estos valores muestran que la presencia del *carrier* catiónico en la membrana líquida tiene un efecto positivo en la extracción de compuestos aniónicos.

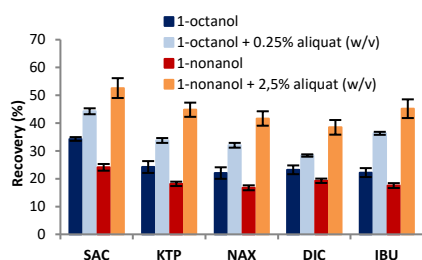


Figura 5

Por otro lado, también se observa que el disolvente puro 1-nonanol no mejoró la eficiencia de extracción con respecto al 1-octanol, sin embargo, la presencia de Aliquat®336 en el SLM con 1-nonanol mejoró la eficiencia de extracción hasta un 56% y aproximadamente un 10% con respecto al 1-octanol con Aliquat®336.

De este modo, las condiciones óptimas del montaje FM-EME se establecieron finalmente como sigue: una fase donadora de pH 5 (no requiere ajuste) y para la fase aceptora pH 12 (NaOH 10 mM), aplicación de un voltaje de 80 voltios durante 12 minutos agitando a 400 rpm y 1-nonanol + 2,5% (p/v) de Aliquat®336 como SLM. En estas condiciones, la corriente media registrada fue de 160 μ A y las recuperaciones para cada analito fueron del 53% para SAC, 45% para KTP, 42% para NAX, 39% para DIC y 46% para IBU.

Aplicación

El procedimiento se aplicó a la determinación de AINEs en muestras de orina de pacientes bajo tratamiento médico. Se analizaron dos muestras, recogidas 2 horas después de la ingestión de una dosis oral de 500 mg de tableta de ácido acetil salicílico (ASA) (Bayer®) y otra 8 horas después de la ingestión de 600 mg de tableta de IBU (Normon®), respectivamente.

Las muestras se microfiltraron (0,22 μ m), se diluyeron con agua ultrapura (1:100), se sometieron al procedimiento EME propuesto y se analizaron mediante HPLC-DAD/FLD [15], empleando un procedimiento convenientemente validado cuyos parámetros de calidad se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

AINE	Linear range (ng mL ⁻¹)	Linearity		LOD (ng mL ⁻¹)	LOQ (ng mL ⁻¹)	EME Recovery (%)
		(r ²)	(%)			
SAC ^b	1.5-1000	0.9990	99	0.50	1.5	53
KTP ^c	1.5-1000	0.9988	98	0.50	1.5	45
NAX ^b	0.05-1000	0.9996	99	0.02	0.05	42
DIC ^c	3.0-1000	0.9983	98	1.0	3.0	39
IBU ^b	2.0-1000	0.9995	99	0.60	2.0	45

b:Detector Fluorescencia (FLD), c: Detector Diodos en Fila (DAD).

La Figura 6 muestra los cromatogramas correspondientes a: (a) orina humana en blanco, (b) muestra de orina humana fortificada con todos los AINEs a (100 ng mL⁻¹), (c) muestra de orina recogida después de 2 horas de la ingestión de 500 mg de ASA y (d) muestra de orina recogida después de 8 horas de la ingestión de 600 mg de IBU. Como puede observarse, todos los cromatogramas presentaron una buena línea base, así como picos con buena resolución para todos los compuestos. Además, no se observaron picos adicionales de interferencia correspondientes a otros posibles compuestos presentes en las muestras de orina, lo que revela la excelente selectividad y limpieza del método.

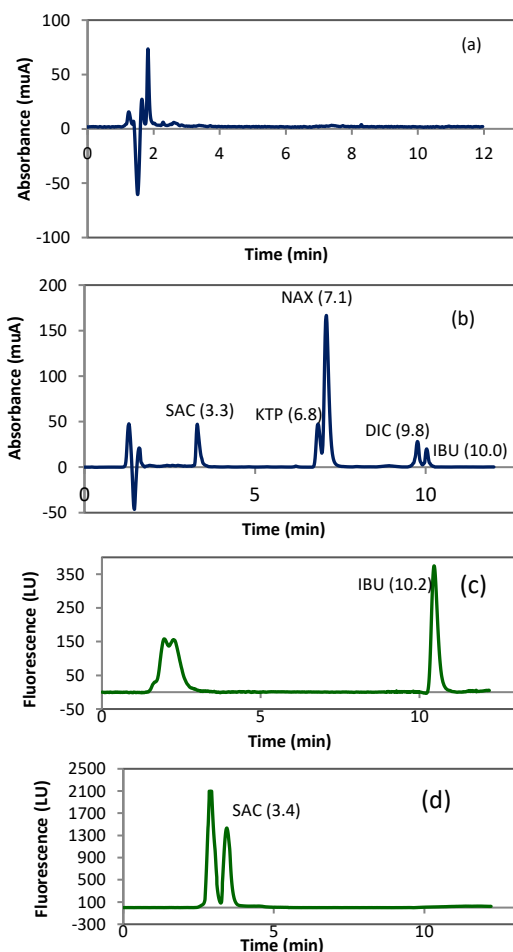


Figura 6

La concentración de SAC encontrada en la muestra de orina analizada fue de $59 \pm 2 \mu$ g mL⁻¹, lo que está en consonancia con el proceso de metabolización del ASA. Para el análisis del ibuprofeno, las muestras de orina se recogieron después de la excreción total (8 horas) y se encontró una concentración acorde de $29 \pm 1 \mu$ g mL⁻¹.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en este trabajo indican que la porosidad del soporte no afecta en gran medida a la eficiencia de la extracción, sin embargo, su espesor influye significativamente en su rendimiento, disminuyendo al aumentar el espesor del soporte. Por otro lado, los rendimientos de extracción parecen ser independientes de la geometría y configuración de los electrodos.

Con respecto al disolvente orgánico y particularmente cuando se emplean alcoholes alifáticos como SLM, los experimentos revelaron que las recuperaciones de extracción disminuyen con la longitud de la cadena. El 1-decanol, el 1-undecanol y el 1-dodecanol fueron menos eficientes y reproducibles que el 1-octanol y el 1-nonanol, ya que su viscosidad relativamente alta y su baja afinidad por el analito, dan lugar a un menor flujo desde la disolución donadora a la aceptora.

Además, la presencia de Aliquat®336 en el disolvente orgánico permitió aumentar la solubilidad de los AINES y, en consecuencia, la transferencia de masa gracias a la capacidad del *carrier* de formar pares iónicos con los analitos. Por lo tanto, el uso de 1-nonanol con 2,5% (p/v) de Aliquat®336 como modificador del SLM ha demostrado obtener una mejor sensibilidad y mayores recuperaciones de extracción respecto a los disolventes puros.

Referencias

- [1] S. Pedersen-Bjergaard, K.E. Rasmussen, Electrokinetic migration across artificial liquid membranes, New concept for rapid sample preparation of biological fluids, *J. Chromatogr. A* 1109 (2006) 183-190. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.01.025>.
- [2] C. Huang, A. Gjelstad, S. Pedersen-Bjergaard, Organic solvents in electromembrane extraction: recent insights, *Rev. Anal. Chem.* 35 (2016) 169-183. <https://doi.org/10.1515/revac-2016-0008>.
- [3] A. Rahimi, S. Nojavan, Electromembrane extraction of verapamil and riluzole from urine and wastewater samples using a mixture of organic solvents as a supported liquid membrane: Study on electric current variations, *J. Sep. Sci.* 42 (2) (2019) 566-573. <https://doi.org/10.1002/jssc.201800741>.
- [4] C. Huang, A. Gjelstad, K.F. Seip, H. Jensen, S. Pedersen-Bjergaard, Exhaustive and stable electromembrane extraction of acidic drugs from human plasma. *J. Chromatogr. A* 1425 (2015) 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.11.052>.
- [5] M.H. Koruni, H. Tabani, H.G. Ali, R. Fakhari, An all-in-one electro membrane extraction: Development of an electro-membrane extraction method for the simultaneous extraction of acidic and basic drugs with a wide range of polarities, *J. Chromatogr. A* 1361 (2014) 95-99. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.07.075>.
- [6] S. Seidi, Y. Yamini, T. Baheri, R. Feizbakhsh, Electrokinetic extraction on artificial liquid membranes of amphetamine-type stimulants from urine samples followed by high performance liquid chromatography analysis, *J. Chromatogr. A* 1218 (2011) 3958-3965. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.05.002>.
- [7] C. Román-Hidalgo, M.J. Martín-Valero, R. Fernández-Torres, M. Callejón-Mochón, M.A. Bello-López, New nanostructured support for carrier-mediated electromembrane extraction of high polar compounds, *Talanta* 162 (2017) 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.10.022>.
- [8] J. Lee, F. Khalilian, H. Bagheri, H.K. Lee, Optimization of some experimental parameters in the electro membrane extraction of chlorophenols from seawater, *J. Chromatogr. A* 1216 (2009) 7687-7693. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.09.037>.
- [9] A. Šlampová, P. Kubáň, P. Boček, Fine-tuning of electromembrane extraction selectivity using 18-crown-6 ethers as supported liquid membrane modifiers, *Electrophoresis* 35 (2014) 3317-3320. <https://doi.org/10.1002/elps.201400372>.
- [10] C. Huang, K. F. Seip, A. Gjelstad, S. Pedersen-Bjergaard, Electromembrane extraction of polar basic drugs from plasma with pure bis(2-ethylhexyl) phosphite as supported liquid membrane, *Anal. Chim. Acta* 934 (2016) 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.06.002>.
- [11] K.S. Hasheminasab, A.R. Fakhari, A. Shahsavani, H. Ahmar, A new method for the enhancement of electromembrane extraction efficiency using carbon nanotube reinforced hollow fiber for the determination of acidic drugs in spiked plasma, urine, breast milk and wastewater samples, *J. Chromatogr. A* 1285 (2013) 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.01.115>.
- [12] H. Bagheri, A.F. Zavareh, M.H. Koruni, Graphene oxide assisted electromembrane extraction with gas chromatography for the determination of methamphetamine as a model analyte in hair and urine samples, *J. Sep. Sci.* 39 (2016) 1182-1188. <https://doi.org/10.1002/jssc.201501209>.
- [13] Z. Tahmasebi, S.S.H. Davarani, A.A. Asgharinezhad, Highly efficient electrochemical determination of propylthiouracil in urine samples after selective electromembrane extraction by copper nanoparticles decorated hollow fibers, *Biosens. Bioelectron.* 114 (2018) 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.05.014>.
- [14] A. Šlampová, V. Sindelar, P. Kubáň, Application of a macrocyclic compound, bambus[6]uril, in tailor-made liquid membranes for highly selective electromembrane extractions of inorganic anions. *Anal. Chim. Acta* 2017, 950, 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.11.010>.
- [15] N. Aranda-Merino, M. Ramos-Payán, M. Callejón-Mochón, M. Villar-Navarro, R. Fernández-Torres, Comparison of three electromembrane-based extraction systems for NSAIDs analysis in human urine samples, *Anal. Bioanal. Chem.* 412 (2020) 6811-6822. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02804-4>.