

УДК 543.422.3:66.061.351

АНИОНООБМЕННАЯ ЭКСТРАКЦИЯ МЕФЕНАМОВОЙ КИСЛОТЫ

А. Л. ГУЛЕВИЧ¹⁾, Е. М. РАХМАНЬКО¹⁾, В. В. ЕГОРОВ^{1),2)}, М. С. СМІРНОВА¹⁾

¹⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

²⁾Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем»,
ул. Ленинградская, 14, 220006, г. Минск, Беларусь

Исследована анионообменная экстракция мекенат-анионов толуольными растворами пикрата тринонилоктадециламмония. Установлено, что введение в органическую фазу растворителей, обладающих кислотными свойствами, – хлороформа и *n*-октилового спирта приводит к резкому увеличению концентрационных констант обмена. Наибольший эффект обнаружен при введении трифторацетильных сольватирующих добавок. Рассчитаны соответствующие константы сольватации и средние сольватные числа. Разработана простая и селективная экстракционно-фотометрическая методика количественного определения мекенамовой кислоты в лекарственном препарате «Мекенаминовая кислота-Дарница».

Ключевые слова: анионообменная экстракция; высшая четвертичная аммониевая соль; мекенамовая кислота; трифторацетильная сольватирующая добавка.

ANION-EXCHANGE EXTRACTION OF MEFENAMIC ACID

A. L. GULEVICH^a, E. M. RAKHMAN'KO^a, V. V. EGOROV^{a, b}, M. S. SMIRNOVA^a

^aBelarusian State University, 4 Niezaliežnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

^bResearch Institute for Physical Chemical Problems, Belarusian State University,
14 Lieninhradskaja Street, Minsk 220006, Belarus

Corresponding author: A. L. Gulevich (gulevich@bsu.by)

Anion-exchange extraction of mefenate anions with toluene solutions of trinonyloctadecylammonium picrate was studied. It has been established that the introduction of solvents with acid properties – chloroform and *n*-octylalcohol – into the organic phase leads to a sharp increase in the concentration exchange constants. The greatest effect was observed when trifluoroacetyl solvating additives were introduced into the organic phase. The corresponding solvation constants

Образец цитирования:

Гулевич АЛ, Рахманько ЕМ, Егоров ВВ, Смирнова МС. Анионообменная экстракция мекенамовой кислоты. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия.* 2018;2:10–17.

For citation:

Gulevich AL, Rakhman'ko EM, Egorov VV, Smirnova MS. Anion-exchange extraction of mefenamic acid. *Journal of Belarusian State University. Chemistry.* 2018;2:10–17. Russian.

Авторы:

Александр Львович Гулевич – доктор химических наук; профессор кафедры аналитической химии химического факультета.

Евгений Михайлович Рахманько – доктор химических наук, профессор; заведующий кафедрой аналитической химии химического факультета.

Владимир Владимирович Егоров – доктор химических наук, профессор; профессор кафедры аналитической химии химического факультета¹⁾, главный научный сотрудник²⁾.

Марина Сергеевна Смирнова – аспирант кафедры аналитической химии химического факультета. Научный руководитель – В. В. Егоров.

Authors:

Alyaksandr L. Gulevich, doctor of science (chemistry); professor at the department of analytical chemistry, faculty of chemistry.

gulevich@bsu.by

Evgenii M. Rakhman'ko, doctor of science (chemistry), full professor; head of the department of analytical chemistry, faculty of chemistry.

Vladimir V. Egorov, doctor of science (chemistry), full professor; professor at the department of analytical chemistry, faculty of chemistry^a, principal scientific researcher^b.

Marina S. Smirnova, postgraduate student at the department of analytical chemistry, faculty of chemistry.

and average solvate numbers are calculated. A simple and selective extraction-photometric method for the quantitative determination of mefenamic acid in the drug «Mefenamic acid-Darnitsa» has been developed.

Key words: anion-exchange extraction; high-molecular quaternary ammonium salts; mefenamic acid; trifluoroacetyl solvating agent.

Введение

Мефенамовая (N-(2,3-диметилфенил)аминобензойная) кислота (рис. 1) является производной антралиновой кислоты и относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов [1; 2]. Обладает анальгезирующей, жаропонижающей и высокой противовоспалительной активностью. Применяется при ревматизме, неспецифическом инфекционном полиартрите, артралгиях и мышечных болях, невралгиях, головной и зубной боли, как жаропонижающее при различных лихорадочных состояниях. Выпускается в таблетках и капсулах, а также в виде натриевой соли в форме мази.

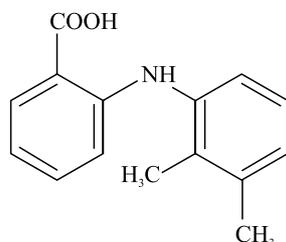


Рис. 1. Структурная формула мефенамовой кислоты
Fig. 1. The structural formula of mefenamic acid

Для идентификации и количественного определения мефенамовой кислоты и ее солей в фармацевтических препаратах используются самые разнообразные методы. Так, Европейская фармакопея рекомендует идентифицировать кислоту методом ИК-спектроскопии, а количественное определение проводить методом кислотно-основного титрования с феноловым красным в среде этанола [3]. Согласно Американской фармакопее идентификацию мефенамовой кислоты необходимо проводить методом ИК-абсорбции либо хроматографически, а количественный анализ – методом ВЭЖХ с УФ-детектором на длине волны 254 нм [4].

В Британской фармакопее [5] приводятся частные фармакопейные статьи для идентификации и количественного анализа таблеток и капсул мефенамовой кислоты. Идентифицируется мефенамовая кислота методом ИК-спектроскопии с предварительной экстракцией.

В научной литературе описано множество потенциометрических методик количественного определения мефенамовой кислоты и ее солей. Разработан ионоселективный электрод на основе ионной пары мефенамовая кислота – бриллиантовый зеленый [6], электрод с мембраной на основе мефенамата ртути [7], угольный электрод, модифицированный комплексом железа(III) с основанием Шиффа [8], углеродные электроды, модифицированные медью(II) [9] и нанопроволокой из гидроксида лантана(III) [10], стеклоглеродные электроды, модифицированные карбоксилированными многостенными наноглеродными трубками [11] и магнитными частицами с молекулярно-импринтированными полимерами [12].

Описанные в литературе методы количественного определения требуют специального оборудования и труднодоступных реактивов. В данной работе для количественного определения мефенамовой кислоты и ее солей предлагается простая и селективная экстракционно-фотометрическая методика, основанная на проведении анионообменной экстракции определяемого аниона раствором высшей четвертичной аммониевой соли в форме кислотного красителя.

Методика эксперимента

В качестве анионообменника использована пикратная соль тринилоктадециламмония (ТНОДА) в различных органических растворителях. Исходный иодид ТНОДА синтезирован и очищен на кафедре аналитической химии [13]. Содержание примесей аминов не превышало 0,3 мас. %.

В качестве органических растворителей и сольватирующих добавок использованы: толуол «ч. д. а.», хлороформ «ч. д. а.», *n*-октанол «ч.», бис(2-этилгексил)себацат (СЕБ) (производитель – *Alfa Aesar*, Германия), дибутилфталат (ДБФ) «ч. д. а.», 1-(3,5-динитро-4-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-он (ДНХ)

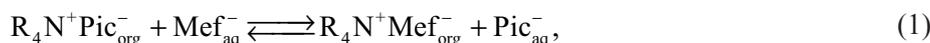
и гептиловый эфир *n*-трифторацетилбензойной кислоты (ГЭ). Последние два реагента были синтезированы и очищены на кафедре аналитической химии по методикам, приведенным в [14], содержание основного вещества не ниже 98 мас. %.

Все спектрофотометрические измерения проводили на спектрофотометре Solar PV1251C, обработка спектров осуществлялась в программе *Origin*. Для водных растворов измеряли pH на цифровом иономере И-160 со стеклянным индикаторным электродом ЭСЛ-43-07 и насыщенным хлорсеребряным электродом ЭВЛ-1МЗ.

Экстракцию проводили в стеклянных пробирках с пришлифованными пробками. Температуру растворов поддерживали на уровне $293 \text{ K} \pm 1 \text{ K}$.

Методика расчета концентрационных и условных констант обмена

Концентрационную константу обмена анионообменной реакции



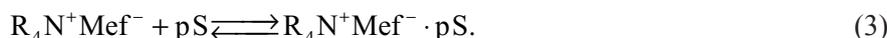
где R_4N^+ – катион ТНОДА; Pic^- – пикрат-ион; Mef^- – исследуемый анион мекфенамовой кислоты; индексы org и aq обозначают органическую и водную фазы соответственно, рассчитывали по формуле

$$K_{\text{Pic}^-}^{\text{Mef}^-} = \frac{[\text{Pic}^-]^2}{\left(C_{0, \text{R}_4\text{N}^+\text{Pic}^-} - [\text{Pic}^-]\right)\left(C_{0, \text{Mef}^-} - [\text{Pic}^-]\right)}, \quad (2)$$

где $C_{0, \text{R}_4\text{N}^+\text{Pic}^-}$ – исходная концентрация пикрата ТНОДА; C_{0, Mef^-} – исходная концентрация мекфенат-аниона в водной фазе; $[\text{Pic}^-]$ – равновесная концентрация красителя в водной фазе, которую рассчитывали на основании закона Бугера – Ламберта – Бера с использованием известного значения молярного коэффициента поглощения ($\epsilon_{\text{Pic}^-}^{410} = 9200$) [15].

Методика определения констант сольватации

При введении в органическую фазу сольватирующих добавок ГЭ и ДНХ равновесие основной обменной реакции (1) смещается вправо, что обусловлено протеканием в органической фазе реакции образования сольвата:



Поскольку экстрагент $\text{R}_4\text{N}^+\text{Pic}^-$, как было установлено в [16], не сольватируется, то величина изменения константы обмена может быть использована для расчета соответствующей константы сольватации K_s , а также среднего сольватного числа \bar{p} .

Конечное выражение для расчета этих параметров имеет вид [17]

$$\lg \left(\frac{\tilde{K}_{\text{Pic}^-}^{\text{Mef}^-}}{K_{\text{Pic}^-}^{\text{Mef}^-}} \right) = \lg K_s + \bar{p} \cdot \lg [S], \quad (4)$$

где $\tilde{K}_{\text{Pic}^-}^{\text{Mef}^-}$ – условная константа обмена Mef^- на Pic^- -анион.

Равновесную концентрацию сольватирующей добавки рассчитывали по уравнению

$$[S] = C_{0, S} - \bar{p} \left\{ [\text{Pic}^-] - K_{\text{Pic}^-}^{\text{Mef}^-} \left(C_{0, \text{Mef}^-} - [\text{Pic}^-] \right) \left(\frac{C_{0, \text{R}_4\text{N}^+\text{Pic}^-}}{[\text{Pic}^-]} - 1 \right) \right\}, \quad (5)$$

где $C_{0, S}$ – исходная концентрация сольватирующей добавки S.

Константы сольватации K_s и средние сольватные числа \bar{p} находим из уравнений (4) и (5) итерационным методом [17].

Результаты эксперимента и их обсуждение

Глубина протекания анионообменной реакции (1) определяется как химической природой обмениваемых анионов, так и кислотно-основными свойствами органического растворителя анионообменника. Нами в качестве противоиона ТНОДА был выбран пикрат, который обладает высоким значением молярного коэффициента экстинкции в водной фазе и достаточно гидрофобен, что позволяет не учитывать протекание конкурирующих обменных реакций с большинством неорганических анионов.

Поскольку отрицательный заряд пикрат-аниона делокализован, плотность заряда на его поверхности меньше, чем у мефенат-аниона, где отрицательный заряд сосредоточен на атомах кислорода карбоксильной группы. Поэтому введение в толуол таких «кислых» растворителей, как хлороформ и октанол, должно приводить к возрастанию констант обмена.

Как видно из рис. 2 (зависимости 1 и 2), введение в толуольный раствор ТНОДА *n*-октанола и хлороформа приводит к увеличению константы обмена. Для толуольно-хлороформных растворов тангенс угла наклона этой билигарифмической зависимости составляет 0,99. Это означает, что одна молекула хлороформа сольватирует одну молекулу ионного ассоциата мефената ТНОДА.

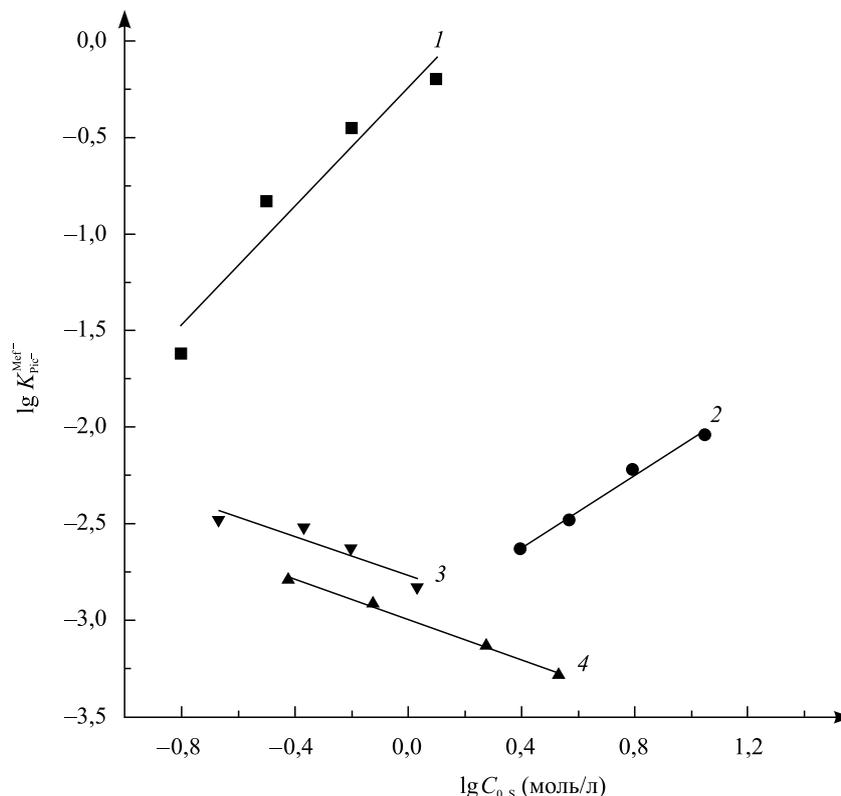


Рис. 2. Билигарифмическая зависимость $\lg K_{\text{Pic}}^{\text{Mef}^-} - \lg C_{0,s}$ при экстракции мефенат-анионов пикратом ТНОДА в различных растворителях: 1 – толуол-октанол; 2 – толуол-хлороформ; 3 – толуол-СЕБ; 4 – толуол-ДБФ. Концентрация пикрата ТНОДА – $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, концентрация NaMef – $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л

Fig. 2. Bi-logarithmic dependence when extracting mefenate anions by TNODA picrate in various solvents: 1 – toluene-octanol; 2 – toluene-chloroform; 3 – toluene-SEB; 4 – toluene-DBF.

The concentration of picrate TNODA is $1 \cdot 10^{-3}$ mol/L, the concentration of NaMef is $1 \cdot 10^{-3}$ mol/L

Билигарифмическая зависимость, представленная на рис. 2 для толуольно-октанольных растворов в диапазоне 0–20 об. % октанола (0–1,265 моль/л), также прямолинейная, но тангенс угла наклона выше и составляет примерно 1,5 ед. Это говорит о том, что в органической фазе присутствуют как сольваты 1 : 1, так и сольваты 1 : 2. Поскольку *n*-октиловый спирт обладает значительно более сильными кислотными свойствами, чем хлороформ, величина эффекта от введения *n*-октанола в органическую фазу значительно больше. Добавка (20 %) *n*-октанола увеличивает константу обмена на 2,9 логарифмической единицы, в то время как такая же добавка хлороформа – только на 0,5 ед. При больших добавках *n*-октанола эффект затухает, что обусловлено димеризацией спирта в органической фазе.

Введение в фазу жидкого анионообменника веществ основного характера – ДБФ и СЕБ, наоборот, снижает константы обмена мефенат-аниона на пикрат (зависимости 3 и 4 на рис. 2). Выбор в качестве добавок этих эфиров обусловлен их практическим использованием в составе пленочных мембран ионоселективных электродов (ИСЭ). А так как селективные характеристики последних напрямую связаны с экстракционными характеристиками, то полученные результаты могут быть в дальнейшем использованы для оптимизации составов пленочных мембран ИСЭ, обратимых к мефенат-анионам.

Таким образом, исследование влияния растворителей различной природы показало, что «кислые» растворители увеличивают экстрагируемость мефенат-анионов, а «основные», наоборот, уменьшают. Это все справедливо по отношению к пикрат-анионам.

Наибольший эффект увеличения экстрагируемости мефенат-анионов получен при введении в толуольный раствор пикрата ТНОДА производных трифторацетофенона – ГЭ и ДНХ (рис. 3).

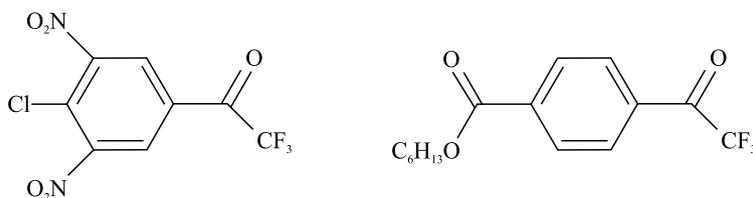


Рис. 3. Структурные формулы ДНХ и ГЭ
Fig. 3. The structural formula of DNH and GE

ДНХ, имеющий в своей структуре две нитрогруппы и атом хлора, является более электрофильным соединением и должен обладать более сильными сольватирующими свойствами, что и подтверждается результатами эксперимента.

Как видно из рис. 4, в исследованном концентрационном диапазоне сольватирующих добавок наблюдаются прямолинейные билигарифмические зависимости с тангенсами углов наклона от 1,7 до 3,0 ед. Как ГЭ, так и ДНХ резко увеличивают экстракцию мефенат-анионов и могут быть рекомендованы для использования в пленочных мембранах ИСЭ, обратимых к мефенат-анионам.

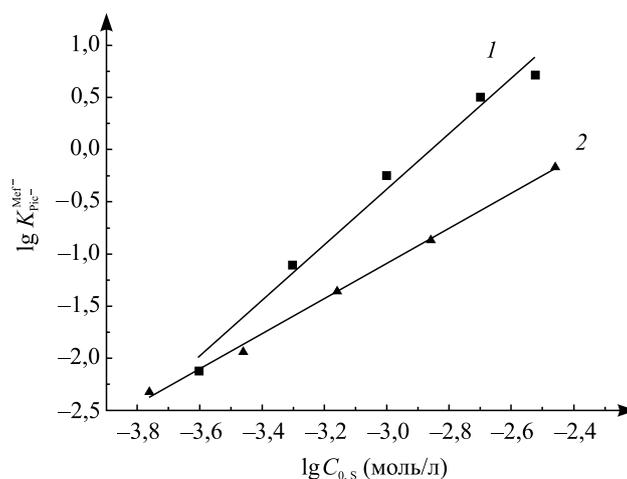


Рис. 4. Билигарифмические зависимости $\lg K_{\text{Pic}}^{\text{Mef}^-} - \lg C_{0,s}$ при экстракции мефенат-анионов толуольными растворами пикрата ТНОДА в присутствии ДНХ (1) и ГЭ (2). Концентрация пикрата ТНОДА – $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, концентрация NaMef – $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л

Fig. 4. Bi-logarithmic dependencies during extraction of mefenate anions by toluene solutions of picrate TNODA in the presence of DNH (1) and GE (2). The concentration of picrate TNODA is $1 \cdot 10^{-3}$ mol/L, the concentration of NaMef is $1 \cdot 10^{-3}$ mol/L

Полученные прямолинейные билигарифмические зависимости позволили рассчитать сольватационные характеристики экстракционных систем. В табл. 1 приведены значения констант сольватации мефенат-анионов молекулами ГЭ и ДНХ, а также средние сольватные числа.

Таблица 1

Сольватационные характеристики экстракционной системы пикрат ТНОДА-мефенат в присутствии ДНХ и ГЭ

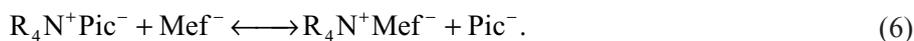
Table 1

Solvation characteristics of the extraction system picrate TNODA-mefenat in the presence of DNH and GE

Сольватирующая добавка	$\lg K_s$	\bar{p}	Коэффициент корреляции R
ГЭ	$6,8 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,1$	0,992
ДНХ	$7,4 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,1$	0,990

Экстракционно-фотометрическое определение мефенамовой кислоты

Результаты проведенных исследований позволили разработать простую экстракционно-фотометрическую методику определения мефенамовой кислоты в лекарственных препаратах. Методика основана на проведении анионообменной реакции



Состав органического растворителя ЧАС может быть подобран на основе результатов проведенных экстракционных исследований. Наиболее оптимальным является использование сольватирующих добавок – ГЭ или ДНХ. При концентрации последних на уровне $3 \cdot 10^{-3}$ моль/л константы обмена возрастают примерно на 3 десятичных порядка. Это позволяет при 100-кратном избытке экстрагента практически полностью сдвинуть равновесие анионообменной реакции вправо и напрямую оценивать исходную концентрацию мефената по количеству выделившегося в водную фазу пикрата. Градуировочный график (рис. 5) прямолинеен и позволяет проводить определение мефената в диапазоне 2,4–24,0 мг/л ($1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л).

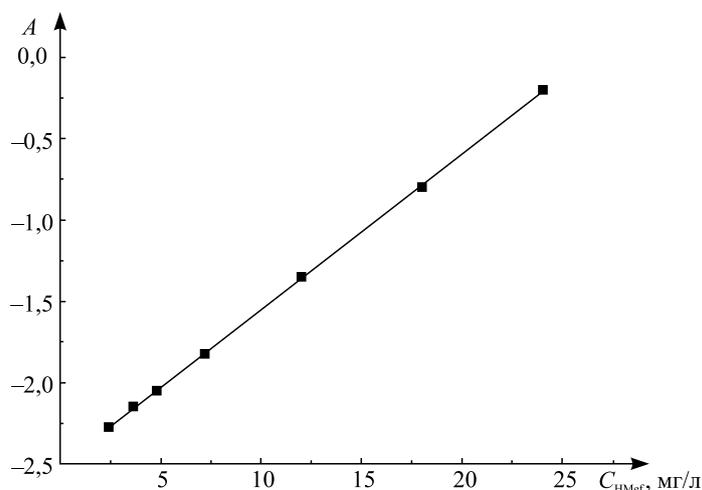


Рис. 5. Градуировочная зависимость для экстракционно-фотометрического определения мефенамовой кислоты.

Уравнение прямой: $A = -0,002 + 0,0382 C_{\text{Мef}}$, $R = 0,999$

Fig. 5. Graduated dependence for extraction-photometric determination of mefenamic acid.
The equation of the straight line is $A = -0,002 + 0,0382 C_{\text{Мef}}$, $R = 0,999$

В данной работе с использованием метода градуировочного графика были проанализированы таблетки лекарственного препарата «Мефенаминовая кислота-Дарница» состава: мефенамовая кислота – 500 мг в 1 таблетке, крахмал картофельный, метилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, кислота стеариновая, магния стеарат.

Методика проведения анализа. На аналитических весах с точностью до 0,0001 г взвешивают 3 таблетки и рассчитывают среднюю массу одной таблетки. Далее таблетки объединяют и растирают до мелкого порошка. На анализ отбирают 5 навесок (массой 30–70 мг) и растворяют каждую в 25 мл хлороформа. Затем полученные хлороформные растворы разбавляют в 10 раз толуолом (1 мл раствора + 9 мл толуола).

В 5 пробирок с шлифованными пробками вносят по 9 мл экстрагента состава: $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л пикрата ТНОДА + $3 \cdot 10^{-3}$ моль/л ДНХ, по 1 мл анализируемого толуольно-хлороформного раствора и по 10 мл $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л раствора гидроксида натрия. Пробирки встряхивают 2–3 мин, отбирают водные фазы, фильтруют через бумажный фильтр и спектрофотометрируют на длине волны 410 нм в кювете 1 см относительно холостого раствора. Концентрацию мефенамовой кислоты в анализируемом растворе находят по градуировочному графику. Содержание указанной кислоты в расчете на 1 таблетку определяют по формуле

$$m = \frac{2,5Cm_1}{m_2}, \quad (7)$$

где m – масса мефенамовой кислоты в расчете на 1 таблетку, мг; C – концентрация мефенамовой кислоты, найденная из градуировочного графика, мг/л; m_1 – усредненная масса таблетки, мг; m_2 – масса навески, мг.

Результаты анализа лекарственного препарата представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты анализа лекарственного препарата
«Мефенаминовая кислота-Дарница» ($n = 5, P = 0,95$)

Table 2

Results of the drug analysis «Mefenamic acid-Darnitsa» ($n = 5, P = 0.95$)

C_{NaMef} МГ/МЛ	Масса НМef в 1 таблетке, МГ	S_r	$\bar{m}(\text{НМef}) \pm \delta$, МГ на 1 таблетку
0,301	519,3	0,019	511 ± 12
0,290	499,1		
0,298	514,1		
0,293	504,5		
0,303	521,9		

Таким образом, нормируемое содержание 500 мг мефенамовой кислоты в одной таблетке было подтверждено. Предложенная экстракционно-фотометрическая методика проста в исполнении, не требует дорогих реагентов и оборудования, селективна в присутствии вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, и в дальнейшем может быть апробирована для анализа инъекционных растворов, мазей и свечей на основе мефенамовой кислоты.

Библиографические ссылки

1. Машковский МД. *Лекарственные средства. Часть I*. Москва: Медицина; 1998.
2. Шмидт АА, Шмидт ЕС. *Фармакотерапевтический справочник обезболивающих средств*. Ростов-на-Дону: [б. и.]; 1999.
3. Council of Europe, European Pharmacopoeia Commission, European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. *European Pharmacopoeia*. 7th ed. Strasbourg, France: Council of Europe; 2010. Co-published by the European Pharmacopoeia Commission, European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. (European treaty series; no. 50).
4. United States Pharmacopeia National Formulary, NF 27. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; [date unknown]. p. 2864–2865.
5. The British Pharmacopoeia Commission Secretariat of the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). *British Pharmacopoeia 2009*. MHRA; 2009.
6. Kormosh Zh, Matviychuk O. Potentiometric determination of mefenamic acid in pharmaceutical formulation by membrane sensor based on ion-pair with basic dye. *Chinese Chemical Letters*. 2013;24:315–317. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.03.001.
7. Santini AO, Pezza HR, Pezza L. Development of a potentiometric mefenamate ion sensor for the determination of mefenamic acid in pharmaceuticals and human blood serum. *Sensors and Actuators B*. 2007;128(1):117–123. DOI: 10.1016/j.snb.2007.05.039.
8. Hasanzadeh M, Shadjou N, Saghatforoush L, Dolatabadi JE. Preparations of a new electrochemical sensor based on iron (III) complexes modified carbon paste electrode for simultaneous determination of mefenamic acid and indomethacin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2012;92:91–97. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.11.026.
9. 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. *Journal of Applied Electrochemistry*. 2010;40:1537–1543. DOI: 10.1007/s10800-010-0131-9.
10. Liu L, Song J. Voltammetric determination of mefenamic acid at lanthanum hydroxide nanowires modified carbon paste electrodes. *Analytical Biochemistry*. 2006;354(1):22–27. DOI: 10.1016/j.ab.2006.04.015.
11. Rajalakshmi K, Abraham JS. Selective determination of mefenamic acid in the presence of 1000-fold excess paracetamol and caffeine using a multiwalled carbon nanotube-polymer composite electrode. *Analytical Methods*. 2015;7:3506–3511. DOI: 10.1039/C5AY00300H.
12. Madrakian T, Haghshenas E, Ahmadi M. Construction a magneto carbon paste electrode using synthesized molecularly imprinted magnetic nanospheres for selective and sensitive determination of mefenamic acid in some real samples. *Biosensors and Bioelectronics*. 2015;68:712–718. DOI: 10.1016/j.bios.2015.02.001.
13. Лещев СМ, Рахманько ЕМ. Применение диметилформамида и его смесей с водой для эффективного экстракционного разделения и очистки высших аминов. *Журнал прикладной химии*. 1990;63(1):129–132.
14. Кнунянц ИЛ, Якобсон ГГ. Синтезы фторорганических соединений: мономеры и промежуточные продукты. Москва: Химия; 1997.
15. Гулевич АЛ. *Анионообменная экстракция органических анионов*. Минск: [б. н.]; 2002.
16. Подгероб АП. *Экстракция замещенных бензоат-анионов высшими четвертичными аммониевыми солями и ее аналитическое применение* [диссертация]. Минск: [б. н.]; 1997.
17. Гулевич АЛ. *Анионообменная экстракция органических анионов высшими четвертичными аммониевыми солями и ее аналитическое применение* [диссертация]. Минск: [б. н.]; 2002.

References

1. Mashkovskii MD. *Lekarstvennyye sredstva. Chast' I* [Medicinal products. Part I]. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.
2. Shmidt AA, Shmidt ES. *Farmakoterapevticheskiy spravochnik obezbolevayushchikh sredstv* [Pharmacotherapeutic reference book of anesthetics]. Rostov-na-Donu: [publisher unknown]; 1999. Russian.
3. Council of Europe, European Pharmacopoeia Commission, European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. *European Pharmacopoeia*. 7th ed. Strasbourg, France: Council of Europe; 2010. Co-published by the European Pharmacopoeia Commission, European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. (European treaty series; no. 50).
4. United States Pharmacopoeia National Formulary, NF 27. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention; [date unknown]. p. 2864–2865.
5. The British Pharmacopoeia Commission Secretariat of the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). *British Pharmacopoeia 2009*. MHRA; 2009.
6. Kormosh Zh, Matviychuk O. Potentiometric determination of mefenamic acid in pharmaceutical formulation by membrane sensor based on ion-pair with basic dye. *Chinese Chemical Letters*. 2013;24:315–317. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.03.001.
7. Santini AO, Pezza HR, Pezza L. Development of a potentiometric mefenamate ion sensor for the determination of mefenamic acid in pharmaceuticals and human blood serum. *Sensors and Actuators B*. 2007;128(1):117–123. DOI: 10.1016/j.snb.2007.05.039.
8. Hasanzadeh M, Shadjou N, Saghatforoush L, Dolatabadi JE. Preparations of a new electrochemical sensor based on iron (III) complexes modified carbon paste electrode for simultaneous determination of mefenamic acid and indomethacin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2012;92:91–97. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.11.026.
9. 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. *Journal of Applied Electrochemistry*. 2010;40:1537–1543. DOI: 10.1007/s10800-010-0131-9.
10. Liu L, Song J. Voltammetric determination of mefenamic acid at lanthanum hydroxide nanowires modified carbon paste electrodes. *Analytical Biochemistry*. 2006;354(1):22–27. DOI: 10.1016/j.ab.2006.04.015.
11. Rajalakshmi K, Abraham JS. Selective determination of mefenamic acid in the presence of 1000-fold excess paracetamol and caffeine using a multiwalled carbon nanotube-polymer composite electrode. *Analytical Methods*. 2015;7:3506–3511. DOI: 10.1039/C5AY00300H.
12. Madrakian T, Haghshenas E, Ahmadi M. Construction a magneto carbon paste electrode using synthesized molecularly imprinted magnetic nanospheres for selective and sensitive determination of mefenamic acid in some real samples. *Biosensors and Bioelectronics*. 2015;68:712–718. DOI: 10.1016/j.bios.2015.02.001.
13. Leshchev SM, Rakhman'ko EM. The use of dimethylformamide and its mixtures with water for effective extraction separation and purification of higher amines. *Zhurnal prikladnoi khimii*. 1990;63(1):129–132. Russian.
14. Knunyants IL, Yakobson GG. *Sintezy ftorganicheskikh soedinenii: monomery i promezhutochnye produkty* [Synthesis of organofluorine compounds: monomers and intermediates]. Moscow: Khimiya; 1997. Russian.
15. Gulevich AL. *Anionoobmennaya ekstraktsiya organicheskikh anionov* [Anion-exchange extraction of organic anions]. Minsk: [publisher unknown]; 2002. Russian.
16. Podterob AP. *Ekstraktsiya zameshchennykh benzoat-anionov vysshimi chetvertichnymi ammonievymi solyami i ee analiticheskoe primeneniye* [Extraction of substituted benzoate anions with higher quaternary ammonium salts and its analytical application] [dissertation]. Minsk: [publisher unknown]; 1997. Russian.
17. Gulevich AL. *Anionoobmennaya ekstraktsiya organicheskikh anionov vysshimi chetvertichnymi ammonievymi solyami i ee analiticheskoe primeneniye* [Anion-exchange extraction of organic anions higher quaternary ammonium salts and its analytical application] [dissertation]. Minsk: [publisher unknown]; 2002. Russian.

Статья поступила в редколлегию 04.04.2018.
Received by editorial board 04.04.2018.