

Optimización del método de cuantificación voltamperométrico de naproxeno usando un electrodo de pasta de carbono

Aguilar Lira Guadalupe Yoselin¹, Álvarez Romero Giaan Arturo¹, Rojas Hernández Alberto², Páez Hernández María Elena¹, Rodríguez Ávila José Antonio¹

¹Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Área Académica de Química.
Carretera Pachuca-Tulancingo km. 4.5, Mineral de la Reforma, Hidalgo. México, CP 42184.

²Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa, Área de Química Analítica.
Av. Michoacán y Purísima s/n Col. Vicentina, México, D.F. CP 09340.

giaan@uaeh.edu.mx

Fecha de aceptación: 17 de junio de 2015

Fecha de publicación: 23 de septiembre de 2015

RESUMEN

En el presente trabajo se describe un método sencillo para la cuantificación voltamperométrica de naproxeno. La oxidación del naproxeno se llevó a cabo en dos diferentes electrodos de pasta de carbono con y sin nanotubos de carbono (NTC), utilizando voltamperometría diferencial de pulsos para su cuantificación. Se observa un pico de oxidación a un potencial de 0.916 V y 0.940 V respectivamente contra un electrodo de referencia Ag/AgCl saturado, en un buffer de fosfatos 0.1 molL⁻¹ a pH 7. El proceso de oxidación del naproxeno está regido por la difusión en los dos diferentes electrodos de trabajo y es un proceso irreversible. Se realiza una curva de calibración para cada electrodo de trabajo donde se obtienen los parámetros analíticos donde los mejores resultan para el electrodo grafito-NTC con un coeficiente de correlación de 0.993, una sensibilidad 2.2±0.1 µA/µmolL⁻¹, un LD y LC de 0.1 y 0.33 µmolL⁻¹ respectivamente. El método propuesto es una alternativa para la cuantificación de naproxeno en muestras farmacéuticas.

Palabras clave: voltamperometría, naproxeno, difusión, pasta de carbono.

ABSTRACT

The present work describes a simple method for the voltammetric quantification of naproxen. Oxidation of naproxen was performed using two different carbon paste electrodes, with and without carbon nanotubes (CNT) using differential pulse voltammetry for quantification. A maximum anodic current was recorded at a 0.916 V and 0.940 V, referred to a saturated Ag/AgCl reference electrode, in the presence of 0.1 molL⁻¹ phosphates buffer at pH 7. Naproxen's oxidation is an irreversible diffusion-controlled process for the two different working electrodes. Calibration curves were obtained for each working electrode where the best analytical parameters are obtained using the graphite-CNT electrode with a correlation coefficient of 0.993, sensitivity of 2.2 ± 0.1 µA/µmolL⁻¹, detection and quantification limits of 0.1 and 0.33 µmolL⁻¹ respectively. The method proposed was adequate for naproxen quantification in pharmaceutical samples.

Key words: voltammetry, naproxen, diffusion, carbon paste.

INTRODUCCIÓN

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID's) son un grupo de medicamentos de estructura química diferente que tienen como efecto primario inhibir la síntesis de prostaglandinas, a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (Todd y Clissold, 1990). Estos medicamentos comparten acciones farmacológicas y efectos indeseables semejantes. Dentro de los fármacos ampliamente prescritos y reconocidos se encuentra el naproxeno (Figura 1), exhibiendo propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas (Raskin, 1999). El uso cada vez más común del naproxeno con y sin receta médica ha hecho necesario un control de calidad estricto para este fármaco, aunque en los últimos años también se le ha considerado contaminante emergente en sistemas como aguas residuales.

El naproxeno, Ácido (S)-2-(6-metoxi-2-naftil) propanoico, es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo ampliamente utilizado para el alivio del dolor, fiebre, inflamación y la rigidez provocados por afecciones como osteoartritis, artritis reumatoide y diversas lesiones (Boynton *et al.*, 1998). El naproxeno es un NSAID del grupo del ácido propiónico, con un valor de pKa de 4.2, es liposoluble, prácticamente insoluble en agua con un pH inferior a 4 y totalmente soluble en agua con un pH superior a 6 (Todd y Clissold, 1990).

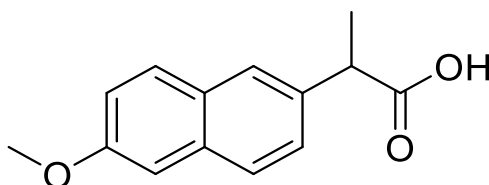


Figura 1. Estructura de naproxeno

La determinación del naproxeno se lleva a cabo normalmente en HPLC con detector UV (Wianer y Doyle, 1984; Periz *et al.*, 1998; Sadecka *et al.*, 2001) así como también lo reporta la Farmacopea Mexicana 2011 y la Farmacopea Estadounidense 2003. Se reportan otras técnicas como electroforesis capilar (Fillet *et al.*, 1998), espectrofotometría (Holzbecher *et al.*, 1979; Kanoute *et al.*, 1984), espectrofluorimetría (Damiani *et al.*, 2002; Konstantianos y Loannou, 1996) y quimioluminiscencia (Li y Lu, 2006; Campiglio, 1998). La mayoría de las técnicas mencionadas tienen varias desventajas como ser laboriosas, presentan largos tiempo de respuesta, requieren instrumentos de alto costo, la muestra requiere previa derivatización y el uso de disolventes orgánicos que no son adecuados para los análisis de rutina.

Por otra parte se encuentran las técnicas electroquímicas que han tenido mucho auge en los últimos años pues han demostrado ser eficaces para la determinación de varios compuestos en productos farmacéuticos. Muchas veces estas técnicas no implican pretratamiento de la muestra y/o no son destructivas, además de un corto tiempo de análisis comparado con las técnicas oficiales, el diseño de los electrodos de trabajo es simple, de fácil construcción y manipulación, se pueden aplicar a muestras coloreadas o turbias que podrían causar interferencia en las determinaciones con las técnicas oficiales.

Para la cuantificación del naproxeno se han encontrado pocos reportes en la literatura mediante voltamperometría diferencial de pulsos, los electrodos de trabajo que se han utilizado con esta técnica son: alambre de platino (Adhoum *et al.*, 2003), el electrodo de diamante dopado con boro (BDD) (Suryanarayanan *et al.*, 2005), carbón vítreo (Stefano *et al.*, 2012), ZnO nanopartículas /NTC (Tashkhourian y *et al.*, 2014), esto aumenta el costo del análisis además de que utilizan medios no acuosos y además se sigue el pico de oxidación del naproxeno (potenciales mayores a 1.0 V) lo podría presentar muchas interferencias por ejemplo con el muro del solvente, recientemente Aguilar y colaboradores (2014) reportan la cuantificación indirecta de naproxeno en muestras farmacéuticas utilizando como electrodo de trabajo la barra de grafito obteniendo parámetros analíticos muy competitivos con los ya reportados.

Dado lo anterior, las técnicas electroanalíticas representan una potencial alternativa para determinar al naproxeno, por lo que en este trabajo se pretende mejorar la METODOLOGÍA electroquímica del naproxeno ya reportada en la literatura. Se contempla como electrodo de trabajo al de pasta de carbono con y sin nanotubos de carbono, debido a que los NTC presentan las siguientes ventajas como mayor intensidad de pico, mayor cantidad de centros activos y amplia ventana de potencial.

Se analizará el comportamiento electroquímico del naproxeno mediante voltamperometría cíclica en los electrodos de trabajo propuestos, las mejores condiciones para la cuantificación del fármaco se obtendrán por optimización de los parámetros de la técnica a usar que es voltamperometría diferencial de pulsos. La optimización de los parámetros de la técnica se llevará a cabo mediante el método Simplex de forma que se obtenga la mayor corriente anódica y se obtengan así los mejores parámetros analíticos.

METODOLOGÍA

Construcción del electrodo de pasta de carbono

Se construyen dos diferentes pastas para el electrodo de pasta de carbono: en la primera se mezcla 1 g de polvo de grafito y 0.6 g de aceite mineral, en la segunda se mezcla 1 g de polvo de grafito con 5% de nanotubos de carbono (grafito-NTC) y 1.1 g de aceite mineral.

La pasta obtenida se coloca con una microespátula en un tubo de jeringa de 1 mL (30 mm de largo por 5mm de ancho) que contiene un émbolo que permite la compactación de la misma. La compactación se realiza colocando la jeringa sobre una superficie plana e imponiendo una presión manual sobre el émbolo hasta la eliminación total del aire. Al final, en un extremo se coloca el contacto eléctrico como se muestra en la figura 2.



Figura 2. Construcción del electrodo de pasta de carbono.

Análisis electroquímico de naproxeno con los electrodos de trabajo propuestos

Se realiza una voltamperometría cíclica (CV) para el blanco (buffer de fosfatos 0.1 molL⁻¹ a pH 7) y para el sistema naproxeno-fosfatos (1X10⁻³ molL⁻¹), iniciando en el potencial de corriente nula, en sentido anódico y ciclando en una ventana de potencial de -1300 a 1300 mV con una velocidad de barrido de 50 mV/s. Se analizan las ondas anódicas y catódicas obtenidas, también el análisis de los cambios en la intensidad de onda anódica vs la raíz cuadrada de la velocidad de barrido ya que esto dará luz sobre el mecanismo que controla el proceso oxidativo, y ayudará a elegir el potencial de oxidación para la cuantificación analítica.

Optimización de la voltamperometría diferencial de pulsos (DPV) para la cuantificación de naproxeno en el electrodo de trabajo propuesto

La cuantificación de naproxeno se lleva a cabo mediante voltamperometría diferencial de pulsos. Se realiza la optimización de los parámetros de análisis DPV: el ancho del pulso (ms), la amplitud del pulso (mV), el paso del potencial (mV) y el periodo del pulso (ms), de forma que se obtenga la mayor corriente anódica. La optimización de la DPV se realiza con ayuda del método Simplex-modificado con la ayuda del software MultiSimplex ® versión 2.1.

Caracterización analítica

Mediante el análisis de las curvas de calibración obtenidas con el sistema optimizado, se establecen los límites de detección, cuantificación y sensibilidad del método propuesto.

El efecto de interferentes en la respuesta se evalúa teniendo en cuenta algunas especies químicas importantes que normalmente se encuentran como excipientes en las muestras farmacéuticas de los NSAID's que pueden interferir en la respuesta del electrodo, como nitratos, acetatos, cloruros, benzoatos, glicina, ácido ascórbico, lactosa, glucosa, manitol y otros fármacos (NSAID's). La interferencia se representa como el porcentaje de error de la máxima intensidad de corriente del interferente respecto a la máxima intensidad de corriente del naproxeno-interferente, el estudio se realiza a diferentes concentraciones de los interferentes que van desde una concentración igual, 10, 100 y 1000 veces la concentración de naproxeno.

Se evalúa la reproducibilidad y repetibilidad del método propuesto, para la reproducibilidad se construyeron: 5 electrodos de trabajo y se evalúa la desviación estándar relativa al medir consecutivamente una misma concentración de disolución del fármaco con los diferentes electrodos. Para el caso de la repetibilidad, se realizaron 5 mediciones de una disolución del fármaco con un mismo electrodo y se obtienen las desviaciones estándar relativas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis de la cinética electroquímica de naproxeno en el electrodo de Pasta de carbono

Considerando los electrodos de pasta contruidos con solo grafito y la mezcla grafito-NTC, se realizan tres CV's con ocho ciclos a diferentes ventanas de potencial a una disolución de naproxeno en buffer de fosfatos pH 7, en la figura 3 se muestran los voltamperogramas a diferentes ventanas de potencial de trabajo. Se puede observar que en el blanco aparece un pico de reducción a un potencial cercano a -1.0 V. En la ventana de -1.3 V a 1.3 V en el primer barrido se observa el pico de oxidación correspondiente al naproxeno, y conforme se va acortando la ventana catódica no se observan ningún cambio en el perfil electroquímico, por lo cual se escoge la ventana de trabajo de -0.4 a 1.3 V para los dos diferentes electrodos de trabajo.

En la figura 3 también se puede observar una mayor intensidad de corriente (casi el doble) al usar el electrodo pasta de carbono que con el electrodo grafito-NTC.

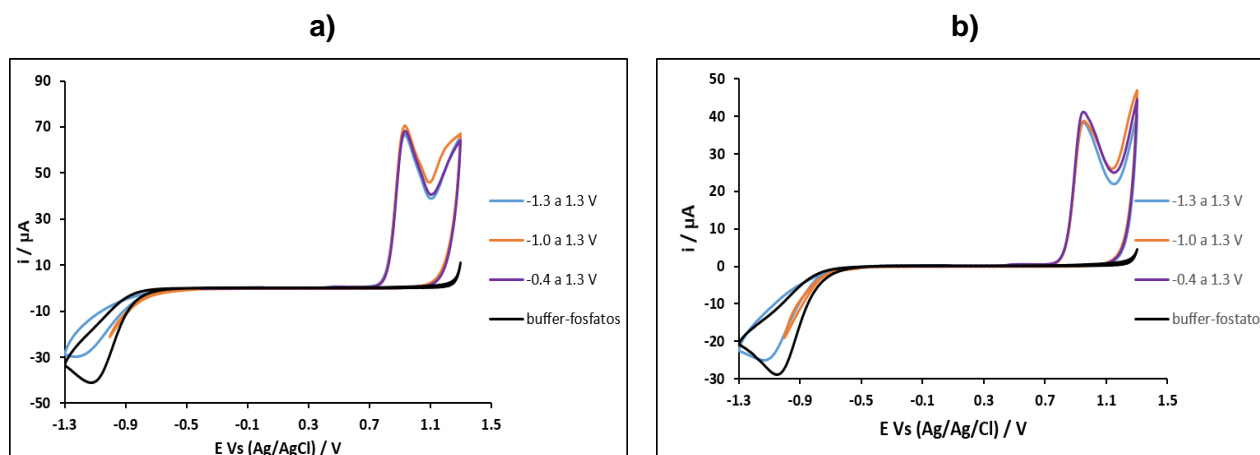


Figura 3. CV's para el naproxeno con dos diferentes mezclas de pasta de carbono como electrodo de trabajo, a) mezcla 1: polvo de grafito y aceite mineral, b) mezcla 2: polvo de grafito, NTC y aceite mineral.

Los siguientes estudios electroquímicos se realizan a la par para los dos diferentes electrodos de trabajo, tomando el pico de oxidación del naproxeno que se presenta a un potencial 0.916 V y 0.940 V para el electrodo de polvo de grafito y el de grafito-NTC respectivamente. Considerando la onda anódica correspondiente a la oxidación del naproxeno, se realiza un estudio a diferentes velocidades de barrido para los dos electrodos de trabajo propuestos. En la Figura 4 se muestra que la relación de la máxima intensidad de corriente del pico anódico con la raíz cuadrada de la velocidad de barrido del naproxeno presenta una tendencia lineal para los dos electrodos de trabajo, lo que sugiere que el proceso de oxidación está controlado por la difusión de la especie electroactiva a la superficie del electrodo.

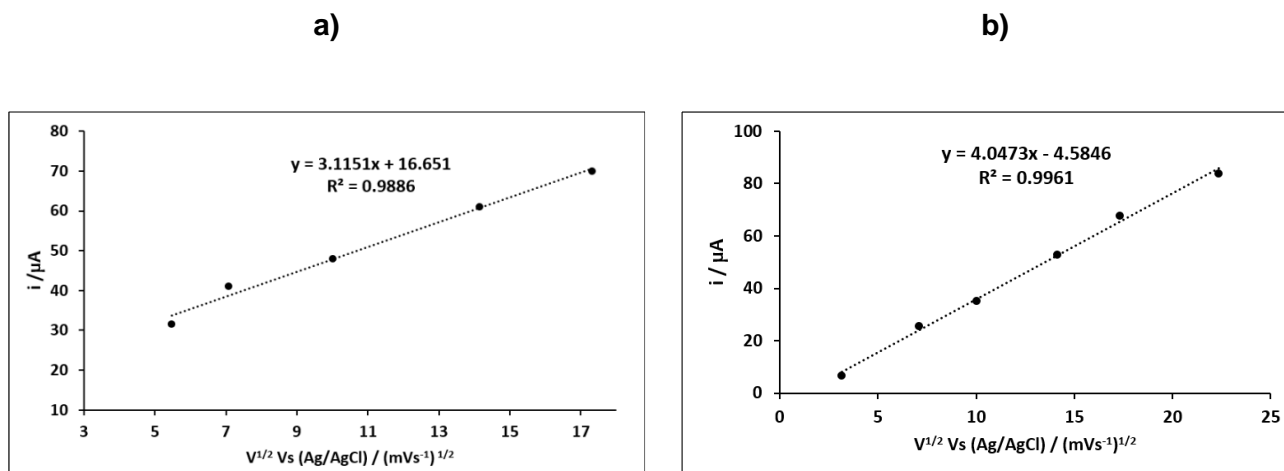


Figura 4. Ajuste lineal entre la intensidad de corriente en función de la raíz cuadrada de la velocidad de barrido, a) electrodo de pasta de carbono, b) electrodo de pasta de carbono con nanotubos de carbono (grafito-NTC).

Optimización de la voltamperometría de la diferencial de pulsos (DPV) para la cuantificación de naproxeno.

Se realiza la optimización de la corriente anódica máxima con el método simplex modificado, se realizaron 23 y 30 experimentos para el electrodo de polvo de grafito y grafito-NTC respectivamente, donde se encontraron los parámetros óptimos de la DPV que se muestran en la tabla 1, en una ventana de potencial de -0.4 a 1.3 V, a una concentración de paracetamol de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, y a 25°C .

Tabla 1. Parámetros óptimos de la PDV encontrados con el software Multi-Simplex.

Paso E (mV)	Ancho pulso (ms)	Periodo pulso (ms)	Amplitud pulso (mV)	Respuesta (μA)
20	114	11	217	217
14	83	5.4	84	162

Caracterización analítica

Límite de detección y de cuantificación

Se realizaron una serie de tres curvas de calibración (Figura 5) con los parámetros óptimos de la DPV de la tabla 1 tomando en cuenta las máximas corrientes de los picos de oxidación para el naproxeno, obteniendo los parámetros que se reportan en la tabla 2. Es interesante notar que para el electrodo grafito-NTC se obtienen dos intervalos lineales uno a concentraciones bajas y otro a concentraciones medias comparado con el electrodo de polvo de grafito que sólo contiene un intervalo lineal mayor.

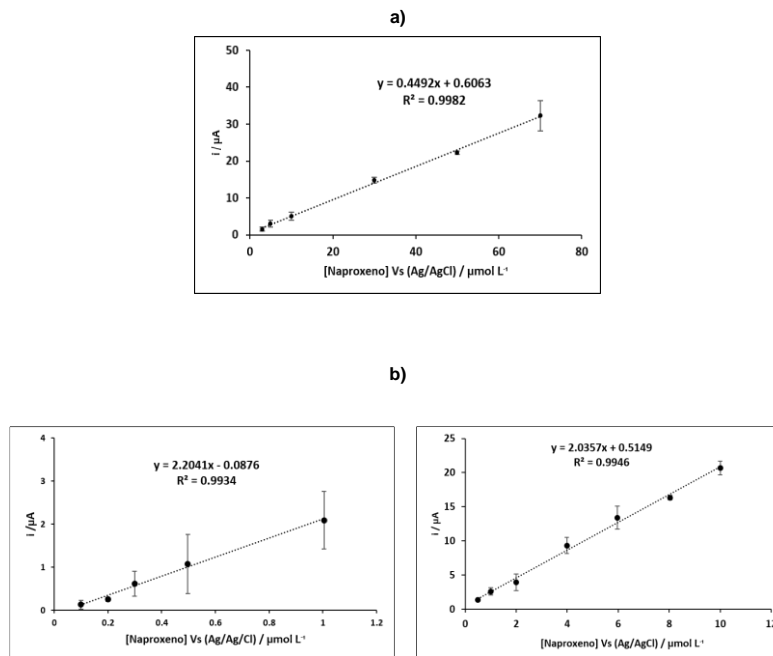


Figura 5. Curva de calibración para el naproxeno en un buffer de fosfatos 0.1 mol L^{-1} a pH 7. a) Usando el electrodo de grafito, b) Usando NTC sin activar a concentraciones bajas y altas.

Tabla 2. Parámetros analíticos para los dos electrodos propuestos.

Parámetros analíticos	Electrodo		
	Polvo de grafito	Grafito-NTC	
Sensibilidad($\mu\text{A}/\mu\text{molL}^{-1}$)	0.45±0.01	2.2±0.1	2.03±0.07
R ²	0.998	0.993	0.994
[LOD] ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	3.86	0.10	0.88
[LOQ] ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	12.87	0.33	2.94
IC ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	12.87-70	0.33-1	2.94-10

Estudio de interferentes con el electrodo propuesto

Se analiza la influencia en la respuesta del método de algunas especies químicas que podrían adsorberse en el electrodo así como otras que pueden contener los excipientes de fármacos y que podrían causar interferencia en la cuantificación del fármaco. En la tabla 3 se muestra el porcentaje de error relativo para cada interferente para los dos electrodos propuestos, de acuerdo a estos resultados, ninguna de las especies analizadas para los dos diferentes electrodos causan interferencia.

Tabla 3. Estudio de interferentes a una concentración de naproxeno de $7 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$.

Interferente	% error [Inter]= $7 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$		% error [Inter]= $7 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$		% error [Inter]= $7 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$		% error [Inter]= $7 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$	
	Polvo de grafito	Grafito – NTC	Polvo de grafito	Grafito – NTC	Polvo de grafito	Grafito - NTC	Polvo de grafito	Grafito - NTC
Cloruro	-	-	6.40	1.09	-	-	+	+
Benzoato	-	-	-	-	-	-	7.81	1.42
Paracetamol	-	-	-	-	-	-	7.30	2.20
Diclofenaco	3.04	7.22	+	+	+	+	+	+
Ácido Ascórbico	-	-	-	-	4.30	4.54	+	+
Glucosa	-	-	-	-	4.05	-	44.82	0.95
Sorbitol	-	-	-	-	6.37	-	88.84	4.76
Lactosa	-	-	-	-	5.58	-	19.73	4.70
Manitol	-	-	-	-	-	-	4.55	8.70
Sucralosa	-	-	-	-	-	-	2.06	4.55

- [-] El % de error es prácticamente cero.
- [+] El % de error es mayor al 100%.

Repetibilidad del electrodo propuesto

La repetibilidad del electrodo de pasta de carbono se evalúa como se describe en la parte experimental. Los resultados demuestran que la respuesta del electrodo de pasta de carbono que contiene polvo de grafito es repetible, se probaron dos concentraciones que se encuentran dentro del intervalo lineal: 10×10^{-6} y $35 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ obteniendo un porcentaje de desviación estándar relativa de 4.26 % y 4.43 % respectivamente.

Para el electrodo de pasta de carbono que contiene grafito-NTC se probaron dos concentraciones a $6 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ y $10 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ obteniendo un porcentaje de desviación estándar relativa de 5.19 % y 3.26 % respectivamente.

Los resultados para el naproxeno sugieren muchas ventajas para la METODOLOGÍA propuesta ya que considerando costos resultaría más económico utilizar un electrodo de pasta de carbono que otro tipo de electrodos de trabajo más elaborados y costosos como se muestra en la Tabla 4 y se obtienen parámetros analíticos muy competitivos al utilizar el electrodo de pasta de carbono (NTC) con los reportados en la literatura.

Tabla 4. Parámetros analíticos de las dos propuestas del electrodo de pasta de carbono comparados con los electrodos reportados en la literatura.

Parámetros analíticos	Electrodo de trabajo						
	Pasta de carbono (grafito-NTC)	Pasta de carbono (Polvo de grafito)	Barra de grafito (Aguilar y et al., 2014)	Pt (Adhoum y et al., 2003)	BDD (Suryanarayanan y et al., 2005)	Carbón vítreo (Stefano y et al., 2012)	ZnO nanopartículas /NTC (Tashkhourian y et al., 2014)
Sensibilidad ($\mu\text{A}/\mu\text{mol}$)	2.2±0.05	0.45±0.35	0.965	0.114	0.409	0.336	0.256
E(mV)	883	885	-300	1146	1410	950	900
[LOD] ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	0.10	3.86	2.95	1.04	0.03	0.3	0.23
[LOQ] ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	0.33	12.87	14.33	3.47	0.9	1.0	1.0

CONCLUSIONES

El perfil electroquímico del naproxeno es muy diferente entre la barra de grafito y electrodo de pasta de carbono debido a la incorporación del aglomerante en la pasta (aceite mineral). Al utilizar nanotubos de carbono en la preparación de la pasta del electrodo de trabajo se mejoran los parámetros analíticos comparando con un electrodo que sólo contiene polvo de grafito en la pasta, permitiendo tener límites de detección más bajos y obtener parámetros analíticos muy competitivos comparados con los reportados en la literatura. Esta METODOLOGÍA es aplicable a muestras farmacéuticas.

REFERENCIAS

- Adhoum, N., Monser, L., Toumi, M., Boujlel, K. (2003). Determination of naproxen in pharmaceuticals by differential pulse voltammetry at a platinum electrode. *Anal. Chim. Acta*, 495: 69 – 75.
- Aguilar, L., Álvarez, R., Rojas-Hernández, A., Páez-Hernández, E., Rodríguez-Ávila, J., Romero-Romo, M. (2014). Voltammetric analysis of naproxen in graphite electrodes and its determination in pharmaceutical samples. *Electroanalysis*, 26:1573 – 1581.
- Arancibia, J., Boldrini, A., Escandar, G. (2000). Spectrofluorimetric determination of diclofenac in the presence of alfa-cyclodextrin. *Talanta*, 52: 261–268.
- Arancibia, J., Escandar, G. (1999). Complexation study of diclofenac with beta-cyclodextrin and spectrofluorimetric determination. *Analyst*.124: 1833–1838.
- Botello, J., Pérez, C. (1995). Spectrophotometric determination of diclofenac sodium with methylene blue. *Talanta*, 42: 105–108.
- Boynton, C., Dick, C., Mayer, G. (1998) NSAIDs: An Overview, *J. Clin. Pharmacol.* 6: 512-517.

- Campiglio, A. (1998). Determination of naproxen with chemiluminescence detection, *Analyst.*, 123: 1571–1574.
- Damiani, C., Borraccetti, D., Olivier, C. (2002). Direct and simultaneous spectrofluorometric determination of naproxen and salicylate in human serum assisted by chemometric analysis, *Anal. Chim. Acta*, 471: 87–96.
- Daminai, P., Bearzotti, M., Cabezón, M. (1999). Spectrofluorometric determination of diclofenac in tablets. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 20: 587–590.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 10a edición, 2011, 1-2.
- Fillet, M. Fotsing, L. J. Bonnard, Crommen, J. (1998). Stereo selective determination of S-naproxen in tablets by capillary electrophoresis, *J. Pharm. and Biomed. Anal.*, 18: 799–805.
- Kanoute, G., Nivaud, E., Paulet, B., Boucly, P. (1984). Dosage de derives de l'acide phenylpropionique: A activite pharmacologique par titrage coulometrique, *Talanta*, 2: 144-146.
- Konstantianos, G., Ioannou, C., (1996). Second-derivative synchronous fluorescence spectroscopy for the simultaneous determination of naproxen and salicylic acid in human serum, *Analyst*. 7: 909-912.
- Li, Y., Lu, J. (2006). Flow injection chemiluminescence determination of naproxen based on KMnO_4 - Na_2SO_3 reaction in neutral aqueous medium, *Anal. Chim. Acta.*, 577: 107–110.
- M. Holzbecher, M., Ellenberger, A., Marsh, M., Boudreau, S., (1979). An ultraviolet spectrophotometric procedure for the routine determination of naproxen, *Clinical Biochem.*, (12) 2: 66-67.
- Periz, R., Martinez, Thomas, V., Carpena, J. (1998). Selective determination of naproxen in the presence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in serum and urine samples using room temperature liquid phosphorimetry, *J. Pharm. and Biomed. Anal.* 17: 719-724.
- Raskin, B. (1999). Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *Americ. J. Medic.* 106: 3S–12S.
- Stefano, J., De Lima, A., Montes, E., Richter, O., Muñoz, R. (2012). Fast determination of naproxen in pharmaceutical formulations by batch Injection Analysis with Pulsed Amperometric Detection *J. Braz. Chem. Soc.*, 23: 1834–1838.
- Suryanarayanan, V., Zhang, Y., Yoshihara, S., Shirakashi, T. (2005). Voltammetric Assay of Naproxen in pharmaceutical formulations using boron-doped diamond electrode. *Electroanalysis*, 17: 925 – 932.
- Szabó, K. Decomposition of some pharmaceuticals by Advanced Oxidation Processes. University of Szeged Doctoral School of Environmental Sciences, 2010.
- Tashkhourian, J., Hemmateenejad, B., Beigzadeh, H., Hosseini-Sarvari, M., Razmi, Z. (2014). ZnO nanoparticles and multiwalled carbon nanotubes modified carbon paste electrode for determination of naproxen using electrochemical techniques *J. of Electroanalytical Chemistry*. 714-715: 103-108.
- Todd, P., Clissold, S. (1990) Naproxen a reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states, *Drugs* 40: 91-137.
- United States Pharmacopeia National Formulary, USP 26, NF 21 Rockville, (2003). 1273.
- Wianer, W., Doyle, D. (1984). Application of high-performance liquid chromatographic chiral stationary phases to pharmaceutical analysis structural and conformational effects in the direct enantiomeric resolution of α -methylarylacetic acid antiinflammatory agents, *J. Chromatogr.*, 284: 117-124.