

تحديد النابروكسين بصورته النقية وفي بعض المستحضرات الصيدلانية بالطريقة الطيفية الضوئية اللونية باستخدام كاشف كروم أزروول S

د. مالك عقدة *

د. جهينة ديب **

محمد عبيد ***

تاريخ الإيداع 29 / 4 / 2019. قُبل للنشر في 10 / 7 / 2019

□ ملخص □

تبين من خلال هذا البحث إمكانية تحديد النابروكسين (NAP) في حالته النقية وفي مستحضراته الصيدلانية باستخدام الكاشف كروم أزروول S المستخدم لأول مرة مع النابروكسين، واعتمدت هذه الطريقة الطيفية على تشكيل معقد بنفسجي غامق اللون مع هذا الكاشف عند $\text{pH}=3.5$ ويمتلك قيمة امتصاص أعظمية عند طول موجة 545nm. لاحظ أن العلاقة بين الامتصاصية وتركيز النابروكسين علاقة طردية وخطية وتحقق قانون بير-لامبيرت ضمن مجال للتركيز تتراوح ما بين $(2.306-46.047) \mu\text{g/ml}$ وانحراف معياري نسبي مثوي $\text{RSD}\% 1.288$ ومعامل ارتباط 0.9987 $R^2=$ 0.5873 $\mu\text{g/ml}$ وبلغ معامل الامتصاص المولي $(1.15 \times 10^4 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1})$ ، وكان حد الكشف للنابروكسين $0.5873 \mu\text{g/ml}$ ؛ إذ أشارت النتائج إلى أن وجود مواد مساعدة لا يؤثر في عملية تحديد النابروكسين. تميزت نتائج الطريقة التحليلية المعتمدة بانتقائيتها وبالذقة والحساسية الجيدتين لتحديد النابروكسين في حالته النقية وفي المستحضرات الصيدلانية، وبالكلفة المنخفضة نسبيًا مقارنة مع الطرائق الدستورية المعتمدة.

الكلمات المفتاحية: النابروكسين، كروم أزروول S، تشكيل معقد، التحليل الطيفي الضوئي.

* استاذ في قسم الكيمياء التحليلية - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة تشرين - سورية

** استاذ مساعد في قسم الكيمياء التحليلية - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة تشرين - سورية

*** طالب دراسات عليا (ماجستير تحليلية) قسم الكيمياء التحليلية - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة تشرين - سورية

Determination of Naproxine in its pure form and in some Pharmaceuticals by vis-Spectrophotometry using the Chrome Azrol S

Dr: Malek Okdeh *

Dr: Juhaina Dib **

Mohammad Obeid ***

(Received 29 / 4 / 2019. Accepted 10 / 7 /2019)

□ ABSTRACT □

This study shows the possibility of determining the (NAP) in its pure state and in Pharmaceuticals using Chrome Azrol S Reagent . This spectral method was based on the formation of a colored violet complex at pH=3.5 , The complex has a maximum absorbance value at a wavelength of 545nm. The relationship between absorbance and naproxine concentrations was linear. The Beer-Lambert's law is within the range of concentrations between (2.306-46.047) µg/ml and with a Relative percentage standard deviation of 1.288 and with a correlation coefficient of $R^2=0.9987$ and a molar absorption coefficient of (1.15×10^4) L.mol⁻¹.cm⁻¹.The detection limit of naproxen was 0.5873, and the results indicated that the presence of adjuvants does not affect the determination process of naproxen.

The analytical results were characterized by a good selectivity, accuracy and sensitivity to the identification of some active substances in its pure state and pharmaceuticals, at a lower cost than the approved constitutional methods

Keywords: Naproxen, Chrom Azrol S, Complex formation, Spectrophotometry

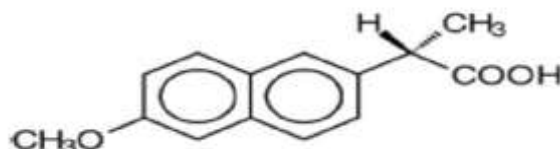
* Professor in Analytical Chemistry Department, Department of Chemistry, Faculty of Science, Tishreen University, Syria

** Associaet Professor, Department of Analytical Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, Tishreen University, Syria

*** student Analytical master Department of Analytical Chemistry - Department of Chemistry - Faculty of Science - Tishreen University - Syria

مقدمة:

يتصف النابروكسين بأنه عبارة عن مسحوق بلوري أبيض عديم الرائحة، يرمز له بالرمز (NAP) صيغته الكيميائية المجملة $C_{14}H_{14}O_3$ ووزنه الجزيئي (230.259 g/mol) تسميته النظامية هي: [(+)-(S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl) propanoic acid] النابروكسين (+)-2- (6 - ميتوكسي -2- نفتيل) حامض بروبيونيك] وله الصيغة البنوية [1] المبينة على الشكل (1).



شكل (1): الصيغة البنوية للمركب الدوائي نابروكسين

يستخدم النابروكسين كمضاد للالتهابات غير الستيرويدية (NSAID)، ويمتلك خواصًا مسكنة وخافضة للحرارة كما يستخدم في علاج الحمى، والتهاب المفاصل الروماتويدي، وعسر الطمث الأولي والنقرس، إذ يعتقد عموماً أن التأثيرات المضادة للالتهابات من النابروكسين لها علاقة بتثبيط أنزيمات الأكسدة الحلقية، ويتميز بامتصاصه السريع بعد تناوله عن طريق الفم، [4-2] تعد طريقة القياس الطيفي الضوئي اللوني أكثر الطرائق التحليلية ملاءمةً للتحليل في مجال تحاليل الأدوية، بسبب بساطتها وانخفاض تكلفتها وتوافرها في معظم مخابر مراقبة الجودة ومخابر التحاليل، لذا يهدف البحث إلى إيجاد طريقة طيفية جديدة تستخدم في المخابر الدوائية التي لا يتوفر فيها طرائق التحليل الأخرى مثل GC و HPLC بسبب كلفتها الكبيرة [5-7].

تعد الطريقة المقترحة في هذا البحث طريقة سهلة الاستخدام وسريعة وذات دقة وحساسية وأقل استهلاكاً للوقت عند تحديد النابروكسين النقي وفي المستحضرات الصيدلانية، وتم التنويه في السنوات الأخيرة إلى أن الأشخاص الذين يتناولون كميات ضئيلة من الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية لفترة طويلة قد يكونوا أكثر عرضة لخطر الإصابة بنوبة قلبية أو سكتة دماغية من الأشخاص الذين لم يتعرضوا لهذا الدواء.

قام الباحث سينتل راجان دارمانغام وآخرون بتطوير طريقة طيفية في المجال فوق البنفسجي (UV) سهلة ودقيقة لتحديد بعض المستحضرات نصف الصلبة عند طول موجة أعظمي $\lambda=331\text{ nm}$ ومجال يتراوح بين $10-60\text{ }\mu\text{g/ml}$ [8] كما قام سلوكا وآخرون بتحديد مزيج من النابروكسين و بنتابرازون بالطريقة الطيفية الضوئية عند طولي موجيتين 262 nm and 289 nm على التوالي. كان مجال قانون بيير لامبيرت يتراوح من $10.0-50.0\text{ }\mu\text{g/ml}$ للنابروكسين و $8.0-18.0\text{ }\mu\text{g/ml}$ للبنتابرازون [9]

تم أيضاً تحديد النابروكسين من قبل الباحث فريشته كيهانبيان وآخرون باستخدام كاشف برومو الفينول الأزرق في عينات قياسية من مصل الانسان بالطريقة الطيفية الضوئية عند طول موجة أعظمي 432 nm ضمن مجال يتراوح $1-110\text{ }\mu\text{g/ml}$ [10]

درس الباحث لطفي وآخرون كل من النابروكسين و ديومبراسدون ماليت (Maleate) في حالة مزيج بالطريقة الطيفية الضوئية عند طولي موجيتين $280\text{ and }294\text{ nm}$ على التوالي ضمن مجال تراوح بين $10-80\text{ }\mu\text{g/ml}$ لقانون بيير لامبرت $4-50\text{ }\mu\text{g/ml}$ على التوالي [11].

قام الباحث ببرنامجا وآخرون بتحديد النابروكسين في مصل الدم بالطريقة الطيفية الضوئية ضمن مجال يتراوح بين 4 – 200µM [12].

طورت الباحثة فاطمة الكنجي وآخرون طريقة لتحليل النابروكسين والرانتيدين تحليلاً منفرداً بوجود محلول منظم فوسفاتي عند pH=7.2 لكل منهما وطول موجة 313nm للنابروكسين في حين كان مجال الخطية للنابروكسين هو 0.2-1.25 µg/ml [13].

قام الباحث جايش وآخرون بتحديد مزيج من بيوغليتازون والنابروكسين تحديداً متزامناً بالطريقة الطيفية الضوئية عند طول موجة 218nm ، وحد كشف 4-24µg/ml وعند طول موجة الثاني 250nm وحد الكشف 4-24µg/ml [14]. قام الباحث عبد المجيد وآخرون بتحديد النابروكسين بالطريقة الطيفية الضوئية (طريقة الحقن التدفقي) عند طول موجة 608 nm باستخدام كاشف لومينول ضمن مجال يتراوح بين 0.4-2.8 µg/ml [15].

كما حدد الباحث باخوري ميتال النابروكسين بالطريقة الطيفية الضوئية عند طول موجة 332 nm. باستخدام مذبذب الالاسيتونتريل ضمن مجال يتراوح 150-645 µg/ml [16].

طبقت الباحثة نينا اليزاده الطريقة الطيفية الضوئية على النابروكسين النقي في مصل الإنسان عند طول موجة 422 nm باستخدام الكاشف بروموكريزول الأخضر وبرومو الثيمول الأزرق ضمن مجال يتراوح بين 10-105 µg/ml [17].

درست جميع العوامل المؤثرة في تشكيل المعقد (مركب دوائي - كاشف) طيفياً ، مثل تحديد نوع المحلول المنظم المناسب وقيمة pH المحلول المنظم نفسه المناسبة لتشكيل المعقد، وتحديد أفضل حجم من المحلول المنظم، والكاشف للحصول على المعقد المتشكل وزمن ثباته، كما حددت نسب ارتباط أيون المركب الدوائي مع الكاشف بطريقة التغير المستمر وطريقة النسبة الجزئية، و حدد أخيراً المجال الخطي الموافق لتحديد النابروكسين. تم تطبيق الطريقة الطيفية الضوئية اللونية من أجل تحديد المركب الفعال دوائياً النابروكسين في مستحضرات دوائية تجارية عدة وأجريت الحسابات الإحصائية الضرورية لتقدير دقة وصحة النتائج، ثم قورنت النتائج التي تم التوصل إليها مع نتائج تحليل المستحضرات ذاتها بطريقة مرجعية ولم يوجد أي فرق معنوي يذكر بين الطريقتين من ناحية الصحة والدقة العاليتين.

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث:

تكمن أهمية هذا البحث في كونه:

- 1- تطبيقي يهدف إلى إيجاد طريقة جديدة فعالة لتحديد النابروكسين بصورته النقية و في مستحضراته الصيدلانية بغية الاستخدام لاحقاً في مجال المراقبة الدوائية.
- 2- إمكانية تحديد المركب المدروس في هذا البحث عن طريق تشكيل معقد مع كاشف كروم أزروول S والمستخدم لأول مرة مع هذا المركب الدوائي .
- 3- تتصف الطريقة المقترحة بأنها ذات تكلفة منخفضة نسبياً مقارنة مع الطرائق التحليلية الأخرى.

أهداف البحث:

- يهدف هذا البحث إلى استخدام كاشف عضوي جديد وطريقة طيفية ضوئية لونية لتحديد النابروكسين، ثم استخدام كاشف كروم أزروول S في تحديد المركب الدوائي نابروكسين دون الحصول على أية إعاقة من قبل السواغات المضافة إلى المستحضرات الصيدلانية، ويمكن تلخيص الأهداف في:
- 1- الوصول إلى طريقة تحليلية تمتاز بالدقة والصحة الجيدتين والحساسية العالية عند مقارنتها مع الطرائق المرجعية.
 - 2- التقدير الكمي له بصورته النقية و في مستحضراته الصيدلانية .
 - 3- رصد الرقابة الدوائية بطريقة للتليل غير معقدة وسريعة واقتصادية وتصلح من أجل التحاليل الدوائية اليومية.
 - 4- تحديد المجال التحليلي (الخطي) الذي يتحقق فيه قانون بيبير-لامبرت والذي يمكن تطبيق الطريقة المقترحة من خلاله.

الأجهزة والأدوات والمواد الكيميائية :

استخدم في إنجاز هذا البحث الأجهزة والأدوات الآتية:

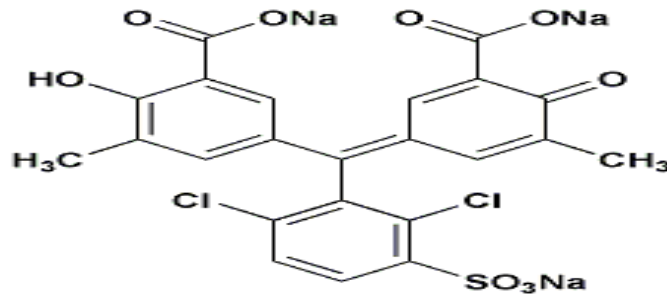
- جهاز التحليل الطيفي في المجالين المرئي وفوق البنفسجي Spectrophotometre UV-VIS نموذج sp3000 من شركة (OPTIMA) اليابان مزود ببطاوعة وحاسوب، يعمل هذا الجهاز ضمن مجال لطول الموجة ما بين 1100 – 190 nm، وخلايا من الكوارتز ذات عرض ممر للضوء فيها 1cm.
- ميزان تحليلي من شركة Sartorius الألمانية دقته ± 0.0001 mg .
- جهاز pH من شركة Sartorius نموذج PB11 مزود بمسرى زجاجي .
- خلط كهربائي مغناطيسي مع سخان من شركة Labinco البولوني نموذج L32 .
- ماصة آلية Micropiptte ألمانية الصنع من نوع Ependorf سعتها العظمى 1000 ml ويمكن التحكم بحجمها عن طريق معدلة الحجم ، بالإضافة إلى دوارق حجمية وكؤوس وأنابيب اختبار وغيرها من الأدوات المخبرية.

المواد الكيميائية:

- تصنف جميع المواد الكيميائية المستخدمة في هذا البحث بأنها من النوع التحليلي عالي النقاوة، والماء المستخدم ثنائي التقطير، وتشمل المواد المستخدمة الآتي:
- المذيبات العضوية: ميثانول من شركة Panreac .
 - الحموض والأسس: حمض كلور الماء وحمض الخل وحمض البور وحمض الفوسفور وهيدروكسيد الصوديوم من شركة MERCK .
 - المركبات اللاعضوية: خلات الصوديوم وفوسفات الصوديوم أحادية وثنائية الهيدروجين من شركة MERCK .

كاشف كروم أزروول S (CAS):

يتصف بأنه عبارة عن مسحوق بلون برتقالي، يُرمز له بالرمز (CAS) وصيغته الكيميائية المجملة $C_{23}H_{13}Cl_2Na_3O_9S$ ووزنه الجزيئي 605.29 g/mol، وصيغته المنشورة [7] موضحة في الشكل (2) حُصل عليه من شركة BDH.



شكل (2): الصيغة المنشورة للكاشف كروم أزول S (CAS)

المستحضرات الصيدلانية:

دُرست بعض المستحضرات الصيدلانية التجارية التي تحتوي على المركب الدوائي (نابروكسين) وهي:

1 نابروكس: عبارة عن مضغوطات عيار 250-500mg من المادة الدوائية النابروكسين، صناعة شركة البحري للأدوية _ دمشق _ سوريا.

2 كسينارسير: عبارة عن مضغوطات عيار 250-500mg من المادة الدوائية النابروكسين، صناعة شركة فارماسير للأدوية _ دمشق _ سوريا.

تحضير المحاليل :

1 محلول المركب الدوائي النابروكسين العياري في مذيب الميثانول :

حضر محلول بتركيز ($1 \times 10^{-3} M$) في دورق حجمي سعته 100ml، وذلك بوزن 23.0259mg من المادة الدوائية النابروكسين وإذابتها في الميثانول. يؤخذ 10ml من المحلول المحضّر في دورق عياري سعته 100 ml ويكمل الحجم بالمذيب المستخدم حتى علامة التدرج للحصول على محلول بالتركيز المطلوب ($1 \times 10^{-4} M$).

2 محلول كاشف كروم أزول S المستخدم مع النابروكسين:

حضر محلول عياري من كاشف كروم أزول بتركيز ($1 \times 10^{-3} M$) وذلك بإذابة 60.529mg في الميثانول ضمن دورق عياري سعته 100 ml، ويؤخذ 10 ml من المحلول المحضّر في دورق عياري سعته 100 ml ويكمل الحجم بالمذيب المستخدم حتى علامة التدرج للحصول على محلول بالتركيز المطلوب ($1 \times 10^{-4} M$).

3 محلول المستحضر الدوائي التجاري:

تم سحق 20 مضغوة موزونة بدقة بعد حساب الوزن الوسطي للمضغوة الواحدة، ووزنت كمية من المسحوق تحتوي على مايكافئ 5mg، وأديبت بالمذيب المستخدم، ورشحت ثم أكملت الرشاحة بالمذيب المستخدم إلى 50ml.

4 المحلول المنظم :

يحضر محلول منظم من حمض الفوسفور بإذابة حجم قدره 6.842 ml في دورق معايرة سعة 1 L ثم يؤخذ 50 ml من هذا المحلول، ويتم ضبط قيمة pH باستخدام جهاز pH متري من خلال إضافة ماءات الصوديوم 0.1 M.

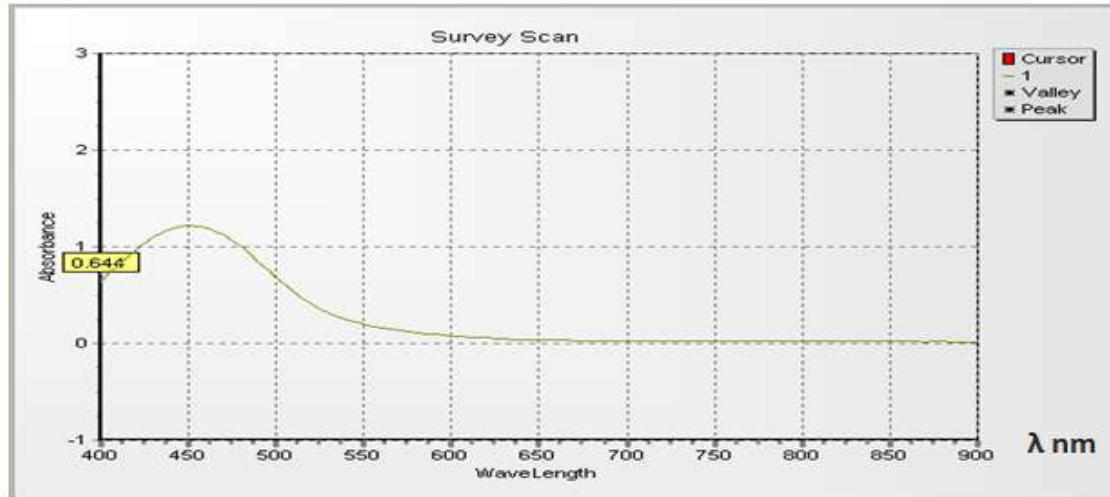
النتائج والمناقشة:

1 التحليل الطيفي الضوئي اللوني للنابروكسين:

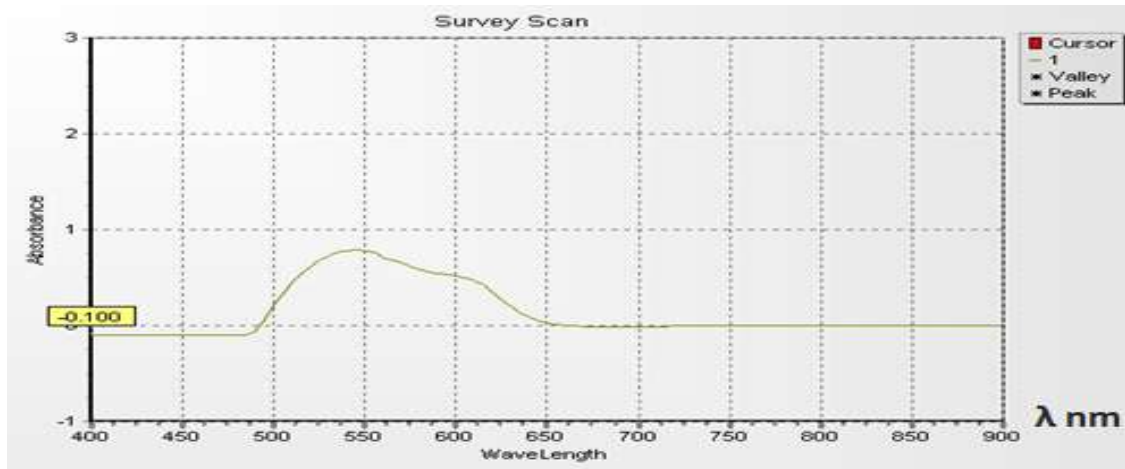
تمت دراسة تحديد النابروكسين في حالة النقية وفي المستحضرات الصيدلانية بطريقة التحليل الطيفي الضوئي اللوني نتيجة لتفاعله مع الكاشف المدروس (كروم أزول S) لتشكيل معقد ملون، وتم وفق هذه الدراسة التوصل إلى النتائج الآتية:

1-1 دراسة تشكيل معقد النابروكسين - كروم أزول S:

يتفاعل المركب الدوائي النابروكسين NAP مع كاشف كروم أزول S ويتشكل معقد بنفسجي غامق اللون نابروكسين - كروم أزول S (NAP-CAS). إذ تم تسجيل طيف الامتصاص للمحلول العياري للمعقد ضمن مجال لطول الموجة يتراوح ما بين 400 - 700 nm ، ووجد أن معقد NAP-CAS يمتلك قمة امتصاص أعظمية عند طول الموجة $\lambda_{max}=545$ nm ، مقابل محلول كاشف كروم أزول S (بلانك). يمتلك الكاشف يمتلك قمة امتصاص أعظمية عند طول الموجة 465nm كما هو موضح في الشكلين (3) و (4).



شكل (3) طيف امتصاص الكاشف CAS

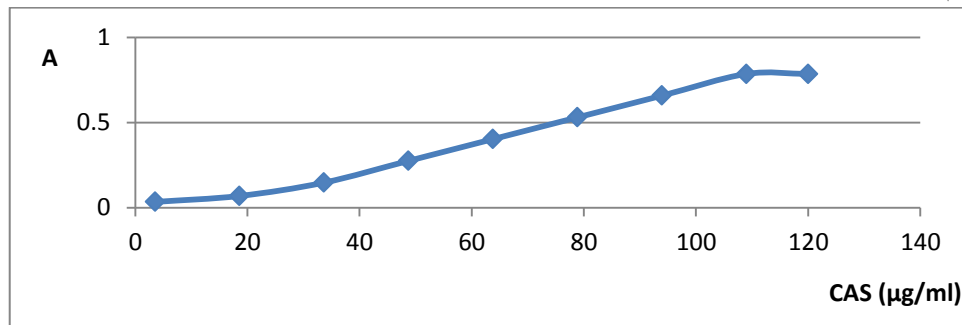


شكل (4): طيف امتصاص المعقد NAP-CAS

درست العوامل المؤثرة في تشكل المعقد (NAP-CAS) بهدف التوصل إلى أفضل الشروط الملائمة لتحديده بالطريقة الطيفية اللونية و ذلك بتغيير إحدى القرائن في كل مرة بينما تبقى القرائن الأخرى ثابتة.

1-1-1 تأثير تركيز الكاشف كروم أزروول S (CAS):

دُرِس تأثير تغيير تركيز كاشف كروم أزروول S (CAS) في إمتصاصية المعقد المتشكل، وذلك بثبات حجم و قيمة pH محلول المنظم الفوسفاتي وبوجود تركيز وحجم ثابت من المادة الدوائية النابروكسين (NAP) ضمن مجال لتركيز الكاشف تراوح ما بين $(6.05-151.32) \mu\text{g/ml}$ ؛ إذ أُخذت سلسلة عيارية باستخدام دوارق معايرة سعة 10ml يحتوي كل منها على $20.721 \mu\text{g/ml}$ من النابروكسين و 2 ml من محلول المنظم الفوسفاتي ذو قيمة $\text{pH}=3.5$ و تراكيز مختلفة متزايدة من الكاشف (CAS). قيست إمتصاصية المحاليل في درجة حرارة المختبر 25 ± 2 °C عند طول موجة الإمتصاص الأعظمية $\lambda_{\text{max}}=545\text{nm}$ ، ثم رُسمت العلاقة $A_i=f(C_i)$ بين إمتصاصية المعقد المتشكل و تركيز الكاشف كروم أزروول S (CAS).



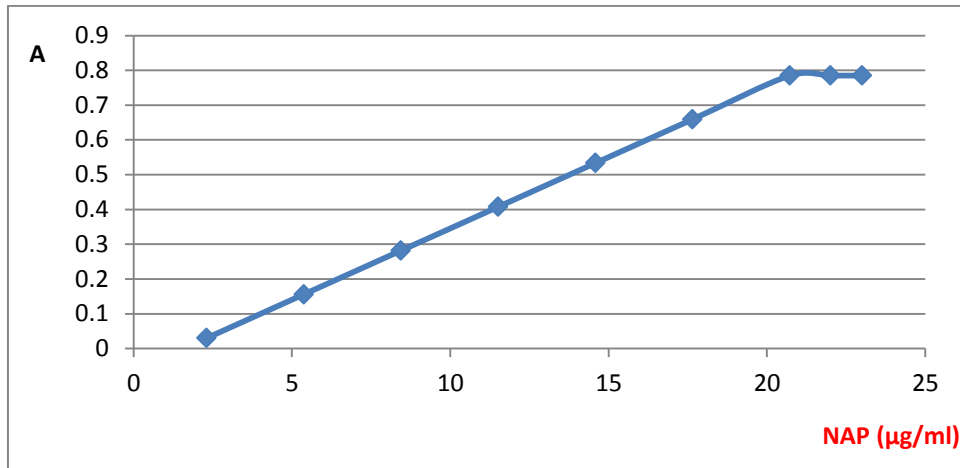
شكل (5): تأثير تركيز الكاشف في إمتصاصية المعقد NAP- CAS

من أجل تركيز ثابت من النابروكسين

يُلاحظ من الشكل (5) أن التركيز $108.95 \mu\text{g/ml}$ من الكاشف كروم أزروول S هو التركيز الأمثل لأعلى قيمة للإمتصاصية.

1-1-2 تأثير تركيز المادّة الدوائيّة (NAP):

دُرِس تأثير تغيير تركيز المادة الدوائية النابروكسين (NAP) في إمتصاصية المعقد المتشكل، وذلك بثبات حجم وقيمة pH المحلول المنظم الفوسفاتي و بوجود تركيز ثابت من كاشف كروم أزروول S (CAS) $108.95 \mu\text{g/ml}$ ضمن مجال لتركيز المادة الدوائية $(2.30-46.04) \mu\text{g/ml}$ ، حيث أُخذت سلسلة عيارية من دوارق معايرة بسعة 10ml يحتوي كل منها على تركيز ثابت من الكاشف $(108.95) \mu\text{g/ml}$ (CAS) و 2 ml من محلول المنظم الفوسفاتي ذو قيمة $\text{pH}=3.5$ ، وتراكيز مختلفة متزايدة من المادة الدوائية ثم أُكْمِل الحجم بالمذيب حتى علامة التدرج (NAP). قيست بعدئذ إمتصاصية المحاليل في درجة حرارة المختبر بـ 25 ± 2 °C عند طول موجة الإمتصاص الأعظمية 545nm ، ثم رُسمت العلاقة بين إمتصاصية المعقد المتشكل و تركيز النابروكسين $A_i=f(C_i)$.



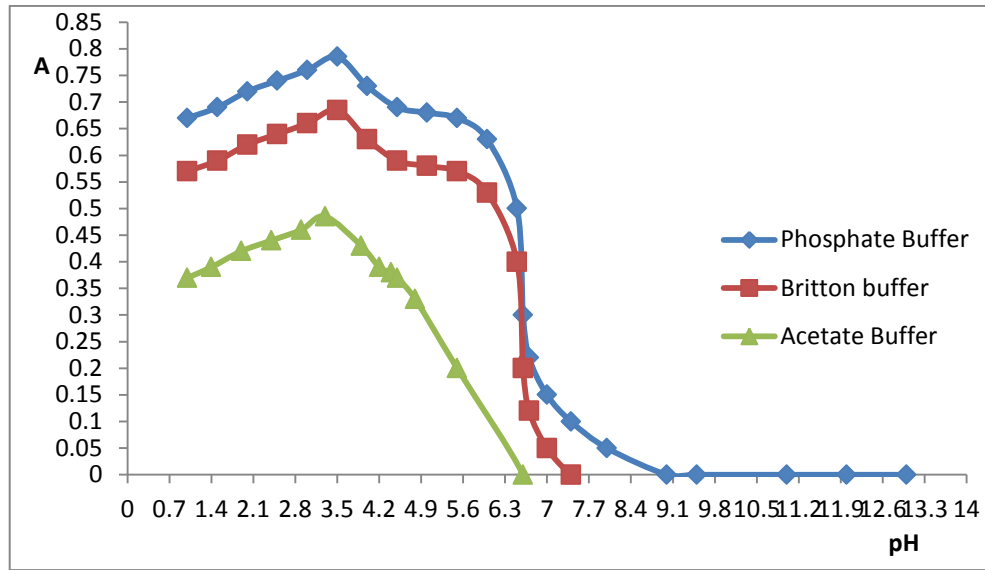
شكل (6): تأثير تركيز النابروكسين في امتصاصية المعقد NAP-CAS من أجل تركيز ثابت من الكاشف (CAS)

يُلاحظ من الشكل (6) أن تركيز 20.721 µg/ml من النابروكسين هو التركيز الأمثل لأعلى قيمة للامتصاصية.

1-1-3 تأثير طبيعة وقيمة pH المحلول المنظم:

تم تحضير سلسلة من المحاليل المنظمة (الفوسفاتي، البريتوني و الخلات) ضمن المجال (1-13) pH ورسمت طيوف الامتصاص للمعقد المتشكل (NAP-CAS) بوجود كاشف بتركيز $1.8 \times 10^{-4} M$ ، إذ لاحظ تشكل معقد بنفسجي غامق اللون يمتلك قيمة امتصاص أعظمية عند 545 nm و يرسم تغيرات الامتصاصية عند 545 nm بدلالة قيمة pH المحاليل المنظمة تبين أن القيمة المثالية هي pH=3.5 من أجل المعقد (NAP-CAS) بوجود كل من المحاليل المنظمة الثلاثة المدروسة وأن أفضل محلول منظم هو منظم الفوسفات كونه أعطى أعلى امتصاصية .

درس تأثير بعض المحاليل المنظمة (منظم بريوني ، منظم خلات ، منظم فوسفات) في تشكيل المعقد ضمن مجال pH(1-13) فوجد أن هذه المحاليل المنظمة تعطي نتائج متباينة من حيث الامتصاصية وعند تركيز ثابت للمعقد كما هو موضح في الشكل (7) :



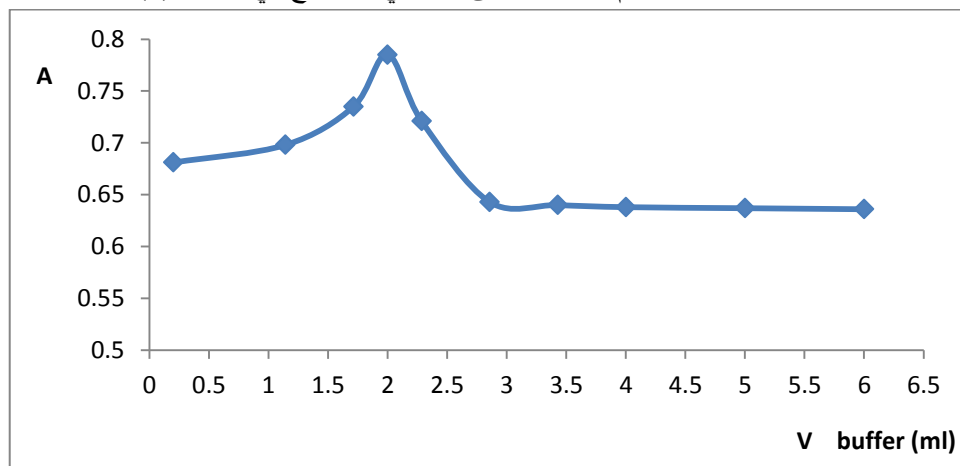
شكل (7): علاقة pH المحلول المنظم بامتصاصية المعقد NAP-CAS

من أجل تركيز ثابت من النابروكسين $20.72\mu\text{g/ml}$ باستخدام محاليل منظمة من البريتون والفوسفات والخلات

4-1-1 تأثير حجم المحلول المنظم الفوسفاتي:

دُرِس تأثير الحجم المضاف من محلول المنظم الفوسفاتي عند قيمة $\text{pH}=3.5$ لـ ضمن مجال للحجوم تتراوح بين (0.2-10) ml في امتصاصية المعقد (NAP-CAS)، حُضِرَت سلسلة محاليل عيارية في دوارق حجمية سعتها 10ml، وُضِعَ في كل منها حجم ثابت من محلول النابروكسين مقداره 0.9ml بتركيز 10^{-3}M و حجم ثابت مقداره 1.8ml من محلول الكاشف CAS بتركيز 10^{-3}M ، وحجوم متغيرة من المحلول المنظم الفوسفاتي عند قيمة $\text{pH}=3.5$ ، ثم أُكْمِلَ الحجم بالمذيب حتى علامة التدرج، فأصبح التركيز الثابت من محلول النابروكسين مقداره $0.9 \times 10^{-4}\text{M}$ و التركيز الثابت من محلول الكاشف CAS بتركيز $1.8 \times 10^{-4}\text{M}$ و قيست امتصاصية محاليل المعقد المتشكل في درجة حرارة المختبر عند طول موجة الامتصاص الأعظمية $\lambda_{\text{max}}=545\text{nm}$.

رُسمت العلاقة بين قيم الإمتصاصية للمعقد المتشكل بدلالة حجم المحلول المنظم المضاف عند طول موجة الإمتصاص الأعظمية $\lambda_{\text{max}}=545\text{nm}$ ، فتم الحصول على المنحني الموضح في الشكل (8).



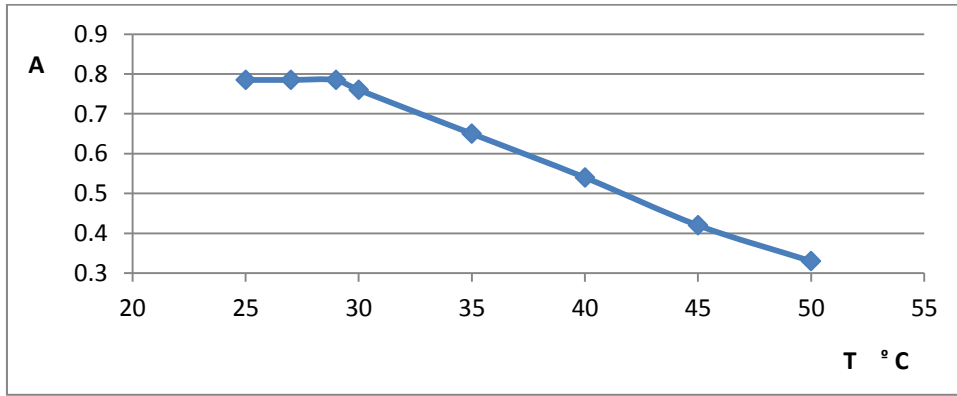
شكل (8): تأثير حجم محلول المنظم الفوسفاتي ($\text{pH}=3.5$) في امتصاصية المعقد NAP-CAS

من أجل تركيز ثابت من النابروكسين $20.72\mu\text{g/ml}$

يُبين الشكل أنه عند إضافة 2 ml من محلول المنظم تم الحصول على إمتصاصية عظمى للمعقد.

1-1-5 تأثير درجة الحرارة :

تم تحديد درجة الحرارة المثلى لتشكيل المعقد، بتحضير سلسلة محاليل عيارية بوساطة دوارق حجمية سعة كل منها 10ml ، وُضع في كل منها حجم ثابت من محلول النابروكسين مقداره 0.9ml بتركيز $10^{-3}M$ و حجم ثابت مقداره 1.8ml من محلول الكاشف CAS بتركيز $10^{-3}M$ و 2ml محلول المنظم الفوسفاتي عند قيمة $pH=3.5$ ، ثم أُكمل الحجم بالمذيب حتى علامة التدرج، فأصبح التركيز الثابت من محلول النابروكسين مقداره $0.9 \times 10^{-4}M$ و التركيز الثابت من محلول الكاشف CAS بتركيز $1.8 \times 10^{-4}M$ و سُخن كل محلول من محاليل المعقد المتشكل في حمام مائي عند درجات حرارة مختلفة. قيست امتصاصية المحاليل بعد تبريدها إلى درجة حرارة المختبر $(25 \pm 2) ^\circ C$ بالمقارنة مع محلول الشاهد (البلانك) عند طول موجة الإمتصاص الأعظمية $\lambda_{max} = 545nm$.
رُسمت العلاقة ما بين قيم الإمتصاصية (A) للمعقد المتشكل عند طول موجة الامتصاص الأعظمية 545nm بدلالة درجة الحرارة (T) مقاسة بال $^\circ C$ ، وتم الحصول على المنحني الموضح في الشكل (9).



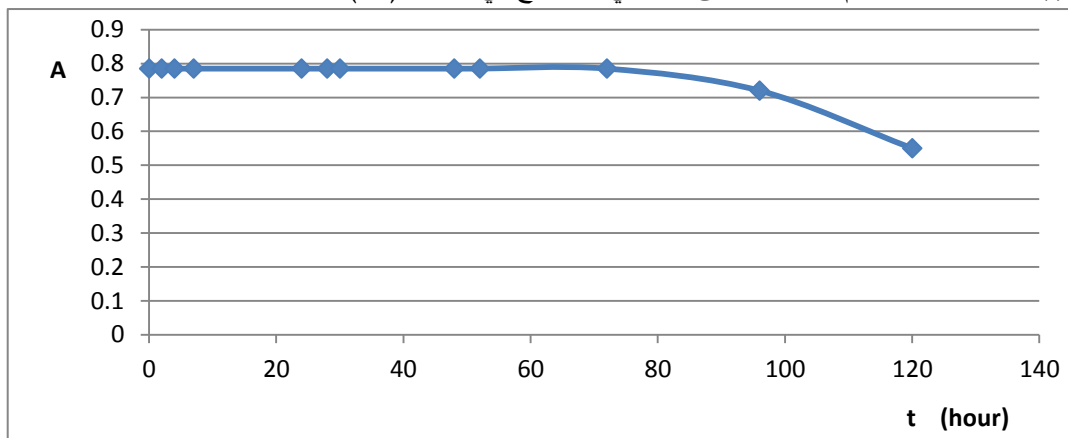
شكل (9): تأثير درجة الحرارة في امتصاصية المعقد عند $\lambda_{max}=545nm$ من أجل تركيز ثابت من النابروكسين $20.721 \mu g/ml$

يُلاحظ من الشكل (9) أن درجة حرارة المخبر $(25 \pm 2) ^\circ C$ هي درجة الحرارة المثلى للحصول على أفضل إمتصاصية و أفضل ثبات للمعقد المتشكل NAP-CAS وذلك عند طول موجة الإمتصاص الأعظمي للمعقد $\lambda_{max} = 545nm$ ولحظ أيضا أنه بعد درجة حرارة $30 ^\circ C$ يبدأ المعقد المتشكل بالتفكك وتبدأ الامتصاصية بالتناقص حتى تصل إلى أقل من 0.4 .

1-1-6 دراسة تأثير الزمن في ثباتية المعقد نابروكسين - كروم أزول S:

دُرس تأثير الزمن في ثباتية المعقد حيث أخذ دورق حجمي سعة 10ml، ونقل إليه حجم ثابت من محلول النابروكسين مقداره 0.9ml بتركيز $10^{-3}M$ و حجم ثابت مقداره 1.8ml من محلول الكاشف CAS بتركيز $10^{-3}M$ ، حجم ثابت 2ml من المحلول المنظم الفوسفاتي عند قيمة $pH=3.5$ ، ثم أُكمل الحجم بالمذيب حتى علامة التدرج، فأصبح التركيز الثابت من محلول النابروكسين مقداره $0.9 \times 10^{-4}M$ و التركيز الثابت من محلول الكاشف CAS بتركيز $10^{-3}M$ ، قيست إمتصاصية محلول المعقد المتشكل (NAP-CAS) خلال أزمنة مختلفة عند درجة حرارة المختبر $(25 \pm 2) ^\circ C$ و طول موجة الامتصاص الأعظمية $\lambda_{max} = 545nm$.

رُسمت العلاقة ما بين قيم الامتصاصية (A) للمعد المتشكل عند طول موجة الإمتصاص الأعظمية 545nm بدلالة الزمن (t) مقدرًا بالساعة ، وتم الحصول على المنحني الموضح في الشكل (10).



شكل(10): تأثير الزمن مقاساً بالساعة في ثباتية المعد NAP-CAS عند $\lambda_{max} = 545nm$ من أجل تركيز ثابت من النابروكسين

يبين الشكل (10) أن المعد المتشكل يبقى ثابتاً حتى زمن قدره 72 ساعة في درجة حرارة المختبر .

7-1-1 تأثير تسلسل الإضافات :

دُرس تأثير تسلسل إضافة المواد (الكاشف، المركب الدوائي، المحلول المنظم)، ولحظ أنه بعد اختبار جميع الإحتمالات أن الترتيب الذي يعطي أفضل امتصاصية عند طول الموجة الأعظمي 545nm وفق الشروط التجريبية المثلى هو الآتي:

- 1- محلول المادة الدوائية النابروكسين NAP .
- 2- المحلول المنظم .
- 3- محلول الكاشف كروم أزروول CAS S .
- 4- المذيب المستخدم (الميثانول).

يمكن بالاعتماد على النتائج السابقة تلخيص الشروط المثلى اللازمة لتشكيل معد نابروكسين- كروم أزروول S كما هو موضح في الجدول (1) :

الجدول (1): الشروط المثلى لتشكيل معد النابروكسين- كروم أزروول S (NAP - CAS)

الكاشف المستخدم	كروم أزروول CAS S
تركيز المادة الدوائية النابروكسين NAP	20.721 µg/ml
تركيز الكاشف CAS	108.95 µg/ml
حجم المحلول المنظم	2ml
pH	3.5
درجة الحرارة	(25±2) ° C
المذيب المستخدم	ميثانول

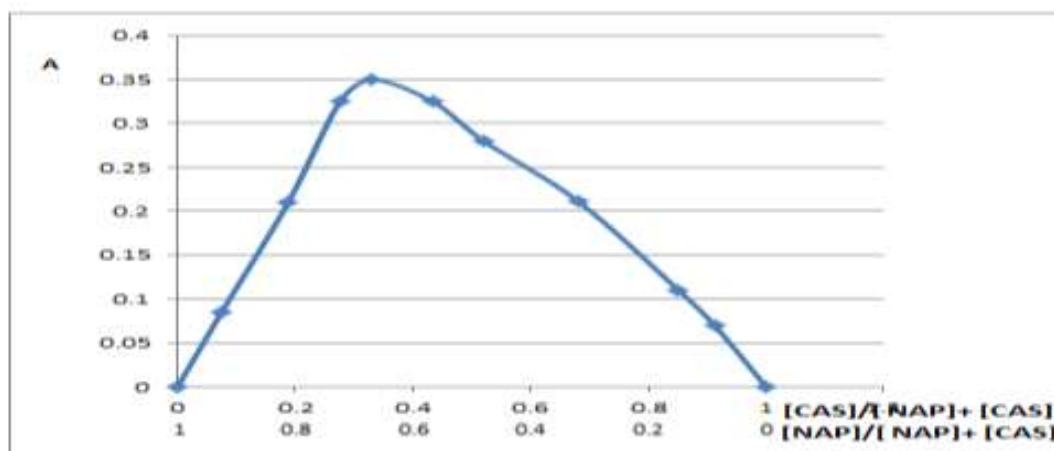
72 h	زمن ثبات المعقد في درجة حرارة الغرفة °C 25
محلول النابروكسين، المحلول المنظم، محلول كروم أزروول S، الميثانول	تسلسل الإضافات

1-1-8 تحديد نسبة الارتباط في المعقد نابروكسين- كروم أزروول S (NAP - CAS):

حُدثت نسبة الارتباط المثلى بين النابروكسين والكاشف في المعقد الملون المتشكل بإستخدام طريقة التغير المستمر وطريقة النسبة الجزئية بعد أن ثبتت الشروط المثلى المعتمدة سابقاً في تشكيل المعقد المدروس، وفيما يلي وصف لكل طريقة على حده بالتفصيل:

1-8-1-1 طريقة التغير المستمر:

تعتمد طريقة التغير المستمر على تحضير سلسلة عيارية من محاليل المعقد (NAP- CAS) وفق الشروط المثلى التي تم التوصل إليها مع تغيير تركيز النابروكسين وتركيز الكاشف، بحيث يبقى مجموع تركيزيهما في كل المحاليل ثابتاً ويساوي $300\mu\text{M}$ ($3 \times 10^{-4}\text{M}$) ثم حُدثت قيم الامتصاصية العظمى لكل محلول عند $\lambda_{\text{max}}=545\text{nm}$ ، ورسمت تغيرات الامتصاصية لمحاليل المعقدات المتشكلة بدلالة الكسر المولي $[\text{CAS}]/[\text{NAP}]+[\text{CAS}]$ أو $[\text{NAP}]/[\text{NAP}]+[\text{CAS}]$ ، حُدثت نسبة تشكل المعقد من تقاطع المستقيمين المماسين التي توافق قيمة الامتصاص الأعظمي كما هو موضح الشكل (11).



شكل(11): تحديد نسبة الارتباط لمعقد (NAP- CAS) بطريقة التغير المستمر

نستنتج من الشكل (11) أن:

$$[\text{CAS}]/[\text{NAP}]+[\text{CAS}]= 0.33 \quad (1)$$

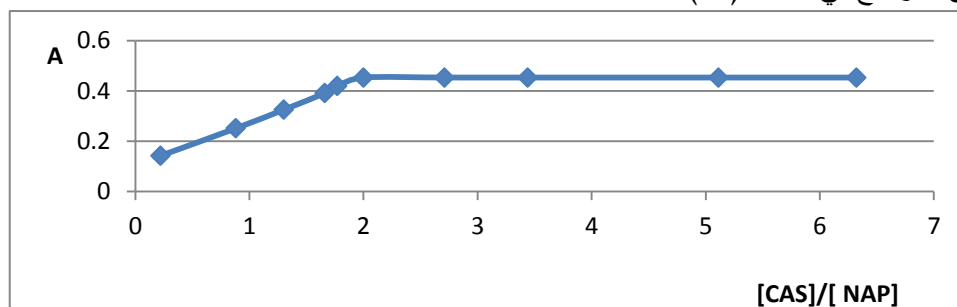
$$[\text{NAP}]/[\text{NAP}]+[\text{CAS}]= 0.66 \quad (2)$$

أي أنّ نسبة الارتباط هي (2:1) وأن صيغة المعقد من الشكل $(\text{NAP})_2\text{CAS}$.

1-8-1-1 طريقة النسبة الجزئية:

تعتمد طريقة النسب الجزئية على تحضير سلسلة عيارية من محاليل المعقد (NAP- CAS) التي يتغير فيها تركيز الكاشف ضمن مجال $10-300\mu\text{M}$ مع إبقاء تركيز النابروكسين ثابتاً في كل محلول ويساوي $20.721\mu\text{g/ml}$ ($90\mu\text{M}$)، سُجلت قيم الامتصاصية لهذه المحاليل عند طول موجة الامتصاص الأعظمية 545nm

باستخدام محلول البلانك، ثم رُسمت بيانياً علاقة بين الامتصاصية و النسب الجزيئية [CAS]/[NAP] ، وتم الحصول على المنحنى الموضح في الشكل (12).



شكل (12): تحديد نسبة الارتباط لمعقد (NAP- CAS) بطريقة النسبة الجزيئية

يُلاحظ من الشكل حدوث انكسار عند النسبة الجزيئية 2 مما يشير إلى وجود نسبة ارتباط وحيدة لمعقد (NAP- CAS) المتشكل هي (2:1) وهذا يؤكد ما تم التوصل إليه بتطبيق طريقة التغير المستمر.

9-1-1 حساب ثابت استقرار المعقد NAP- CAS المدروس :

حُساب ثابت تشكّل المعقد NAP- CAS اعتماداً على العلاقة

$$\beta = \frac{A / A_{\max}}{(I - A / A_{\max})^{n+1} \times C_L^n \times n^2}$$

n : نسبة الارتباط

تم حساب لوغاريتم ثابت تشكّل المعقد NAP- CAS اعتماداً على العلاقة :

$$p\beta = -\log \beta$$

ومعطيات طريقتي التغير المستمر والنسبة الجزيئية كما في الجدول (2).

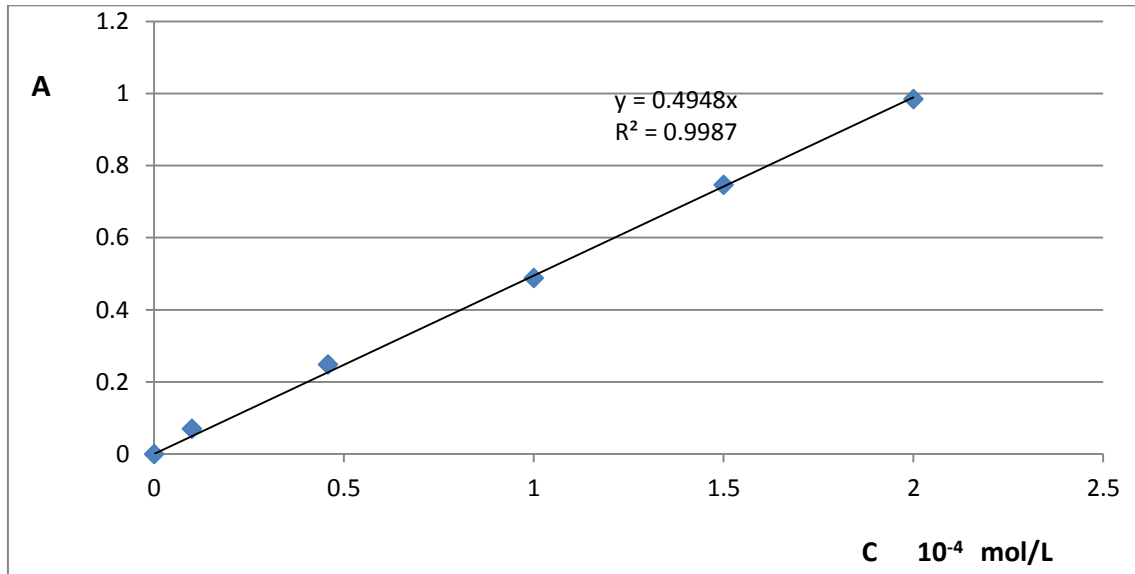
الجدول (2) لوغاريتم ثابت استقرار المعقد NAP- CAS وفق طريقة التغير المستمر والنسبة الجزيئية

الطريقة	نسبة الارتباط NAP: CAS	ثابت التشكل	لوغاريتم ثابت التشكل
التغير المستمر	1:2	0.54945×10^4	4.740
النسبة الجزيئية	1:2	0.24434×10^4	4.388

10-1-1 التحديد الكمي للمركب الدوائي نابروكسين مع الكاشف كروم أزول S:

لإجراء التحديد الكمي للنابروكسين باستخدام كاشف كروم أزول S ومن أجل إيجاد المجال الخطي لتركيز النابروكسين الذي يخضع لقانون بيير-لامبيرت وفق الشروط المثلى التي تم التوصل إليها لتشكيل المعقد، حُضرت سلسلة محاليل عيارية من المعقد تراوح تركيز النابروكسين فيها ضمن المجال $0.1-2.5 \times 10^{-4}$ mol/l بوجود تركيز ثابت من كاشف كروم S أزول (CAS) قدره 0.9×10^{-4} mol/l بعد الأخذ بالحسبان الشروط المثلى الأنفة الذكر لتشكيل المعقد. سُجلت قيم الإمتصاصية العظمى للمعقد المدروس عند طول موجة الإمتصاص الأعظمي 545nm مقابل محلول

البلائك. لُحظ وجود علاقة خطية بين الإمتصاصية وتراكيز النابروكسين المتزايدة ضمن المجال ما بين $(0.1-2) \times 10^{-4}$ mol/l، والذي يوافق $(2.302-46.047) \mu\text{g/ml}$ وبلغ معامل الإمتصاص المولاري $(1.15 \times 10^4) \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{L}$ من أجل المعقد (NAP- CAS)، و كان معامل الارتباط $R^2 = 0.9987$ ، مما يدل على خطية جيدة للمنحني المعياري المرسوم وذلك وفقاً لمعادلة المنحني $A = m C$ وبتطبيق طريقة أصغر المربعات المبرمجة حاسوبياً وفقاً لبرنامج Excel كما هو مبين في الشكل (13).



شكل (13): المنحني المعياري للمعقد النابروكسين مع الكاشف (CAS) عند $\lambda_{\text{max}} = 545 \text{ nm}$

حُسبت القيمة الوسطية لمعامل الإمتصاص المولاري ϵ للمعقدات الملونة عند طول موجة الإمتصاص الأعظمي 545 $\text{nm} = \lambda_{\text{max}}$ بالاعتماد على قانون بيير- لامبيرت، وحُسبت حساسية ساندل S وحد الكشف، كما حددت معطيات المنحني المعياري الخطي مثل معامل الارتباط بين النقاط R^2 والميل m، كما يبين الجدول (3):

جدول (3): العوامل الكمية للمعقد نابروكسين-كروم أزول S

$(2.3023-46.04) \mu\text{g/ml}$	مجال قانون بيير، $\mu\text{g/ml}$
1.15×10^4	معامل الامتصاص المولي $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1} \text{L}$
0.115	حساسية ساندل ($A=0.001$)، $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$
4.741	لوغارتم ثابت الاستقرار بالتغير المستمر
4.38	لوغارتم ثابت الاستقرار بالنسبة الجزئية
1:2	نسبة الارتباط NAP-CAS
0.5873	حد الكشف (LOD) $\mu\text{g/ml}$
3.956	حد التحديد الكمي (LOQ) $\mu\text{g/ml}$
	معادلة المنحني المعياري $A = mC + b$
0.4948	الميل (m)

0.9987	معامل الارتباط (R^2)
--------	--------------------------

تحسب حساسية ساندل SS (Sandell Sensitivity) بوحدة $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ من العلاقة التالية:

$$SS = C_{\min} \times F_w \times \ell \times 10^3$$

يحسب حد الكشف LOD (The detection limit) وهو معامل تحديد نوعي للتعبير عن حساسية الطريقة

$$\text{LOD} = 3 \times \text{SD}/m \quad \text{بوحدة } \mu\text{g}/\text{ml} \text{ من العلاقة الآتية:}$$

حسب حد التحديد الكمي LOQ (The Qualitative limit)، وهو معامل تحديد كمي بوحدة $\mu\text{g}/\text{ml}$ من العلاقة

$$\text{LOQ} = 10 \times \text{SD}/m \quad \text{الآتية:}$$

حيث: m هي الميل

تم تحديد دقة الطريقة وصحتها عبر حساب الانحراف المعياري SD و الانحراف المعياري النسبي المئوي RSD%

والخطأ القياسي ASE والاسترجاعية النسبية R% وحد الثقة CL عند مستوى الثقة 95% لتراكيز مختلفة محددة على

المنحني العياري ودوّنت النتائج في الجدول رقم (4).

جدول (4): النتائج الإحصائية التحليلية للطريقة الطيفية المقترحة لتحديد NAP باستخدام CAS من أجل $n=5$ و $p=95\%$

المرود النسبي المئوي R% (الاسترجاعية)	حد الثقة $\bar{X} \pm [t \times \text{SD}/(n)^{1/2}]$	خطأ القياس التحليلي $\text{SD}/(n)^{1/2}$	RSD%	الانحراف المعياري SD	التركيز المحدد* ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	التركيز المأخوذ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
101.20	2.330± 0.0286	0.0134	1.2884	0.0300	2.3300	2.3024
100.70	4.637± 0.0367	0.0172	0.8308	0.0385	4.6370	4.6047
100.13	6.916± 0.0251	0.0117	0.3800	0.0263	6.9163	6.9071
99.95	9.204± 0.0524	0.0246	0.5972	0.0550	9.2048	9.2094
100.12	11.525± 0.1011	0.0474	0.3894	0.1060	11.5256	11.5118
99.63	13.823± 0.0455	0.0213	0.7702	0.0477	13.8234	13.81412
99.94	16.107± 0.0455	0.0213	0.2964	0.0477	16.1073	16.1165
99.77	16.107± 0.1058	0.0496	0.6034	0.1110	16.1073	18.4189
99.86	20.693± 0.0609	0.0285	0.3087	0.0639	20.6936	20.7212
99.4	22.885± 0.2945	0.1381	1.3497	0.3089	22.8855	23.0236
99.63	25.233± 0.1963	0.0921	0.8161	0.2059	25.2339	25.326
98.52	27.218± 0.7569	0.3551	2.9170	0.7940	27.2185	27.6283
99.83	29.880± 0.108	0.0506	0.3791	0.1133	29.880	29.9307
100.14	32.279± 0.0982	0.0460	0.3190	0.1030	32.2791	32.2330
100.68	34.770± 0.3423	0.1606	1.0326	0.3591	34.7702	34.5354
99.61	36.695± 0.3043	0.1427	0.8698	0.3192	36.6950	36.8378
100.69	39.4118± 0.482	0.2261	1.2828	0.5056	39.4118	39.1401

100.23	41.5392±0.2533	0.1188	0.6397	0.2657	41.5392	41.4425
100.02	43.7540±0.1632	0.0766	0.3913	0.1712	43.7540	43.7448
100.2	46.1393±0.1963	0.0921	0.4463	0.2059	46.1393	46.0472

***متوسط خمس قراءات n=5**

يُنصَح من هذا الجدول أن النتائج تم التوصل إليها تمتاز بدقة وحساسية جيدتين، وتبين ذلك من القيمة المنخفضة للانحراف النسبي المئوي %RSD لأصغر تركيز محدد وبناتج صحيحة من خلال الاسترجاعية النسبية الجيدة. يبين الجدول (4) أن أصغر تركيز تم تحديده هو $2.33 \mu\text{g/ml}$ بانحراف معياري نسبي مئوي لا يتجاوز % (1.2884) باستخدام الكاشف كروم أزروول S؛ إذ استخدم هذا الكاشف لأول مرة في تحديد النابروكسين، وبذلك تم التوصل إلى طريقة تحليلية جيدة و سهلة وبسيطة ودقيقة مقارنة لما هو متوفر في المراجع العلمية الأخرى، وتمتاز بالقدرة على تحديد النابروكسين بصورته النقية وفي مستحضراته الصيدلانية.

2-1 التطبيق على المستحضرات الدوائية: استخدمت الدراسة المقترحة في هذا البحث لتحديد النابروكسين في

مستحضراته الصيدلانية باستخدام كاشف كروم أزروول S.

الجدول (5): تحديد كمية النابروكسين في مستحضراته الصيدلانية باستخدام كاشف كروم أزروول S من أجل n=5 و p=95%

اسم المستحضر	كمية النابروكسين mg	التركيز المأخوذ ($\mu\text{g/ml}$)	التركيز المحدد ^a ($\mu\text{g/ml}$)	الكمية المحددة ^a mg	الانحراف المعياري SD	%RSD	المردود النسبي المئوي R% (الاسترجاعية)
نابروكس	500	40	20.02	499.2	1.5479	0.1679	100.045
	500	20	9.92	498.3	4.4287	1.4952	99.2
	250	10	9.92	251	3.414	0.9608	100.1
كسينار سير	500	40	19.92	498.8	1.3464	0.1461	100.095
	500	20	9.94	498.5	4.1186	1.1471	99.4
	250	10	9.94	249.3	2.6251	0.8980	99.6

***متوسط خمس قراءات n=5**

وأشارت النتائج إلى أن تحديد النابروكسين في مستحضراته الصيدلانية لا يتأثر بوجود السواغات.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

- ❖ اقترحت هذه الدراسة كاشف كروم أزروول S المستخدم لأول مرة في تحديد النابروكسين في حالته النقية وفي مستحضراته الصيدلانية بالطريقة الطيفية الضوئية.
- ❖ تم التوصل إلى انحراف معياري نسبي مئوي لا يتعدى (2.9170%) وحد الكشف (0.5873) والاسترجاعية ما بين % (99.4-101) ومعامل الامتصاص المولي $L \cdot cm^{-1} \cdot M^{-1}$ (1.15×10^4) ونسبة الارتباط NAP-CAS (2:1)
- ❖ امتازت هذه الطريقة بأنها سهلة التطبيق وسريعة النتائج و ذات تكلفة منخفضة، كما امتازت هذه الطريقة بحساسيتها الجيدة .
- ❖ يمكن استخدامها في التحليل الروتيني للمستحضرات الصيدلانية للنابروكسين في مختبرات مراقبة الجودة.

التوصيات:

- اعتماد الطريقة المقترحة لتحديد النابروكسين في مخابر مراقبة الجودة.
- استمرار البحث العلمي لتحديد الأدوية بالطريقة الطيفية نظراً لسهولة استخدامها وتكلفتها المنخفضة.
- استخدام كواشف لاعضوية جديدة لتحديد النابروكسين.

المراجع

- 1- Tripathi K.D, Essentials of Medical Pharmacology. Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd., New Delhi, 5, . (2004) 176.
- 2- Rodrigues M.R., Lanzarini C.M., Ricci-Junior E, Preparation, in vitro characterization and in vivo release of naproxen loaded in poly-caprolactone nanoparticles. PHarm. Dev. Technol., 16, . (2009) 12-21.
- 3- Lodewijk Eric Harrington Peter J. , Twenty Years of Naproxen Technology Org. Process. Res. Dev., 1, (1997) 72-76.
- 4- Paulus D.F.H., Dromgoole S.H., Drugs for Rheumatic Disease. Churchill Livingstone, New York (1987)
- 5- Yoe, J.H.; Jones, A.L, Colorimetric Determination Of Iron With Disodium 1,2 Dihydroxybenzene -3,5 disulfonate , Journal Of Industrial And Engineering Chemistry Vol.16(3), 1944, 14-19.
- 6- JOB ,P ., Concerning Acid And Hydrobromic Acid Solution Of Hydrochloric Salt Of Cobalt, Copper And Bivalent Nickel , Ana Chem , 6, 1936, 97, -144. [Ca31:23]
- 7- Safaa M., and et.al, spectrophotometric determination of sitagliptin and metformin in their pharmaceutical formulation , international journal of comprehensive pharmacy , Egypt. ,(01) 5 , 2012 P1-4
- 8- Dharmalingam.S. R., and et.al, development and validation of uv spectrophotometric method for the estimation of naproxen in bulk and semi-solid formulation, international journal of analytical, pharmaceutical and biomedical sciences, shamala nadaraju, 2013, 49
- 9- Sloka N., Gurupadayya M.B., Kumar A. Ch., Simultaneous Spectrophotometric Determination of Naproxen and Pantoprazole in Pharmaceutical Dosage Form, Journal of Applied Chemical Research, India, Vol.17. (2011) 65-74.

- 10- Fereshteh Keyhanian, Nina Alizadeh\ and Abdollah Fallah Shojaie Spectrophotometric determination of Naproxen as ion-pair with bromophenol blue in bulk, pharmaceutical preparation and human serum samples Current Chemistry Letters 3, (2014) 15–22.
- 11- Lotfy H.M., Amer S.M, Zaazaa HE1 and Mostafa NS1 ,Spectrophotometry Methods for Quantitative Determination of Binary Mixture of Naproxen Sodium and Domperidone Maleate , Cairo, Egypt ,Austin J Anal Pharm Chem ., 2015 Vol. 2 Issue 3 .
- 12- Pîrnău A., Bogdan. M., investigation of the interaction between naproxen and human serum albumin, romanian j. biophys., bucharest, Vol. 18, No. 1, 2008.p 49–55,
- 13- Kanij Fatema , Abul Kalam Lutful Kabir Tasnuva Haque1, Md. Mesbah Uddin Talukder3, Susmita Laila2, Simultaneous Estimation of Naproxen and Ranitidine HCl by Using UV Spectrophotometer, S. J. Pharm. Sci. 1 , 2009 (1&2): 18-24
- 14- Jayesh D.B., Sharad.K., Yogesh.C. Y, Seth A. K., Gajanan .J., development of the spectrophotometric method for the simultaneous estimation of piogliazone and metformin, vol-2, issue-3, julyarpit shah.-2011,236 .
- 15- Abdul Majeed K. Ahmed , Determiation of Naproxen in PHarmaceutical preparations by spectropHotometric and flow Injection – activated chemiluminescencemethods , Journal of Kirkuk University – Scientific Studies2011, Vol 6, No2,
- 16- Pakhuri Mehta , Chandra Shekhar Sharma1, Deepak Nikam2 & M. S. Ranawat1 Development & Validation of Stability-Indicating UV Spectrophotometric Method For Estimation of Naproxen In Pharmaceutical Dosage Form Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research Issue 1, 2012 (Vol. 2) ISSN: pp.2231-2560 .
- 17- Nina.A And Fereshteh. K., simple, sensitive and selective spectrophotometric assay of naproxen in pure, pharmaceutical preparation and human serum samples, actapoloniaepharmaceutica n drug research, Vol. 72, No. 5,2015, pp. 867-875.