



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN



**ESTUDIO DE ENVEJECIMIENTO DE  
COMPRIMIDOS DE NAPROXEN EN PRESENCIA  
DE EXCIPIENTES USANDO DIFRACCION  
DE RAYOS X.**

**FALLA DE ORIGEN**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
P R E S E N T A :  
**PLACIDA GUADALUPE DAMIAN REYES**

ASESOR O.F.B. EFREN HERNANDEZ BALIAZAR  
COASESOR DE.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO NACIONAL  
AUTONOMA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el trabajo

la tesis: Estudio de envejecimiento de comprimidos de  
Naproxen en presencia de excipientes usando  
Difracción de Rayos X.

que presenta la pasante: Plácida Guadalupe Damián Reyes  
con número de cuenta: 8553927-3 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 19 de octubre de 1995

PRESIDENTE	<u>D.A.B. Juan José Díaz Esquivel</u>
VOCAL	<u>O.F.B. Guadalupe Rebollar Barrera</u>
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Efrén Hernández Baltazar</u>
1er. SUPLENTE	<u>Q.F.B. José A. Garduño Rosas</u>
2do. SUPLENTE	<u>Q.F.B. Rafael Villalobos García</u>

UAE/DEP/VAF/01

FALLA DE ORIGEN

## DEDICATORIAS

A mis padres:

Apolonio Damián Mtz. y Emelia Reyes A., con todo cariño por haberme dado la vida, amor y apoyarme en todo.

Para ti amor por todo el apoyo, entusiasmo, amor y felicidad que me has dado en cualquier momento o circunstancia de nuestra vida.

A mis dos hijos Aketzali y Cuauhtémoc, la felicidad máxima de mi vida.

A mis hermanos que les quiero mucho Rogelio, Miguel, Moises, Apolonio, Lucía, Noé y Veronica por su apoyo.

A mis sobrinos Erika, Rogelio, Miriam, Carmen, Ibet, Ivonne, Griselda, Victor Hugo y Daniel.

A mis suegros y a Edgar por su apoyo.

A Elizabeth, Berenice, Irma, Ma. Luisa y a todos mis compañeros por haber compartido nuestro tiempo.

La única manera de librarse del dolor de perder las ilusiones, es no tenerlas.

FALLA DE ORIGEN

## A G R A D E C I M I E N T O S

A la UNAM por brindarme todo para lograr esta meta.

A todos los profesores que contribuyeron a mi formación profesional., en especial a :

Q.F.B. Efrén Hernández Baltazar por su amistad, apoyo, confianza y guía para la realización de esta tesis y por ser un gran maestro.

D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez por su apoyo y un gran maestro.

Al Ing. Físico Marco A. Leyva Ramírez de la sección de Física por su amistad y valiosa cooperación en Difracción de Rayos X.

Al Q.F.B. Manuel Zacate Millán por su amistad y apoyo en Calorimetría.

Al M.C. Vicente Alonso por su amistad y apoyo en CLAR.

Por los profesores que no se olvidan por su amistad:

René Miranda, Enrique Angeles, José Proal, Guadalupe Sevilla, María Esther Revueltas, José Luis Covarrubias, Guadalupe Rebolgar, Adriana Ganem, José A. Garduño, Juan José Mendoza y Fernando Alvarez.

FALLA DE ORIGEN

## ÍNDICE GENERAL

	pág.
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	3
ÍNDICE DE TABLAS	4
ÍNDICE DE FIGURAS	6
<b>I. OBJETIVOS</b>	<b>8</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN</b>	<b>9</b>
<b>III. MARCO TEÓRICO</b>	<b>10</b>
1.0. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL NAPROXENO	10
1.1.1. PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS	10
1.1.2. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	11
1.1.3. MÉTODOS DE ANÁLISIS	11
2.0. ESTABILIDAD.	14
2.1. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN PRESENCIA DE EXCIPIENTES.	14
2.1.1. ESTUDIOS A TEMPERATURAS ELEVADAS.	15
2.1.2. TÉCNICAS DE ESTUDIO PARA ESTABILIDAD.	15
2.1.3. RESUMEN SOBRE EL PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.	16
3.0. RESUMEN DE IMPORTANCIA FARMACÉUTICA EN EL ESTADO SÓLIDO POR CLAR.	17
4.0. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO.	18
4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL CALORÍMETRO.	18
4.2. EVALUACIÓN DE LOS TERMOGRAMAS.	19
4.3. ANÁLISIS TÉRMICO Y ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD.	19
5.0. DIFRACCIÓN DE RAYOS X.	21
5.1. ASPECTOS GENERALES:	21
5.1.1. CRISTALES.	21
5.1.2. TÉCNICAS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X.	24
5.1.3. ÍNDICES DE MILLER.	24
5.1.4. LEY DE BRAGG.	25

	pág.
<b>IV. PARTE EXPERIMENTAL.</b>	<b>27</b>
1.0. MATERIAL.	29
2.0. REACTIVOS.	29
3.0. EQUIPO.	29
4.0. MÉTODOS DE EVALUACIÓN.	30
4.1. CROMATOGRAFIA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN.	30
4.2. CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO.	30
4.3. DIFRACCION DE RAYOS X POR EL METODO DE POLVOS.	30
<b>V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.</b>	<b>32</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.</b>	<b>66</b>
<b>VII. ANEXOS.</b>	<b>67</b>
1.0. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTEARATO DE MAGNESIO.	67
2.0. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL AVICEL® PH101.	70
<b>VIII. BIBLIOGRAFIA.</b>	<b>71</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

DRX. DIFRACCIÓN DE RAYOS X.

CLAR. CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN

DSC. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

NAPATA. COMPRIMIDOS DE LA MEZCLA NAPROXENO-AVICEL® PH101 A 24°C.

NAPA40. COMPRIMIDOS DE LA MEZCLA NAPROXENO-AVICEL® PH101 A 40°C.

NAPA60. COMPRIMIDOS DE LA MEZCLA NAPROXENO-AVICEL® PH101 A 60°C.

NAMGTA. COMPRIMIDOS DE LA MEZCLA NAPROXENO-ESTEARATO DE MAGNESIO A 24°C.

NAMG40. COMPRIMIDOS DE LA MEZCLA NAPROXENO-ESTEARATO DE MAGNESIO A 40°C.

NAMG60. COMPRIMIDOS DE LA MEZCLA NAPROXENO-ESTEARATO DE MAGNESIO A 60°C.

t<sub>0</sub>. TIEMPO AL INICIAR EL EXPERIMENTO.

t<sub>f</sub>. TIEMPO FINAL (18 semanas)

## ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
TABLA I. Ejemplos en donde se aplica DSC para detectar cambios en diversos compuestos.	19
TABLA II. Resumen de información farmacéutica importante	20
TABLA III. Sistemas cristalinos.	21
TABLA IV. Algunos usos de Difracción de Rayos X por el método de polvos.	24
TABLA V. Determinación de pureza, de el Naproxeno que se utilizó en los comprimidos.	32
TABLA VI. Determinación del porcentaje de Naproxeno en la mezcla comprimida Naproxeno-avicel®PH101	32
TABLA VII. Determinación del porcentaje de Naproxeno en la mezcla comprimida Naproxeno-estearato de magnesio.	32
TABLA VIII. Determinación de entalpías del Naproxeno a las diferentes temperaturas.	34
TABLA IX. Determinación de entalpías, puntos de fusión y picos máximos de la mezcla comprimida Naproxeno-avicel® PH101.	34
TABLA X. Determinación de entalpías, puntos de fusión y picos máximos de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio.	40
TABLA XI. Medidas de dispersión de datos de los ángulos 2θ del patrón de Naproxeno y de comprimidos de Naproxeno.	45
TABLA XII. Relación del promedio de intensidades relativas vs tiempo de la mezcla Naproxeno-avicel® PH101 a 24°C.	51
TABLA XIII. Valores en ln del promedio de intensidades relativas de la mezcla Naproxeno-avicel®PH101 a 24°C.	52
TABLA XIV. Relación del promedio de intensidades relativas de la mezcla comprimida Naproxeno-avicel®PH101 a 40°C.	53
TABLA XV. Valores en ln del promedio de intensidades relativas de la mezcla comprimida Naproxeno-avicel®PH101 a 40°C.	54
TABLA XVI. Relación del promedio de intensidades relativas de la mezcla comprimida Naproxeno-avicel®PH101 a 60°C.	55
TABLA XVII. Valores en ln del promedio de intensidades de la mezcla comprimida Naproxeno-avicel®PH101 a 60°C.	56
TABLA XVIII. Relación del promedio de intensidades relativas de la mezcla comprimida Naproxeno-estearato de magnesio a 24°C.	60
TABLA XIX. Valores en ln del promedio de intensidades relativas de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio a 24°C.	61
TABLA XX. Relación del promedio de intensidades relativas de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio a 40°C.	62

	Pág.
TABLA XXI. Valores en ln del promedio de intensidades relativas de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio a 40 <sup>o</sup> C.	63
TABLA XXII. Relación del promedio de intensidades relativas de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio a 60 <sup>o</sup> C.	64
TABLA XXIII. Relación en ln del promedio de intensidades relativas de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio a 60 <sup>o</sup> C.	65

## ÍNDICE DE FIGURAS

	pág.
FIGURA 1. Estructura del Naproxeno.	10
FIGURA 2. Termograma del Naproxeno por DSC.	11
FIGURA 3. Termogramas del Naproxeno, estearato de magnesio y la mezcla 1:1 de Naproxeno-estearato de magnesio.	12
FIGURA 4. Patrón de difracción del Naproxeno.	13
FIGURA 5. Esquema de un termograma.	18
FIGURA 6. Tipos de hábitos cristalinos.	22
FIGURA 7. Cristales ortorrómbicos que muestran el mismo hábito pero con diferente combinación de forma.	23
FIGURA 8. Cristales ortorrómbicos, con la misma combinación de forma pero diferente hábito.	23
FIGURA 9. Esquema de difracción de rayos X.	25
FIGURA 10. Cromatograma del patrón de Naproxeno puro.	33
FIGURA 11. Cromatograma del Naproxeno utilizado.	33
FIGURA 12. Cromatograma de la mezcla Naproxeno-avicel®PH101.	33
FIGURA 13. Cromatograma de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio.	33
FIGURA 14. Termograma del Naproxeno.	35
FIGURA 15. Termogramas del Naproxeno, avicel® PH101 y de la mezcla 1:1 Naproxeno-avicel® PH101 a to.	36
FIGURA 16. Termogramas de la mezcla comprimida Naproxeno-avicel®PH101 al inicio del experimento (to) y después de 18 semanas a 24°C.	37
FIGURA 17. Termogramas de la mezcla Naproxeno-avicel® PH101 al inicio del experimento y después de 18 semanas a 40°C.	37
FIGURA 18. Termogramas de la mezcla Naproxeno-avicel® PH101 al inicio del experimento y después de 18 semanas a 60°C.	38
FIGURA 19. Relación de entalpías vs tiempo de la mezcla de comprimidos Naproxeno-avicel®PH101.	39
FIGURA 20. Termogramas del Naproxeno, estearato de magnesio y de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio a (to).	41
FIGURA 21. Termogramas de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio al inicio del experimento y después de 18 semanas a 24°C.	41
FIGURA 22. Termogramas de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio al inicio del experimento y después de 18 semanas a 40°C.	42
FIGURA 23. Termogramas de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio al inicio del experimento y después de 18 semanas a 60°C.	42
FIGURA 24. Relación de entalpías vs tiempo de la mezcla de comprimidos Naproxeno-estearato de magnesio.	44

	pág.
FIGURA 25. Medidas de dispersión de datos 2 theta.	46
FIGURA 26. Difractogramas del patrón de Naproxeno y Naproxeno.	46
FIGURA 27. Difractograma del avicel® PH101.	47
FIGURA 28. Difractograma del estearato de magnesio.	48
FIGURA 29. Difractograma de la mezcla Naproxeno-avicel®PH101 a (to) a 60°C.	49
FIGURA 30. Difractograma de la mezcla Naproxeno-avicel®PH101, después de 18 semanas a 60°C.	50
FIGURA 31. Intensidad vs tiempo de la mezcla Naproxeno-avicel®PH101 a 24°C.	51
FIGURA 32. ln de intensidades vs tiempo de la mezcla Naproxeno-avicel®PH101 a 24°C.	52
FIGURA 33. Intensidad vs tiempo de la mezcla Naproxeno-avicel®PH101 a 40°C.	53
FIGURA 34. ln de intensidades vs tiempo de la mezcla Naproxeno-avicel® PH101 a 40°C.	54
FIGURA 35. Intensidades vs tiempo de la mezcla Naproxeno-avicel® PH101a 60°C.	55
FIGURA 36. ln de intensidades vs tiempo de la mezcla Naproxeno-avicel®PH101 a 60°C.	56
FIGURA 37. Difractograma de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio a (to) a 60°C.	58
FIGURA 38. Difractograma de la muestra Naproxeno-estearato de magnesio después de 18 semanas a 60°C.	58
FIGURA 39. Intensidades vs tiempo de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio a 24°C.	60
FIGURA 40. ln de intensidades vs tiempo de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio a 24°C.	61
FIGURA 41. Intensidades vs tiempo de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio a 40°C.	62
FIGURA 42. ln de intensidades vs tiempo de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio a 40°C.	63
FIGURA 43. Intensidades vs tiempo de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio a 60°C.	64
FIGURA 44. ln de intensidades vs tiempo de la mezcla Naproxeno-estearato de magnesio a 60°C.	65
FIGURA 45. Endotermas del estearato de magnesio por DSC.	68
FIGURA 46. Difractogramas del estearato de magnesio amorfo y estearato de magnesio químicamente puro.	69

## **OBJETIVO GENERAL**

EVALUAR EL ENVEJECIMIENTO DEL NAPROXENO EN PRESENCIA DE EXCIPIENTES POR CROMATOGRAFIA LIQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN, CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO Y DIFRACCION DE RAYOS X POR EL METODO DE POLVOS.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

EVALUAR EL ENVEJECIMIENTO DE TABLETAS DE NAPROXENO-AVICEL® PH101 EN FUNCION DE LA TEMPERATURA POR DIFRACCION DE RAYOS X, DURANTE 18 SEMANAS.

USAR CLAR Y DSC COMO TECNICAS COMPLEMENTARIAS AL ESTUDIO DEL ENVEJECIMIENTO DE TABLETAS DE LA MEZCLA NAPROXENO-AVICEL® PH101.

EVALUAR EL ENVEJECIMIENTO DE TABLETAS DE NAPROXENO-ESTEARATO DE MAGNESIO EN FUNCION DE LA TEMPERATURA POR DIFRACCION DE RAYOS X, DURANTE 18 SEMANAS.

USAR CLAR Y DSC COMO TECNICAS COMPLEMENTARIAS AL ESTUDIO DEL ENVEJECIMIENTO DE TABLETAS DE LA MEZCLA NAPROXENO-ESTEARATO DE MAGNESIO.

## INTRODUCCION

Antes de 1950 sólo se hacían métodos y procedimientos cualitativos o semicuantitativos en estudios de estabilidad y preformulación. En la actualidad han sido sustituidos por estudios rigurosos y planeados científicamente, en la que se usan ensayos confiables, coherentes y específicos que indican la estabilidad (1)

El estudio de estabilidad en tabletas, que es una forma de dosificación sólida, el principio activo está íntimamente en contacto con uno o más excipientes que pueden llegar a afectar la estabilidad del principio activo. Así pues los estudios sobre interacción entre fármaco y excipientes en el estado sólido son obligatorios (2).

El estudio de estabilidad es diseñado para identificar los factores que influyen en la degradación del fármaco. Los factores más comunes que causan reacción en el estado sólido son: calor, luz, oxígeno y humedad.

El calor y la humedad causan que los materiales sean propensos a reaccionar con el oxígeno más rápidamente; la presencia de humedad puede favorecer que una sustancia sea más lábil al calor. En general la reacción en el estado sólido, es lenta y es usual el uso de condiciones extremas en la investigación de estabilidad.

La vía de degradación observada a temperaturas elevadas, puede no ser la misma a bajas temperaturas. A pesar de esto los estudios de estabilidad acelerada son extremadamente útiles para proveer un pronóstico de estabilidad fácil y rápido (3).

Este estudio fue diseñado para determinar la compatibilidad del Naproxeno (que es un fármaco con función antiinflamatoria, no esteroide), con dos excipientes comúnmente usados en tabletas, los cuales son Estearato de Magnesio y Celulosa Microcristalina (Avicel® PH101). Se hicieron comprimidos de un gramo en mezclas 1:1 de Naproxeno con cada uno de los excipientes y se llevó el estudio a tres diferentes temperaturas (24, 40 y 60°C) por un periodo de tiempo de 18 semanas, los cambios fueron analizados por Difracción de Rayos X por el método de polvos y por dos técnicas más DSC Y CLAR.

Botha (2) realizó un estudio de compatibilidad del Naproxeno con diferentes excipientes, entre ellos figuran el Avicel® PH101 y Estearato de Magnesio, mezclas 1:1 sólo por DSC. En la que concluyó que el Avicel no presenta ninguna interacción con el Naproxeno; en cambio con el Estearato de Magnesio sí existe interacción.

## 1.0.- MARCO TEÓRICO.

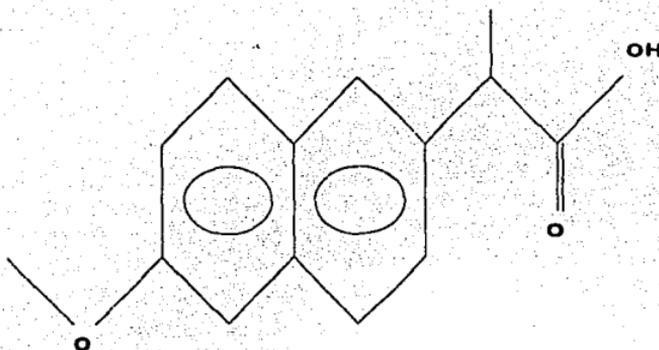
### 1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL NAPROXENO.

El Naproxeno es un derivado del ácido propiónico, reduce la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa, es ampliamente usado por su actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Fue desarrollado por Syntex (4, 6).

#### 1.1.1. Propiedades fisicoquímicas.

Fórmula:  $C_{14}H_{14}O_3$   
6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalen ácido acético  
(+)-2-(6-metoxi-2-naftil) ácido propiónico.

Estructura:



**FIG.1. NAPROXENO**

Se presenta en forma de un polvo cristalino, de color blanco, sin olor. Su peso molecular es de 230.63; p.f. 156°C; rotación específica  $[\alpha]_D^{25}$  +63.0 a +68.50; solubilidad prácticamente insoluble en agua, soluble 1 en 25 partes de etanol; 1 en 20 partes de metanol; 1 en 15 partes de cloroformo y 1 en 40 partes de éter; constante de disociación ácida 4.2 a 25°C.

El espectro ultravioleta exhibe bandas de máxima absorción a 262, 272, 315 y 328 nm. en solución ácida (5.7.8). Los enantiómeros del ácido arilpropiónico con configuración S, es

significativamente más activo que el enantiómero R. El Naproxeno es usado solo en la forma S (9).

### 1.1.2. Propiedades Farmacológicas.

Tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas notables. Inhibe la síntesis de prostaglandinas  $E_2$ , como otros agentes antiinflamatorios no esteroides.

En el hombre el Naproxeno se absorbe totalmente en el tracto gastrointestinal, después de la administración oral. Los niveles plasmáticos máximos se observan dentro de las primeras 2 a 4 horas, después de cada dosis y estabilizan después de 4 a 5 dosis. El Naproxeno tiene una vida media biológica de aproximadamente 13 a 14 horas.

A niveles terapéuticos, más del 99 % del Naproxeno en la sangre se encuentra unido a la albúmina sérica.

Aproximadamente el 95% de una dosis de Naproxeno se excreta en la orina, como Naproxeno inalterado y un 5% como 6-o-desmetilnaproxeno. La velocidad de excreción coincide cercanamente con la velocidad de desaparición del fármaco en plasma. Esta indicado en artritis reumatoide y osteoartritis, bursitis, mialgias lumbago, esguinces, maniobras ortopédicas, operaciones dentales y dismenorrea (4,5,6)

### 1.1.3. Métodos de análisis.

Existen diferentes métodos de análisis para el Naproxeno, entre ellos se encuentran: Cromatografía de Líquidos; análisis Espectrofotométricos; análisis Calorimétricos (DTA y DSC) ver (fig. 2) son termogramas obtenidos por DSC del Naproxeno. Muestran un pico de fusión endotérmico a  $156^{\circ}\text{C}$ .

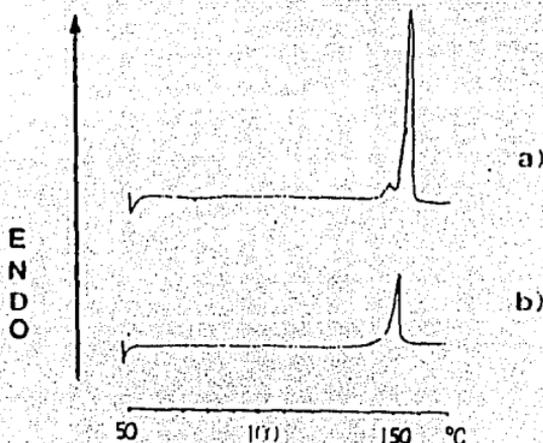


Fig.2. Termogramas por DSC del Naproxeno, a) fármaco puro y b) Naproxeno tratado por el método secado por aspersión (34).

Peswani (35), considera al Naproxeno, un fármaco estable en solución a temperaturas elevadas de 60, 75 y 90°C, en un tiempo de 18 semanas.

Botha (2), el Naproxeno es compatible con el Avicel® PH101, en cambio con el Estearato de Magnesio es incompatible, ver (fig.3), son los termogramas del (1) Naproxeno; (2) Estearato de Magnesio y (3) de la mezcla 1:1 de Naproxeno-Estearato de Magnesio. El termograma 2, muestra una amplia endoterma de fusión de 110-118°C; el termograma 3, muestra una endoterma que inicia a los 81°C, y dos pequeñas endotermas más que inician a los 85 y 140°C respectivamente.

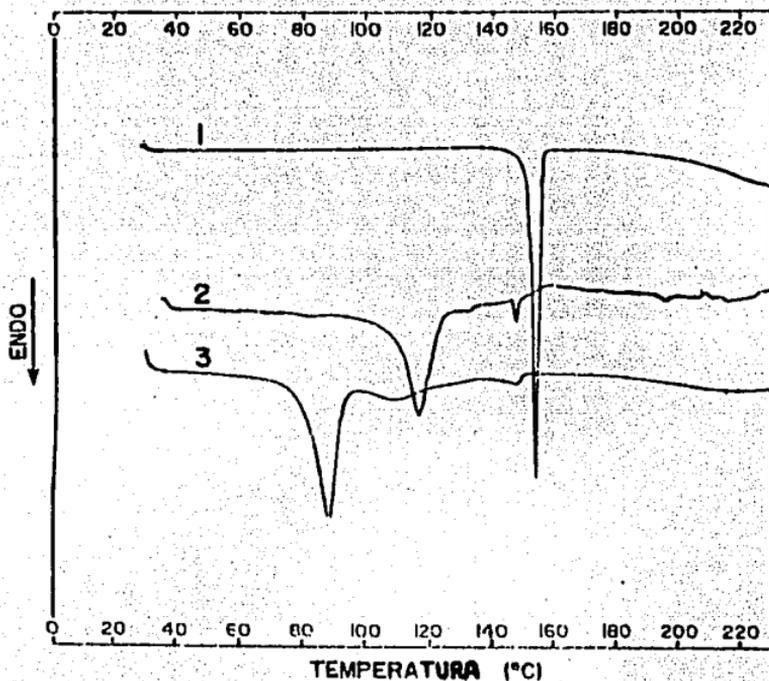


Fig. 3. Termogramas por DSC del (1) Naproxeno; (2) Estearato de Magnesio y (3) mezcla 1:1 Naproxeno-Estearato de Magnesio.

Otro método por Difracción de Rayos X, ver (fig.4), los difractogramas muestran estructuras cristalinas bien definidas del Naproxeno (2,5,9,33,34).

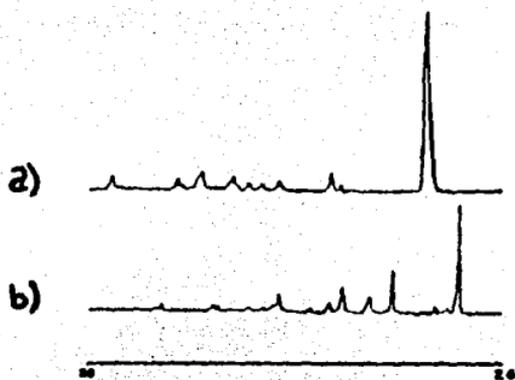


Fig.4. Muestra los patrones de difracción del Naproxeno a) Naproxeno puro y b) Naproxeno tratado por el método de secado por aspersión (33).

## **2.0. ESTABILIDAD.**

La estabilidad de un fármaco, se puede definir como el tiempo transcurrido desde su fabricación y posterior puesta en una forma de dosificación hasta que su actividad química o biológica no descienda por debajo de un nivel de potencia determinado de antemano y sus características físicas no se hayan modificado de manera apreciable, ni nociva (1).

Los estudios de estabilidad son diseñados para identificar los factores que influyen en la degradación del principio activo. Dentro del diseño de una forma de dosificación farmacéutica, es necesario conocer la estabilidad del fármaco, tanto física como químicamente.

Así la inestabilidad del fármaco, dentro de una formulación farmacéutica puede ser detectada en algún momento por cambios en la apariencia física (color, olor, sabor o textura de la formulación), en otros casos los cambios químicos pueden ocurrir y no ser evidentes, solo pueden ser conocidos a través de un análisis químico (13,14).

En una forma de dosificación sólida, podemos estudiar la estabilidad bajo tres categorías:

- 1.-Estabilidad en el estado sólido del fármaco.
- 2.-Estudios de compatibilidad (estabilidad en presencia de excipientes).
- 3.-Estabilidad en fase solución (incluyendo estabilidad en fluidos gastrointestinales y solventes).

### **2.1. Estudios de estabilidad en presencia de excipientes.**

En una tableta que es una forma de dosificación sólida, el principio activo está íntimamente en contacto, con uno o más excipientes, que pueden llegar a afectar la estabilidad del fármaco. Las mezclas binarias principio activo con cada uno de los excipientes, en la formulación son examinadas. Para maximizar la posible interacción se utilizan mezclas en una relación 1:1 de fármaco-excipiente propuesta por Akers (1975), para estudios clásicos de compatibilidad (2,3,15).

Los factores más comunes que causan reacción en el estado sólido son: calor, luz, oxígeno y humedad.

Los mecanismos de reacción en el estado sólido son complejos, en general la reacción en el estado sólido, es lenta y es usual el uso de condiciones extremas (temperatura, luz, humedad), en la investigación de estabilidad acelerada (3,14).

### **2.1.1.- Estudio a temperaturas elevadas.**

Las temperaturas más comúnmente usadas son 40, 50 y 60°C, en conjunción con la humedad ambiental.

La vía de degradación observada a temperaturas elevadas, puede no ser la misma a bajas temperaturas. Algunos alcaloides ( 3 ), se degradan completamente durante un año de almacenamiento a temperaturas por encima de los 45°C; sin embargo, la cantidad es menor del 1% en un año a temperaturas abajo de 35°C. A pesar de esto los estudios de estabilidad acelerada son extremadamente útiles, para proveer un pronóstico de estabilidad fácil y rápido.

En las muestras almacenadas a altas temperaturas se examinan los cambios físicos y químicos a intervalos de una semana. Al observarse un cambio sustancial, las muestras almacenadas a bajas temperaturas son examinadas. Si no se observan cambios después de 30 días a 60°C, el pronóstico de estabilidad es excelente (3,16).

Los cambios químicos y la ruta que sigue pueden ser expresados a través de una cinética de reacción.

En general un estudio cinético de reacción, comienza por la medición de la concentración del fármaco a intervalos de tiempo, bajo, condiciones específicas (temperatura, pH, luz, humedad).

Las concentraciones medidas del fármaco a los diferentes intervalos de tiempo, revelan la estabilidad o inestabilidad del fármaco bajo las condiciones especificadas.

Los datos obtenidos durante el estudio pueden presentarse gráficamente (La concentración del fármaco en función del tiempo).

El método para pruebas de estabilidad acelerada de productos farmacéuticos, basado en los principios de cinética química, fueron demostrados por Garrett y Carper en 1955 (14,17,18).

### **2.1.2.- Técnicas de estudio para estabilidad.**

Las técnicas más comúnmente empleadas en estudios de estabilidad, fármaco - excipiente son:

- 1.- Cromatografía
- 2.- Análisis Térmico
- 3.- Difracción de rayos X (2,3).

### **2.1.3. RESUMEN SOBRE EL PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.**

El objeto de esta norma es establecer los requisitos para las pruebas de estabilidad de medicamentos y fármacos.

El objetivo de los estudios de estabilidad es asegurar que las características físicas, químicas fisicoquímicas, microbiológicas, biológicas y terapéuticas del medicamento y/o fármaco permanezcan durante el tiempo transcurrido desde su fabricación y posterior puesta en una forma de dosificación.

El fabricante es el responsable de la estabilidad del medicamento y/o fármaco en el mercado bajo las condiciones de almacenamiento establecidas por él, y de acuerdo a la NOM-073 SSA-1993 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos.

**Campo de aplicación.** Este campo es de observancia obligatoria en todas las industrias, laboratorios y establecimientos dedicados al proceso de medicamentos y/o fármacos.

**Estabilidad.**- es la propiedad de un medicamento y/o fármaco contenido en un determinado material de empaque para mantener entre límites específicos y durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas, biológicas y terapéuticas que tenía en el momento de ser fabricado.

**Estudios de estabilidad.**- Pruebas que se efectúan para determinar la forma en que se modifican las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas, biológicas y terapéuticas de un fármaco o de un medicamento, bajo la influencia de diversos factores ambientales como: temperatura, humedad, y luz, con objeto de establecer las condiciones de conservación y los periodos de reevaluación y de caducidad correspondientes.

**Estabilidad acelerada.**- Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un fármaco o medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenaje.

Para estabilidad acelerada, especifica las condiciones de estudio:

Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto y/o de producción por un periodo de tres meses para medicamentos con fármacos conocidos y seis meses para medicamentos con fármacos nuevos; a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  con 75% de humedad relativa  $\pm 5\%$ , y a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , analizar al inicio, 30 días, 60 días y 90 días, para las primeras, y al inicio, 30, 60, 90 y 180 días para los medicamentos con fármacos nuevos.

Se debe indicar el tipo y composición del envase primario (43).

### 3.0. RESUMEN DE IMPORTANCIA FARMACEUTICA EN EL ESTADO SOLIDO POR CLAR.

La Cromatografía Líquida de Alta Resolución, es probablemente el método analítico más ampliamente usado en la industria farmacéutica. Es un método relativamente nuevo en estudios de reacción en el estado sólido (1965-1970), por lo que solo algunos ejemplos están disponibles (19).

El uso de CLAR, está muy difundido para el análisis cuantitativo de fármacos. Es usado en las diferentes etapas del desarrollo de fármacos; ej.: la optimización de reacciones sintéticas y pruebas de estabilidad. Además es extensamente usado en control de calidad, durante la producción para monitorear la pureza del fármaco y excipientes. Es una técnica que permite analizar una amplia cantidad de muestras, rápida y eficientemente.

La técnica es particularmente valiosa, para el análisis de fármacos polares (ej.: aspirina), termoinestables (ej.: benzodiazepinas), o en formulaciones con base oleosa, donde el análisis por cromatografía de gases se dificultaría (5).

En general podemos decir que el aparato de CLAR cuenta con una bomba, un inyector, una columna y un detector.

La variedad de detectores con longitudes de onda en el rango UV, son particularmente útiles en Farmacia, para estudios de reacción de fármacos en el estado sólido, puesto que muchos fármacos y productos de reacción absorben en el rango UV (19).

El análisis cuantitativo CLAR esta íntimamente ligado a los detectores, ya que gracias a estos la cromatografía es no solo una técnica de separación, sino también una técnica para la identificación y cuantificación eficiente de los componentes de una mezcla.

Todos los detectores de cromatografía líquida producen una señal eléctrica que se utiliza para impulsar el movimiento de un dispositivo de medición. Cuanto mayor sea la absorción de la luz por el material que atraviesa la cubeta del detector, mas intensa será la señal. Por lo tanto, la amplitud del pico puede relacionarse con la respuesta del detector a los compuestos que pasan a través de la cubeta, pudiéndose utilizar la altura o el área del pico como una indicación de la cantidad de cada componente presente en la muestra.

La concentración del principio activo en la muestra se puede calcular por diferentes métodos: normalización interna, estándar externo, estándar interno y estándar agregado. Se hará referencia al estándar interno (20).

Este método consiste en agregar cantidades exactamente medidas de una sustancia así denominada, tanto a la muestra como a un estándar con la misma concentración de la muestra. El estándar interno, se adiciona a la muestra en el paso inmediato anterior al análisis. Para determinar la concentración del principio activo en la muestra se calcula la relación de áreas entre principio activo y estándar interno, tanto en la muestra como en el estándar.

En el laboratorio, CLAR es bien usado para seguir el curso de varias reacciones en el estado sólido. Clay (1980), uso CLAR para seguir la degradación del color amarillo No. 5 FD & C; Stewart (1978), para seguir la oxidación de vitamina D en el estado sólido (19).

## 4.0. CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO

### 4.1. Características generales del calorímetro.

PERKIN - ELMER diseñó y patentó los primeros calorímetros diferenciales de barrido (DSC-1), introducidos al inicio de los años 60's. Ahora la nueva tecnología queda disponible con DSC-7, utilizando un sistema de compensación de energía y una microcomputadora.

El DSC-7 cuenta con una estación de prueba, una interfase, un controlador de temperatura y una computadora para procesamiento de datos.

El aparato cuenta con dos portamuestras de platino que están sobre un bloque de aluminio conectado a una resistencia y a un termómetro, en uno de los portamuestras se coloca la muestra y en el otro la referencia.

Al finalizar el barrido de temperatura el resultado se almacena en una estación de datos, en forma de una curva denominada termograma (15,22).

Las transiciones endotérmicas aparecen como un pico que sobresale por arriba de la línea base, mientras que las transiciones exotérmicas son representadas por un pico que sobresale por abajo de la línea base, tal como lo muestra la (Fig.5).

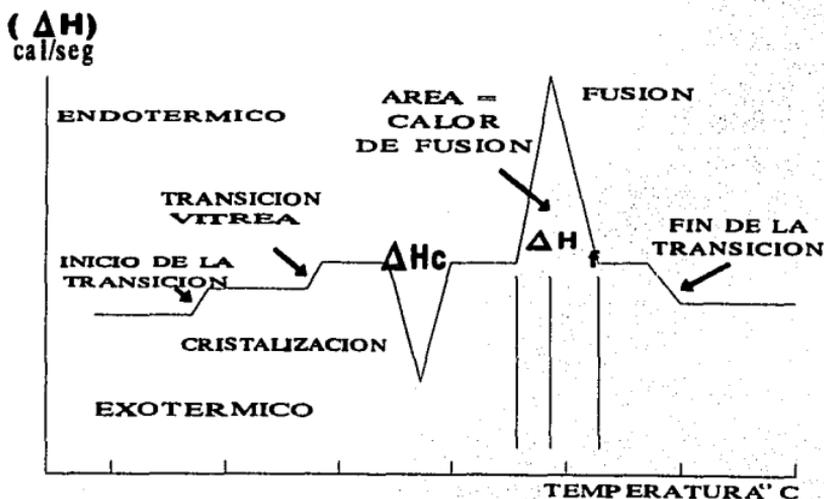


Fig.5. Esquema de un termograma

#### 4.2. Evaluación de los termogramas.

Una serie de trabajos por El-Shattawy et. al. 1984, emplean la técnica de DSC para conocer los cambios en la compatibilidad fármaco-excipientes, en formulaciones para compresión directa.

Las mezclas binarias fármaco con cada uno de los excipientes, en la formulación son examinados. Para maximizar la posible interacción, se utilizan mezclas en una relación 1:1 de fármaco excipiente propuesta por Akers (1975), para estudios clásicos de compatibilidad.

El intervalo de temperatura usado es seleccionado abarcando las características térmicas de los excipientes y fármaco.

Las interacciones en las muestras son derivadas o deducidas por DSC, con cambios en los eventos térmicos de eliminación o aparición de un pico endotérmico o exotérmico. Cambios en la fase del pico, picos altos con cambios que pueden también ser considerados.

Los cambios en entalpia de fusión, son resultado de las incompatibilidades en mezclas de fármaco-excipientes.

Las entalpias de fusión ( $\Delta H_f$ ), son la energía requerida para incrementar la distancia interatómica o molecular para facilitar un incremento en el desorden y vencer la energía de la red cristalina y de esta forma permitir la fusión.

La cantidad de calor requerida para llevarse a cabo la fusión, se mide con exactitud por DSC (15,23,24,25).

Tabla.I. Ejemplos en donde se aplica DSC detectando cambios en diversos compuestos.

compuestos	cambio detectado	investigador	ref.	año
triglicéridos	incrementos en los p.f. compatibilidad	LAINE E.	38	1988
fármaco-exc.		BOTHA	40	1987
ac.ascórbico, salicilamida, lactosa glicolato de sodio palmitato de cloranfenicol	transiciones polimórficas	VILLIERS	41	1991
Naproxeno-PVP	calores de fusión	BETTINETTI	37	1994

#### 4.3. Análisis térmico y estudios de compatibilidad.

La Calorimetría Diferencial de Barrido así como el Análisis Térmico Diferencial, son técnicas para detectar y caracterizar cambios físicos y químicos que ocurren en los materiales y se registran en función de la temperatura, al calentar el material a una velocidad uniforme (19,20).

Sin embargo DSC, esta mucho mejor aceptada que DTA, para mediciones de entalpías, cambios físicos o reacciones químicas. Ver tabla No.11

Tabla11. Resumen de información de importancia farmacéutica derivada del Análisis Térmico.

REACCIÓN	DSC	DTA
PUNTOS DE FUSIÓN	+	+
DESOLVATACION	+	+
TRANSICIÓN CRISTALINA	+	+
CALORES DE TRANSICIÓN	+	+?
DETERMINACIÓN DE PUREZA	+	+?
COMPATIBILIDAD	+	+
CINÉTICA DE DESCOMPOSICIÓN	+	+
TRANSICIONES POLIMÓRFICAS	+	+

+ aplicable, +? aplicación potencial (15)

Las técnicas termoanalíticas, notablemente DSC y en menor grado DTA y TG, son útiles en la evaluación de incompatibilidades en mezclas binarias de ingredientes de formas farmacéuticas de dosificación sólida.

Las técnicas de análisis térmico nos proveen de evidencias inequívocas de incompatibilidades y deberán ser utilizadas como técnicas primarias complementarias, en pruebas de estabilidad isotérmica acelerada. En muchas situaciones son capaces de detectar ambas interacciones químicas o físicas y permiten una rápida lectura de muestras de diversas mezclas que pueden ser evaluadas en un día.

Una de las primeras referencias, en la aplicación de análisis térmico, en estudios de compatibilidad de material farmacéutico, fue un tema indicando la incompatibilidad entre sulfato de triampizine y Estearato de Magnesio, determinado por DTA SIMON (1967) (15,21).

## 5.0. DIFRACCION DE RAYOS X.

### 5.1. ASPECTOS GENERALES.

Los rayos X fueron descubiertos en 1895, por el fisico Germano Roentgen y fueron llamados así por su naturaleza desconocida en ese tiempo. Fue hasta 1912 cuando la naturaleza de los rayos X fue establecida. El descubrimiento de que los rayos X tienen longitudes de onda definidas, y que por ello se comportan en forma análoga a los rayos luminosos, se debe a Laue, de Munich, quien llegó a la conclusión de que los cristales, por su fina y regular estructura, pueden actuar con respecto a los rayos X, en la misma forma que actúan respecto a la luz visible los retículos de difracción.

Este descubrimiento fue inmediatamente continuado por W.H. Bragg y por su hijo W.L. Bragg, quienes de acuerdo con lo ideado por el último, utilizaron la reflexión sobre la superficie del cristal, en vez de la transmisión a través del mismo. El método de Bragg resultó ser mucho mas efectivo para la difracción de rayos X, y permitió a sus autores efectuar brillantes investigaciones sobre la estructura de los cristales y otras sustancias.

Por este procedimiento demostraron que los átomos se agrupan en forma regular en los cuerpos cristalinos (26,27).

#### 5.1.1. Cristales.

Los cristales presentan arreglos altamente ordenados de moléculas o átomos. Este ordenamiento interno es una característica fundamental de los sólidos cristalinos y se manifiesta en la forma externa del cristal. Los cristales tienen aristas bien definidas con ángulos bien definidos entre esas aristas.

Un cristal es la repetición de una unidad estructural en tres dimensiones. Esa unidad estructural es lo que se conoce como celda unitaria.

Algunas veces es conveniente ver a la celda unitaria como un punto o puntos y un cristal como un arreglo tridimensional de esos puntos. Tales arreglos son llamados redes cristalinas o redes de Bravais. Para todo cristal existen convencionalmente siete tipos de celdas unitarias (tabla.III): cúbica, tetragonal, ortorrómbica, monoclinica, triclinica, rombohedra y hexagonal (19,27,28,29).

TABLA. III. SISTEMAS CRISTALINOS

celda unitaria	ángulos	longitud
cúbica	$\alpha = \beta = \gamma = 90^{\circ}$	$x = y = z$
tetragonal	$\alpha = \beta = \gamma = 90^{\circ}$	$x = y \neq z$
ortorrómbica	$\alpha = \beta = \gamma = 90^{\circ}$	$x \neq y \neq z$
monoclinica	$\alpha = \beta = 90^{\circ} \neq \gamma$	$x \neq y \neq z$
triclinica	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^{\circ}$	$x \neq y \neq z$
rombohedra	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^{\circ}$	$x = y = z$
hexagonal	$\alpha = \beta = 90^{\circ} \neq \gamma = 120^{\circ}$	$x = y \neq z$

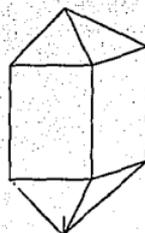
Tipos de celdas unitarias, la longitud se refiere a las características de las aristas (27).

Sin embargo , en fármacos únicamente tres de esos tipos de celda unitaria son los mas comunes: triclinica, monoclinica y ortorrómbica.

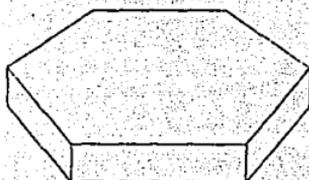
El hecho de que un cristal tenga la misma estructura interna pero diferente desarrollo en sus caras es conocido como hábito cristalino. Tales hábitos pueden ser de tipo tabular, laminar, columnar, acicular, piramidal, isométrico, prismático y en forma de agujas, algunos de ellos son presentados en la (fig. 6), (19.30).



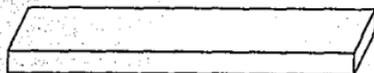
**(a) tabular**



**(b) prismática**



**(c) plato**



**(d) aguja**

**Fig. 6. Diferentes hábitos cristalinos**

La forma cristalina se describe en dos términos: el hábito y la combinación de sus formas cristalográficas. Estas se refieren a las caras del cristal. Mientras que el hábito se refiere a su forma tabular, prismática, acicular, isométrica o de aguja.

Los cristales con el mismo hábito pueden tener una combinación diferente en las caras (fig.7).

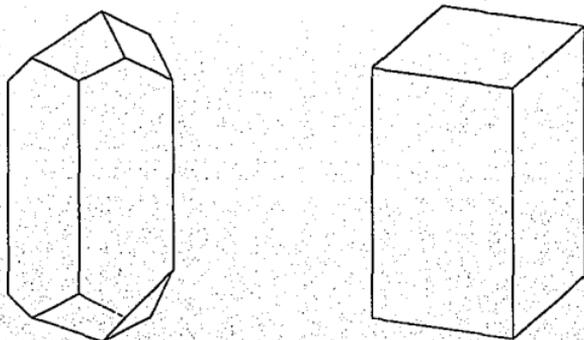
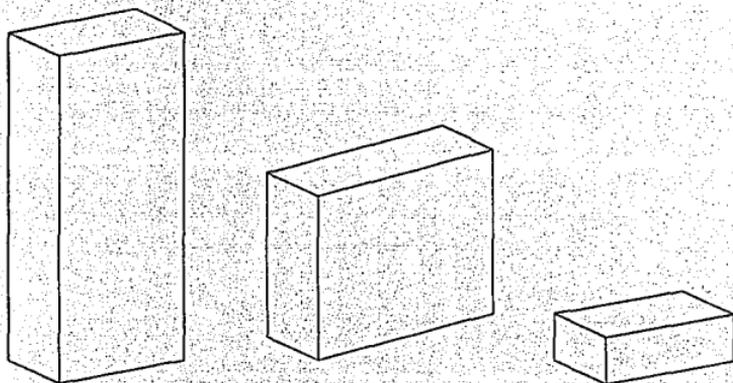


Fig.7. Dos cristales ortorrómbicos, que muestran el mismo hábito (prismático), pero con diferente combinación de forma.

Cristales ortorrómbicos que muestran la misma combinación de forma pero diferentes hábitos prismático, isométrico y tabular (fig.8).



(a) PRISMÁTICO

(b) ISOMÉTRICO

(c) TABULAR

Fig.8. tres cristales ortorrómbicos, con la misma combinación de formas pero diferente hábito (30).

### 5.1.2. Técnicas de difracción de rayos X

Los métodos cristalográficos de rayos X tienen aplicación en diferentes campos, entre ellos en el campo farmacéutico (19). Podemos hablar de dos técnicas de difracción: difracción de rayos X en monocristales y difracción de rayos X por el método de polvos.

La difracción de rayos X en monocristales.

Son útiles en la investigación de sólidos cristalinos. En la mayoría de los casos, permite una completa determinación de la estructura del sólido. Sin embargo es tediosa, consumidora de tiempo y por lo tanto un inconveniente para uso rutinario, además la instrumentación necesaria no está disponible en muchos laboratorios (3,29,32).

Difracción de rayos X por el método de polvos.

Es a la vez rápida y relativamente simple. Los perfiles de difracción son únicos para cada forma polimórfica, los materiales amorfos no presentan ningún perfil de difracción o muestran uno o dos picos muy amplios atribuidos a la presencia de cierto grado de ordenamiento. En la mayoría de los casos es necesario y útil para determinar los patrones de fármacos en forma de polvos. Este método es particularmente útil para el estudio de reacciones en el estado sólido.

Nos permite el uso de una sustancia en forma de polvo, en este procedimiento se incide un haz monocromático de rayos X, sobre el portamuestras que contiene la sustancia a investigar finamente dividida. Como los planos del polvo se hallan orientados de todas las maneras posibles respecto al haz incidente, algunos producen imágenes de difracción en todos los planos simultáneamente. Estos máximos se fotografían sobre una película fija colocada detrás de la muestra en forma de un arco de círculos. Los rayos difractados obtenidos de esta manera forman conos concéntricos. Al fotografiarse en una película estrecha, aparecen como imágenes unas líneas casi verticales, colocadas a cada lado de una mancha brillante debida a un haz no difractado. Cada par de líneas equidistantes a la derecha e izquierda del centro corresponden a un orden simple de difracción para una familia de planos, porque se obtienen para los distintos ordenes de difracción (27,28,29,31).

Tabla No.IV Algunos usos por el método de polvos (28).

Caracterización de materiales por rayos X
Parámetros de la celda unitaria
Determinación del tamaño del cristal
Estudio de la distorsión del cristal por stress
Medición del coeficiente de expansión térmica
Estudio en la transformación de fases
Determinación de la estructura del cristal
Estudio de las reacciones en los sólidos

### 5.1.3. Índices de Miller.

Los números que se utilizan para etiquetar o nombrar las caras de un cristal son llamados índices de Miller. La orientación de una serie de planos en un cristal se designa por sus índices, h,k,l. (números enteros) que se definen como el número de partes en las que estos

tres enteros dividen a los ejes a,b,c, que produce el plano más cercano al origen con los planos cristalográficos. Un plano que intercepte al eje a en  $a/h$ , al b en  $b/k$  y al c en  $c/l$ , es un plano hkl. El conocimiento de la estructura cristalina, así como, los índices de Miller de las caras de un cristal permite una visualización de los átomos en el cristal (19.30,31).

#### 5.1.4. Ley de Bragg.

Los electrones de un cristal dispersan los rayos X, por lo tanto, durante el proceso de difracción se comportan como fuente de rayos X. Es conveniente considerar que los rayos X son reflejados por una serie de planos del cristal. Para una determinada serie de planos (hkl), el haz reflejado se presenta solamente a un cierto ángulo, que está determinado por la longitud de onda de los rayos X y por el espacio interplanar del cristal (29,31).

Para comprenderlo mejor, consideremos la (fig. 9), un frente de onda  $G G' G''$  de rayos X, que incide según el ángulo  $\theta$  sobre un conjunto de planos paralelos equidistantes W, X, Y, Z, etc., que constituyen los planos atómicos del cristal. Parte del haz  $H G O$  se reflejara en O en la dirección OE con un ángulo  $\theta$  igual que el de incidencia. Análogamente, el haz  $H' G' O'$  se reflejara parcialmente en O' a lo largo de  $O'E'$  y entonces de nuevo en C sobre el segundo plano en la dirección COE. A fin de emerger en la dirección OE el segundo haz debe viajar una distancia mayor que el primero, es decir,  $H' G' O' CO$  en lugar de  $H G O$  que recorre el primer rayo. Si la diferencia en distancia de los dos caminos es exactamente igual a un número entero de longitudes de onda de la radiación, los dos haces se encontraran en fase en O, con lo cual hay un refuerzo y una intensidad máxima de reflexión, pero cuando no están en fase se produce una interferencia y la intensidad del haz reflejado es menor que la máxima.

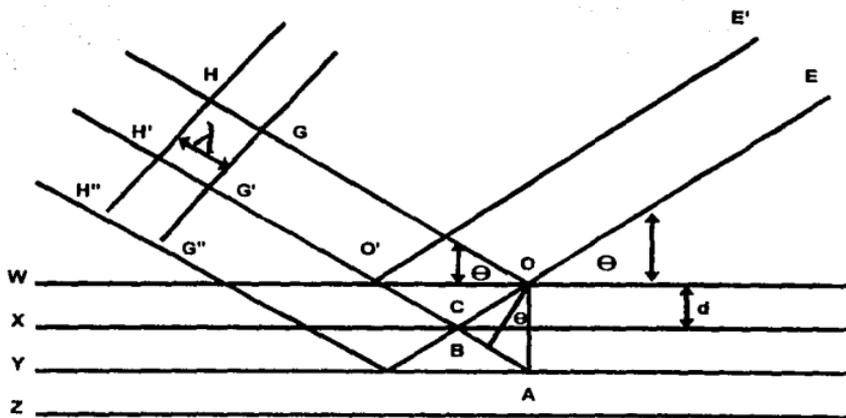


Fig.9. Esquema de difracción por rayos X.

Si se traza una línea perpendicular desde O a la prolongación de G' O' C y otra desde O hasta A perpendicular a W, X e Y, se deduce que:

$$\begin{aligned}G' CO &= G'A - CA + CO \\ &= G'A\end{aligned}$$

pues CO = CA por construcción de la figura, pero

$$GO = G'B$$

por esa razón

$$\begin{aligned}G'CO - GO &= G'A - G'B \\ &= BA\end{aligned}$$

y de aquí

$$BA = n \lambda$$

Es fácil ver que el ángulo BOA es también  $\theta$ . Entonces, como OB fue trazado perpendicular a G'A, se tiene que:

$$\begin{aligned}\text{sen } \theta &= BA / OA \\ BA &= OA \text{ sen } \theta \\ &= 2d \text{ sen } \theta\end{aligned}$$

donde d es la distancia entre dos planos atómicos cualesquiera en el cristal.

Por este motivo la relación entre estas variables está dada por la ecuación de Bragg:

donde  $\lambda$  es la longitud de onda de los rayos X utilizados, y n es un número entero cuyos valores 1, 2, 3, ..., son conocidos como el orden de reflexión.

$$\lambda n = 2d \text{ sen } \theta$$

Esta ecuación da la relación entre la distancia de los planos de un cristal y el ángulo en el cual la radiación reflejada tiene su máxima intensidad para una longitud de onda determinada. Si la longitud de onda es mayor que 2d, no hay solución para n y no se presenta una difracción. Por el contrario, si la longitud de onda es menor que d, los rayos X son difractados con ángulos demasiado pequeños. La ecuación no indica las intensidades de los diversos haces difractados. Las intensidades dependen de la naturaleza y la distribución de los átomos en cada celda unitaria.

#### IV. PARTE EXPERIMENTAL

El trabajo experimental consistió en elaborar comprimidos de un gramo aproximadamente de una mezcla 1:1 de Naproxeno con cada uno de los excipientes usados.

Los comprimidos se colocaron dentro de una bolsita de plástico y después dentro del frasco de vidrio ámbar, cerrando el frasco (un comprimido por frasco para cada temperatura y excipiente y por duplicado). Los comprimidos de Naproxeno se colocaron por duplicado para cada temperatura.

A ( $t_0$ ) que es el tiempo inicial del experimento se realizaron lecturas en CLAR, DSC Y DRX, de los comprimidos de cada una de las muestras, para después colocar las muestras en sus respectivas condiciones de trabajo.

Los frascos con los comprimidos a temperatura ambiente (24°C) se mantuvieron almacenados dentro de una gaveta, durante las 18 semanas.

Los frascos a temperatura de 40 y 60°C, se colocaron en un baño de agua por separado a temperaturas constantes de 40 y 60°C  $\pm$  0.5°C. A los baños se les colocó una mica para evitar la evaporación rápida del agua, se verificó a diario la temperatura y el nivel de agua apropiado para cada baño, durante las 18 semanas.

Para realizar las lecturas por HPLC y DSC, de cada uno de los comprimidos, se les realizó un raspado por una de las caras del comprimido, tomando en cuenta la cantidad de polvo aproximada y necesaria para realizar las lecturas.

Por DRX las lecturas se realizaron con los mismos comprimidos por la otra cara, colocando el comprimido a las condiciones antes señaladas después de cada lectura cada 15 días.

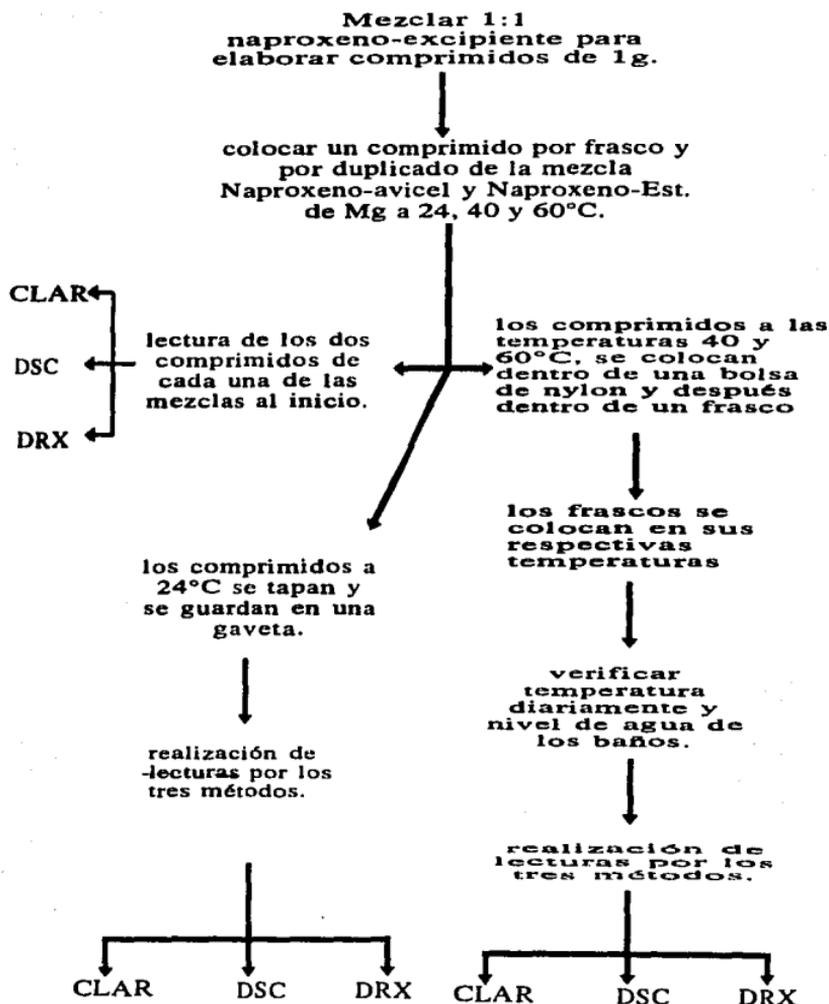
Las lecturas realizadas por CLAR solo se hicieron al iniciar el experimento y después de 18 semanas, por triplicado para cada una de las muestras.

Por DSC fueron tres lecturas a ( $t_0$ ) a las 11 semanas y a las 18 semanas, por duplicado para cada una de las muestras. Por DRX se realizaron lecturas cada 15 días, de cada una de las muestras.

La importancia de controlar la temperatura y mantener los otros parámetros constantes como son presión ejercida al comprimir, frascos ámbar para evitar reacción con la luz y la precaución de evitar la entrada de humedad a los comprimidos, todo esto para garantizar que en realidad los resultados están en función del parámetro controlado (temperatura) con respecto al tiempo.

La importancia de utilizar estos dos excipientes, es en parte que son dos de los excipientes más utilizados en comprimidos y se sabe de su interacción del Estearato de Magnesio con el Naproxeno, por DSC.

## DIAGRAMA DE FLUJO



## 1.0. MATERIAL.

- Termómetro
- Charola de aluminio
- Espátula
- Probetas 50,100 ml.
- Vaso de precipitado de 250 ml.
- Baño con regulador de temperatura
- Filtro Pyrex Millipore 2.0  $\mu\text{m}$  tipo BS
- Ultrasonido
- Matraces aforados de 50 y 100 ml
- Pipetas volumétricas de 1, 4 y 5 ml.

## 2.0. REACTIVOS

- Celulosa microcristalina (avicel® pH 101) lote 1131.
- Estearato de Magnesio
- Naproxeno lote Lp890
- Naproxeno USP 101.45%
- Metanol grado cromatográfico
- Agua desionizada grado cromatográfico
- Acetato de sodio trihidratado
- Ácido acético glacial
- Metil Parabeno USP.

## 3.0. EQUIPO.

- Termobalanza Ohaus modelo 6010 115v, con 10 g. de capacidad.
- Velocidad de flujo Erweka tipo CDT.
- Prensa hidráulica Carver Press.
- Balanza analítica Sauter 123.
- Calorímetro Perkin - Elmer. DSC-7.
- Difractómetro de rayos X, marca Siemens D-5000.
- Cromatógrafo de líquidos Waters-440.

La parte experimental podemos dividirla en:

- elaboración de comprimidos de 1 g.  
1 g. de la mezcla de polvos (Avicel®PH101-Naproxeno y Estearato de Magnesio-Naproxeno), en relación 1:1, fueron comprimidos en una prensa hidráulica con una presión de 2000 psi durante 10 segundos, usando una matriz con un diámetro de 1.595 cm.
- colocación de los comprimidos en sus respectivas condiciones de temperatura.
- lectura de muestras por los métodos de evaluación utilizados.

## 4.0. MÉTODOS DE EVALUACIÓN.

### 4.1.- CROMATÓGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN

Se realizaron dos determinaciones por este método al inicio del experimento (to), y después de 18 semanas por triplicado para cada muestra de Naproxeno-Avice!® PH101 y Naproxeno-Estearato de Magnesio de las tres temperaturas. Se calculó el % de Naproxeno.

Las condiciones del experimento fueron:

- Fase móvil: Buffer de acetatos y metanol en relación 50:50 a pH = 5.9.
- Estándar interno: Metil Parabeno.
- Columna  $\mu$ Bondapak C<sub>18</sub> con tamaño de partícula 10  $\mu$ m, 30 cm x 3.9 mm.
- Velocidad de flujo: 1.0 ml/min.
- Longitud de onda 254nm.
- Volumen de inyección = 10  $\mu$ l.
- Velocidad de carta: 0.2 cm/min.
- Presión: 1800 psi.
- Rango 0.5 AUFS.

### 4.2. - CALORIMÉTRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO.

Por este método se realizaron tres determinaciones durante el experimento, al inicio (to), a las 11 semanas y a las 18 semanas por duplicado para cada muestra de Naproxeno-Avice!® PH101 y Naproxeno-Estearato de Magnesio de las tres temperaturas.

Aproximadamente de 2 a 3 mg de la mezcla de Naproxeno- avice!®PH101 y Naproxeno-Estearato de Magnesio se colocan en un crisol de aluminio con las siguientes condiciones:

- Temperatura inicial 40°C.
- Temperatura final 300°C
- Velocidad de exploración 20°C/min.
- Atmósfera de N<sub>2</sub>
- Flujo de N<sub>2</sub> 10 ml/min.
- Calibrado con Indio.

### 4.3.-DIFRACCION DE RAYOS X POR EL MÉTODO DE POLVOS.

Por este método se realizaron determinaciones cada 15 días durante 4.5 meses por duplicado para cada muestra de Naproxeno-Avice!®PH101 y Naproxeno-Estearato de Magnesio de las tres temperaturas.

Los comprimidos se colocan en un portamuestras de aluminio.

Se leyó a las siguientes condiciones:

- ángulo  $2\theta$  de (  $2.5$  a-  $50^{\circ}$  )
- Tiempo de paso =  $0.03^{\circ}/\text{seg}$ .
- fuente de radiación  $\text{CuK}_{\alpha 1+2}$
- Voltaje =  $30 \text{ Kv}$ .
- Intensidad =  $20 \text{ mA}$ .
- Filtro del tubo de rayos X de Ni.
- La interpretación de los difractogramas fue hecha con el programa Diffrac -AT de Siemens.
- Difractómetro con goniómetro para el método de polvos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### a).- CROMATÓGRAFIA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR).

Se determinó la cantidad de Naproxeno en % en comprimidos al inicio del experimento (to) y a las 18 semanas (tr) a 24, 40 y 60°C.

Tabla No. V. Determinación de el % de Naproxeno comprimido a (to) y a las 18 semanas (tr).

Tiempo(semanas)	Temperaturas (°C)		
	24	40	60
0	95.63%	95.62%	95.63%
18	95.63%	95.37%	95.24%

Tabla. No. VI. Determinación de Naproxeno en % en comprimidos de la mezcla 1:1 Naproxeno-Avicel® PH101 a (to) y a las 18 semanas.

Tiempo (semanas)	Temperaturas (°C)		
	24	40	60
0	92.14%	93.34%	93.34%
18	92.14%	93.11%	92.59 %

Tabla. VII. Determinación de Naproxeno en % en comprimidos de la mezcla 1:1 Naproxeno- Estearato de Magnesio a (to) y a las 18 semanas.

Tiempo (semanas)	Temperaturas (°C)		
	24	40	60
0	95.62%	95.63%	95.63%
18	94.83%	94.12%	92.33%

El % de Naproxeno determinado en comprimidos al inicio y al final del estudio, nos da idea de que tan estable es el Naproxeno, aún a 60°C, es decir en el tiempo que dura el experimento (18 semanas) el Naproxeno no se degrada, ahora bien en las mezclas NAPROXENO-AVICEL® PH101 Y NAPROXENO-ESTEARATO DE MAGNESIO no muestra cambios significativos después de 18 semanas a 40 y 60°C, lo cual indica que la degradación térmica del Naproxeno es casi despreciable, aún en las mezclas con los excipientes. Haciendo una relación del % degradado en la mezcla NAPROXENO-AVICEL® PH101, es de 0, 0.24, y 0.80% a 24, 40 y 60°C respectivamente, en la mezcla NAPROXENO-ESTEARATO DE MAGNESIO fue de 0.82, 1.5 y 3.45% a las mismas temperaturas. (Tablas V,VI y VII).

Estos resultados, si los comparamos con lo publicado por Peswani (35), en donde se realizaron entre otras pruebas el estudio de estabilidad acelerada del Naproxeno con excipientes en solución a 4, 37, 60, 75 y 90°C por 18 semanas, se determinó el contenido de Naproxeno por

CLAR, y se encontró una degradación del 3.4, 5.4 y 8.6% a 60, 75 y 90°C respectivamente, esto en solución, referido a los resultados obtenidos en el estado sólido, indica una compatibilidad con el avicel®PH101; con lo que respecta al Estearato de Magnesio, la compatibilidad no lo es tanto, según los resultados por DSC.

Las figuras 10, 11, 12 y 13 muestran los cromatogramas obtenidos del patrón de Naproxeno, Naproxeno y de las mezclas Naproxeno-Avicel® PH101 y Naproxeno-Estearato de Magnesio; el pico mas alto corresponde al estándar interno (Metil Parabeno), el segundo pico al Naproxeno.

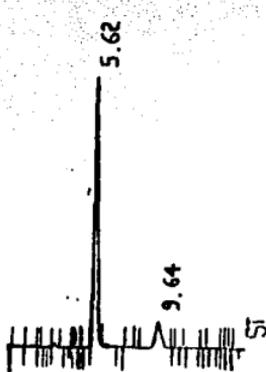


Fig.10. patrón de Naproxeno.

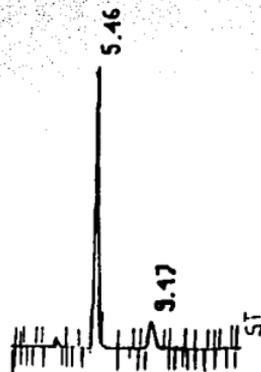


Fig.11. Naproxeno utilizado en los comprimidos

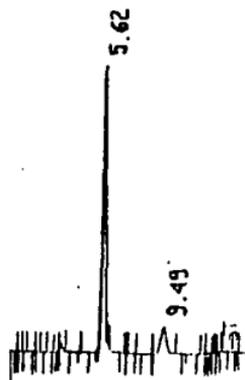


Fig.12. mezcla 1:1 Naproxeno-Avicel® PH101

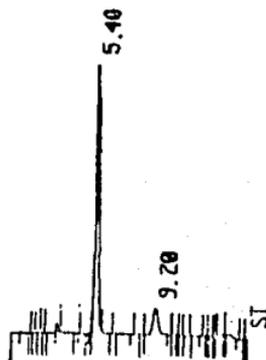


Fig.13. mezcla 1:1 Naproxeno-Estearato de Magnesio

## b) CALORIMÉTRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC).

Datos experimentales del estándar de NAPROXENO con una pureza de 101.45% .

$$p.f. = 155^{\circ}\text{C}$$

$$\Delta H = 87.05 \text{ J/g}$$

$$\text{pico máximo} = 157.58^{\circ}\text{C}$$

El p.f. reportado en literatura es  $155.3^{\circ}\text{C}$  (5).

Datos experimentales del Naproxeno comprimido a (to) y a las 18 semanas a 24, 40 y 60°C

Tabla. VIII. calores de fusión ( $\Delta H$  J/g) del Naproxeno.

tiempo (semanas)	$\Delta H$ (J/g)		
	24°C	40°C	60°C
0	104.89	104.89	104.89
18	104.89	114.10	117.56
p.f.°C	152.36	152.65	152.99
pico máximo°C	155.69	155.78	156.02

Ver figura. 14.

Datos experimentales por DSC en la mezcla de los comprimidos NAPROXENO-AVICEL®PH101 a las diferentes temperaturas en función del tiempo.

Tabla IX. calores de fusión  $\Delta H$  (J/g), puntos de fusión y picos máximos de la mezcla Naproxeno- Avicel® PH 101.

temperatura		tiempo en semanas		
		0	11	18
24°C	$\Delta H$ (J/g)	82.80	-	82.98
	p.f.(°C)	152.54	-	152.75
	pico máximo	154.86	-	154.80
40°C	$\Delta H$	82.80	99.64	94.64
	p.f.(°C)	152.24	152.92	152.79
	pico máximo	154.86	155.31	155.43
60°C	$\Delta H$	82.80	127.00	102.68
	p.f.(°C)	152.54	155.19	152.30
	pico máximo	154.86	158.62	154.83

Ver figura 19. Relación de calor de fusión ( $\Delta H$ ) vs tiempo. (pag.39).

## NAPROXENO Y LA MEZCLA NAPROXENO-AVICEL® PH 101.

Las tablas VIII, IX y X muestran los datos derivados por DSC del Naproxeno solo, de las mezclas físicas (1:1), del Naproxeno-Avicel® PH101 y Naproxeno-Estearato de Magnesio respectivamente.

La figura 14. muestra los termogramas del Naproxeno estándar y la muestra de Naproxeno. Como se aprecia, el estándar presenta un solo pico, en cambio la muestra de Naproxeno que trabajamos presenta dos picos uno pequeño y la endoterma principal, que se tomó en cuenta para el análisis por DSC. Otero (34) reporta los termogramas del Naproxeno (ver fig.2, pag.11) en donde se observa, (a) el termograma del Naproxeno puro, sin tratamiento y presenta dos picos, tiene gran parecido al termograma obtenido en nuestra muestra de comprimidos de Naproxeno (fig. 14); (b) es el termograma de Naproxeno tratado por el método de secado por aspersión y presenta un solo pico; el termograma obtenido del estándar de Naproxeno presenta también un solo pico (fig. 14), esto explica que el Naproxeno en comprimidos, es el fármaco sin ningún tratamiento y presenta una nítida endoterma de fusión

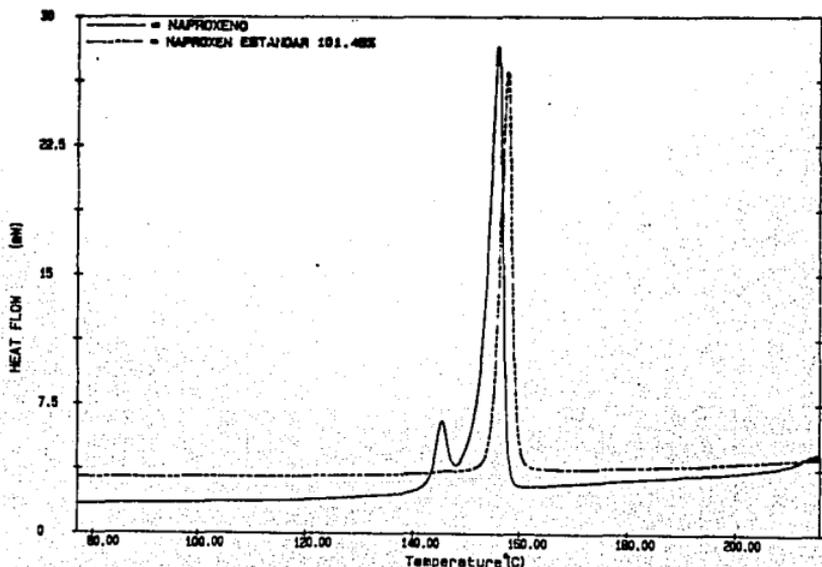


Fig. 14. Termogramas del Naproxeno estándar y Naproxeno.

de 152.66<sup>o</sup>C y un pico máximo de 155.83<sup>o</sup>C y un  $\Delta H_f$  de 104.89 J/g, que coincide con lo reportado por Botha (2).

La figura 15, muestra los termogramas del Naproxeno; del avicel® PH101 y de la mezcla 1:1 en comprimidos de Naproxeno-Avicel®PH101. Se observa que el avicel no presenta ninguna endoterma en este intervalo de temperatura de 70 a 250<sup>o</sup>C; en la endoterma de la mezcla Naproxeno-Avicel® PH101, no sufre ningún cambio con respecto a la endoterma del Naproxeno. Esto se corrobora con los datos obtenidos de ambas endotermas (ver tabla VIII y IX); para el Naproxeno se tiene un p.f de 152.36<sup>o</sup>C y un pico máximo de 155.69<sup>o</sup>C, y para la mezcla un p.f. de 152.54 y un pico máximo de 154.86<sup>o</sup>C al iniciar el experimento. Lo mismo sucede con las figuras 16, 17 y 18, donde los termogramas después de 18 semanas de permanecer a las temperaturas indicadas, los puntos de fusión y los picos máximos no sufren ningún cambio, son muy parecidos a los termogramas iniciales.

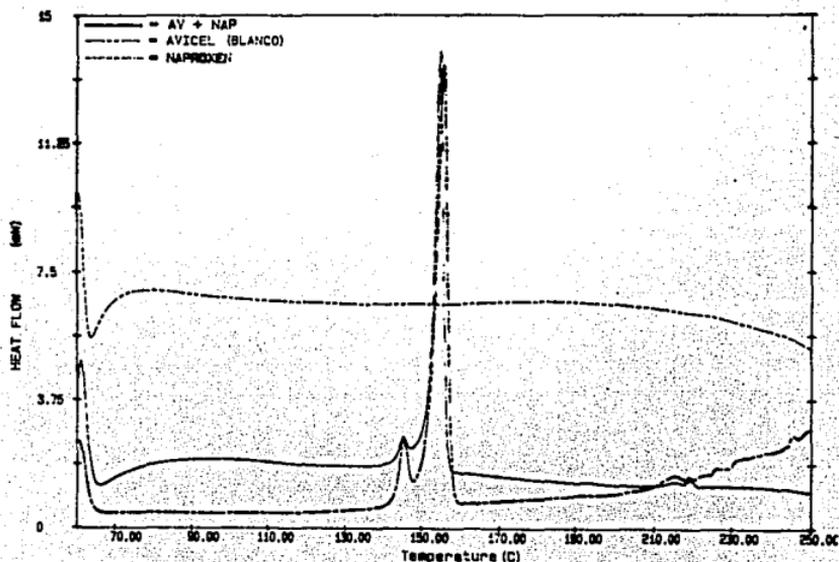


Fig. 15: termogramas del Naproxeno, avicel® PH101 y la mezcla 1:1 Naproxeno-Avicel®PH101 al iniciar el estudio.

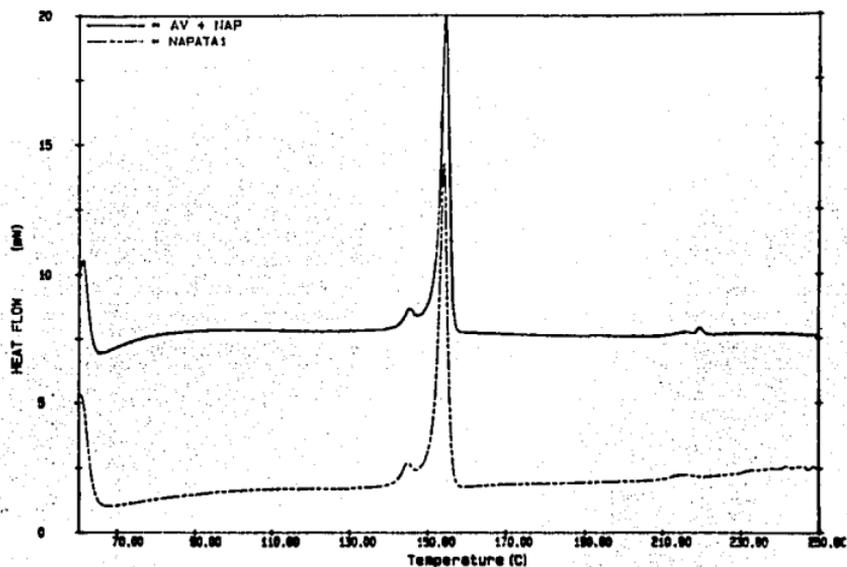


Fig. 16 Termogramas de la mezcla 1:1 Naproxeno-Avicel®PH101 al inicio del estudio (AV+NAP) y después de 18 semanas (NAPATA1) a 24°C.

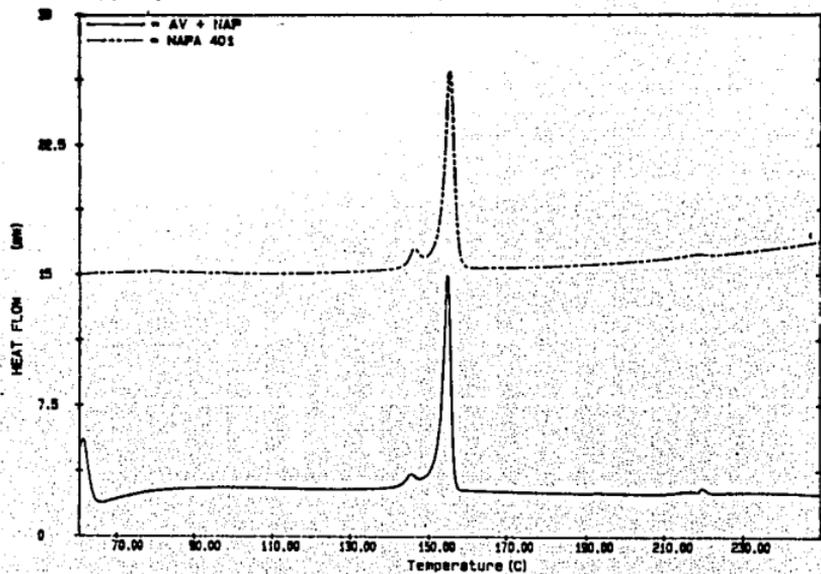


Fig. 17 Termogramas de la mezcla 1:1 Naproxeno-Avicel® al inicio del estudio (AV+NAP) y después de 18 semanas (NAPA401) a 40°C.

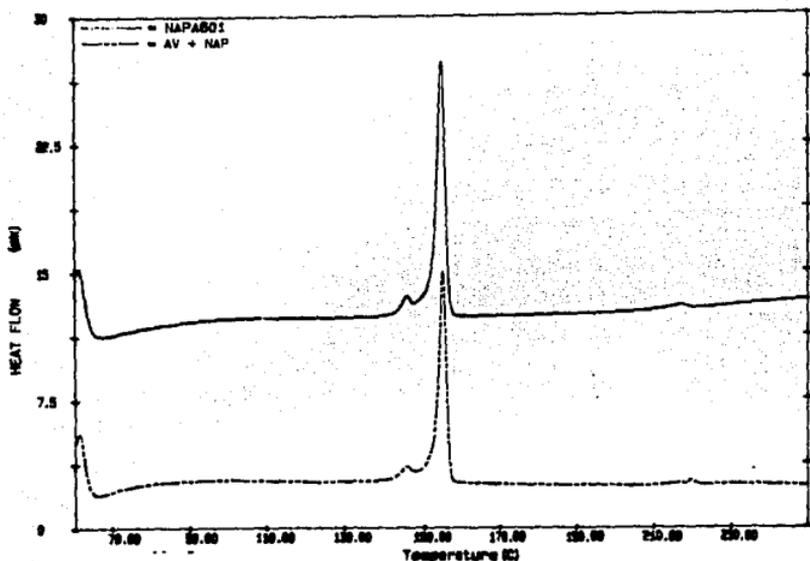


Fig. 18. termogramas de la mezcla 1:1 Naproxeno-Avicel al inicio del estudio (AV+NAP) y después de 18 semanas (NAPAG01) a 60°C.

Lo cual indica que la interacción sólido-sólido es extremadamente débil o inexistente, dando como consecuencia que los cambios en los puntos de fusión sean imperceptibles como se observa en los datos de las tablas 8 y 9. Al no presentar ninguna endoterma el avicel®PH101 indica que no hay ninguna interacción.

La figura 19. muestra la relación de entalpias de la mezcla Naproxeno-Avicel® PH101 al iniciar el estudio, a las 11 y 18 semanas de las tres temperaturas. Los calores de fusión ( $\Delta H_f$ ) en donde se observa una disminución en el calor de fusión con respecto al calor del Naproxeno solo, esto se debe a que cuando dos sustancias se mezclan la pureza de cada uno es reducida y generalmente el resultado es más bajo (3).

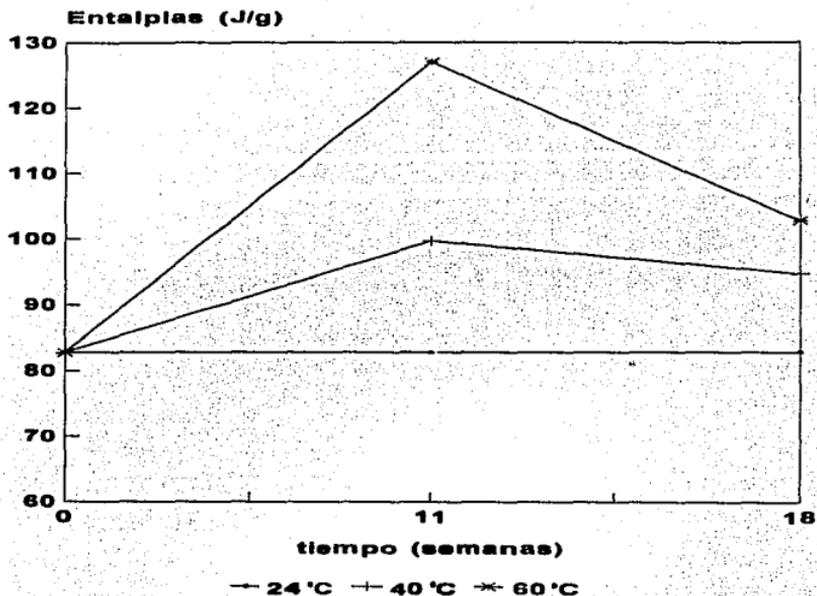


Fig. 19. Relacion de entalpias vs tiempo de la mezcla de comprimidos Naproxeno-avicel.

## MEZCLA NAPROXENO-ESTEARATO DE MAGNESIO

La tabla X. muestra los datos correspondientes de los termogramas al iniciar el estudio y a las 18 semanas de las tres temperaturas trabajadas, en donde se observa en general la disminución en el punto de fusión respecto al del Naproxeno sin excipientes. Este cambio es visible lo que indica que está ocurriendo interacción en la mezcla sólido-sólido, aunque esto no significa necesariamente una incompatibilidad química.

Tabla No. X. calor de fusión  $\Delta H$  (J/g), puntos de fusión y picos máximos de la mezcla Naproxeno- Estearato de Magnesio.

TEMPERATURA		tiempo ( semanas )		
		0	11	18
24 °C	$\Delta H$ (J/g)	14.32	-	7.72
	p.f (°C)	142.08	-	144.82
	pico máximo	146.40	-	148.80
40°C	$\Delta H$ (J/g)	14.32	14.02	15.00
	p.f (°C)	143.37	148.97	145.03
	pico máximo	146.60	151.56	149.50
60°C	$\Delta H$ (J/g)	14.32	26.78	14.06
	p.f (°C)	142.68	148.84	145.56
	pico máximo	146.30	152.66	149.70

Ver figura 24. Relación del calor de fusión ( $\Delta H$ ) vs tiempo (pág. 44)

La figura 20 muestra el termograma del Estearato de Magnesio que presenta dos endotermas de fusión muy amplias y poco profundas. La primera a 83.46°C y la segunda a 106.37°C, con picos máximos de 94.70°C y 110.60°C y calores de fusión de 32.21 y 9.52 J/g respectivamente. Así como la endoterma del Naproxeno, que ya se mencionó anteriormente, ver tabla. VIII.

La endoterma de la mezcla física 1:1 al iniciar el estudio (Naproxeno-Estearato de Magnesio), presenta un gran cambio, solo aparece una pequeña endoterma apenas visible, con una endoterma de fusión de 142.08°C y un pico máximo a 146.40°C.

En las figuras 21, 22 y 23 se observan las endotermas de fusión de la mezcla al inicio y las endotermas al final del estudio a 24, 40 y 60°C.

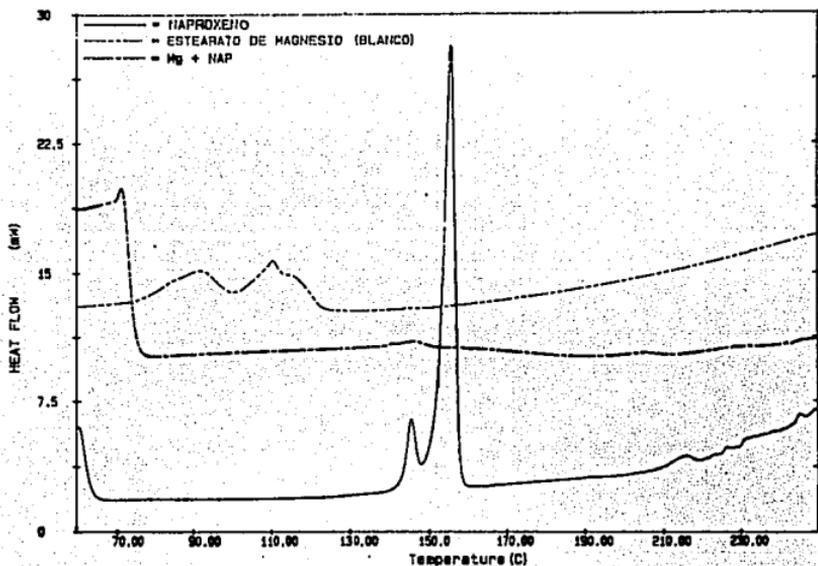


FIG. 20. Termogramas del Naproxeno, Estearato de Magnesio y de la mezcla 1:1 Naproxeno-Estearato de Magnesio al iniciar el estudio.

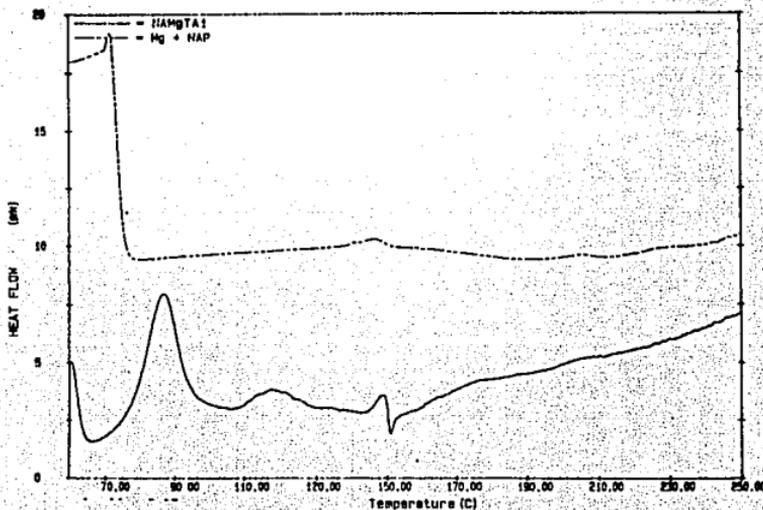


Fig. 21. Termogramas de la mezcla 1:1 Naproxeno-Estearato de Magnesio al iniciar el estudio (Mg+NAP) y después de 18 semanas (NAMGTA) a 24°C

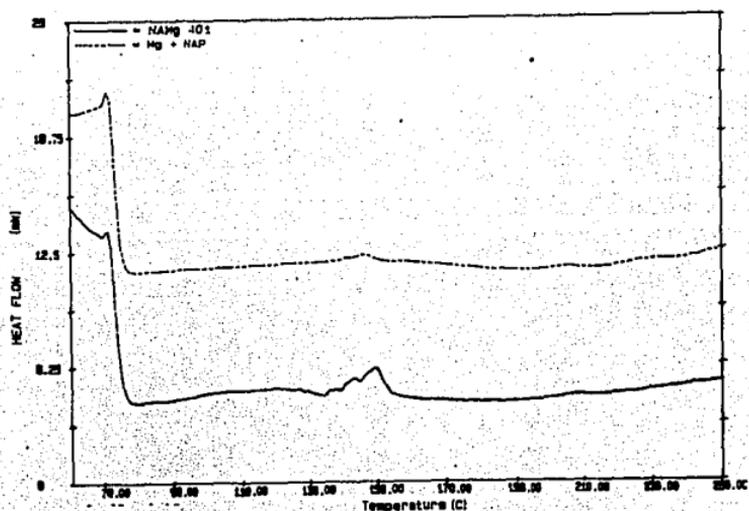


Fig. 22. Termogramas de la mezcla Naproxeno-Estearato de Magnesio al inicio (Mg+NAP) y después de 18 semanas (NAMg401) a 40°C.

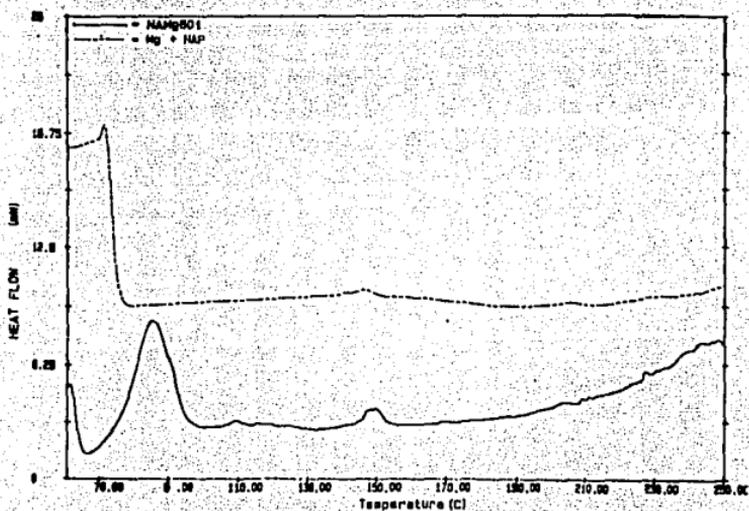


Fig. 23. Termogramas de la mezcla Naproxeno-Estearato de Magnesio al inicio del estudio (Mg+NAP) y después de 18 semanas (NAMg601) a 60°C.

En el termograma NAMGTA (fig.21) se observan dos endotermas más a 77.07 y 108.50°C aparte de la endoterma que corresponde al Naproxeno, en NAMG40 no se observan y en NAMG60 sí, esto se debe a un error de lectura del aparato, por que en realidad los termogramas deben de presentar esas dos endotermas más, aparte de la pequeña endoterma que corresponde al Naproxeno; Botha (2), reporta el termograma que corresponde a la mezcla 1:1 Naproxeno-Estearato de Magnesio ver figura 3 (pág. 12).

Botha (2) reporta que existe incompatibilidad con el Estearato. Los resultados muestran que existe una incompatibilidad física, y esto se demuestra con los resultados de CLAR, donde la cantidad de Naproxeno obtenida al final del experimento (18 semanas) a 60°C es muy aproximado al porcentaje obtenido al iniciar el estudio (ver tabla VII, pág. 32), pues es un método específico para cuantificar el % de principio activo en este caso de Naproxeno.

Por DSC, los calores de fusión presentan una disminución pronunciada respecto a la del Naproxeno solo. (Ver fig. 24).

Atribuimos esto a:

Primero, cuando dos sustancias se mezclan, la pureza de cada una es reducida y generalmente el resultado es más bajo.

Segundo, la entalpia de fusión del Naproxeno comprimido sin excipientes presenta un  $\Delta H$  de 104.89 J/g (ver tabla VIII, pág. 34) y disminuye a 14.32 J/g (ver tabla X, pág. 40) en la mezcla física Naproxeno-estearato de magnesio 1:1, explicamos esto a que gran parte del Naproxeno se encuentra disuelto en el Estearato de Magnesio, es decir, el calor necesario para que exista una fusión del Naproxeno es de 104.89 J/g, en cambio en la mezcla es de 14.32 J/g, esto indica que solo una cantidad de Naproxeno está presente al llegar a su punto de fusión y otra parte se encuentra fundida en el Estearato de Magnesio ya fundido, dando como resultado una cantidad de calor muy bajo. Esto apoyándolo en los resultados de CLAR, en la que indica que solo un 0.82, 1.5 y 3.45 % se ha degradado al final del estudio después de 18 semanas a 24, 40 y 60°C respectivamente.

Tercero como el área es directamente proporcional a la entalpia, implica que si el área es pequeña la entalpia también, y como se observa en los termogramas el pico que corresponde al Naproxeno, está totalmente disminuido, dando esos resultados tan bajos, mostrados en la tabla. X. (pág. 40).

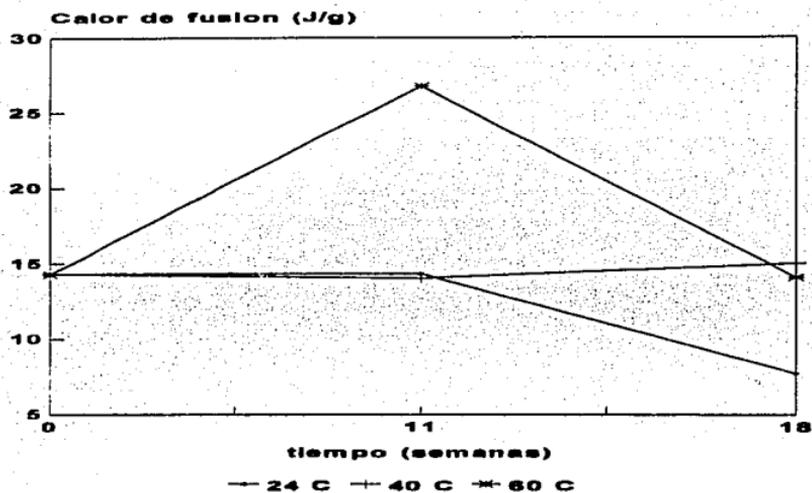


Fig. 24. Relacion de entalpias vs tiempo de la mezcla de comprimidos naproxeno-estearato de magnesio.

### e) DIFRACCIÓN DE RAYOS X, POR EL MÉTODO DE POLVOS.

Comparación de los difractogramas del patrón de Naproxeno en polvo y el Naproxeno utilizado en forma de comprimido. Utilizando los datos de los ángulos  $2\theta$  de ambos difractogramas, para sacar medidas de dispersión de datos.

Tabla. XI. Medidas de dispersión de datos de los ángulos  $2\theta$ .

patrón de Naproxeno en polvo $2\theta$ teórica	muestra de Naproxeno en comprimido $2\theta$ experimental	diferencia de los ángulos $2\theta$ $\Delta 2\theta = 2\theta_{exp} - 2\theta_{teórica}$
6.681	7.193	0.512
12.636	13.149	0.513
13.348	13.836	0.488
16.810	17.322	0.512
17.993	18.509	0.516
18.931	19.506	0.575
20.073	20.527	0.454
20.333	20.860	0.527
22.274	22.821	0.547
23.740	24.211	0.471
24.000	24.460	0.460
25.274	25.765	0.491
28.420	28.883	0.463
	$\bar{X} = 0.502$	6.529
	$s = 0.0357$	
	$c.v = 7.12 \%$	

Ver figura 25.

La comparación de los datos del ángulo  $2\theta$  entre el patrón de Naproxeno en polvo (42), y el Naproxeno utilizado en forma de comprimido, se hizo para saber la variabilidad existente entre los datos.

En nuestros datos ese desplazamiento da como resultado una desviación estándar pequeña de tan solo 0.0357 (ver tabla XI), esta variación entre los datos teóricos y experimentales es pequeña y homogénea, según se visualiza en la figura 25.

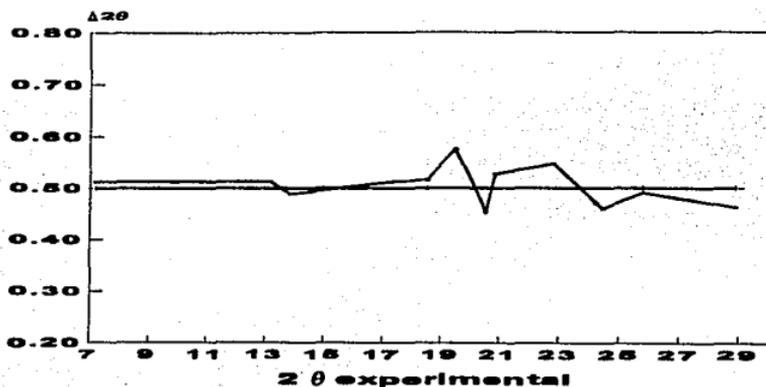


Fig. 25. Medidas de dispersión de datos  $2\theta$ .

La figura 26 muestra el difractograma del patrón de Naproxeno en polvo y el difractograma del Naproxeno en comprimido

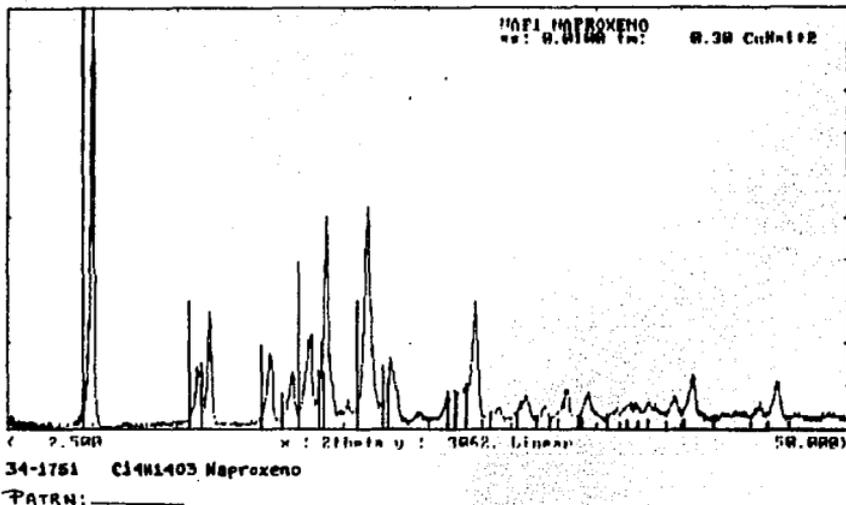


Fig. 26. Difractogramas del patrón de Naproxeno (tarjeta 34-1751) y Naproxeno en comprimido.

Las figuras 27 y 28 muestran los difractogramas del avicel® PH101 y Estearato de Magnesio respectivamente. Como se aprecia el avicel es amorfo; el Estearato de Magnesio presenta algunos planos de difracción entre los ángulos  $2\theta$  de (3.995 a 9.319) y los ángulos  $2\theta$  que comprenden de (19.139 a 23.792) es un pico amplio lo que indica cierto grado de ordenamiento.

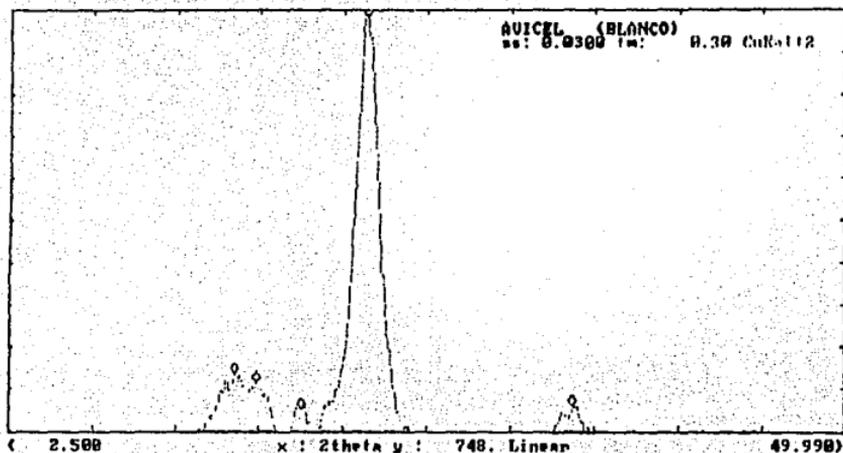


Fig. 27. Difractograma del avicel® PH101

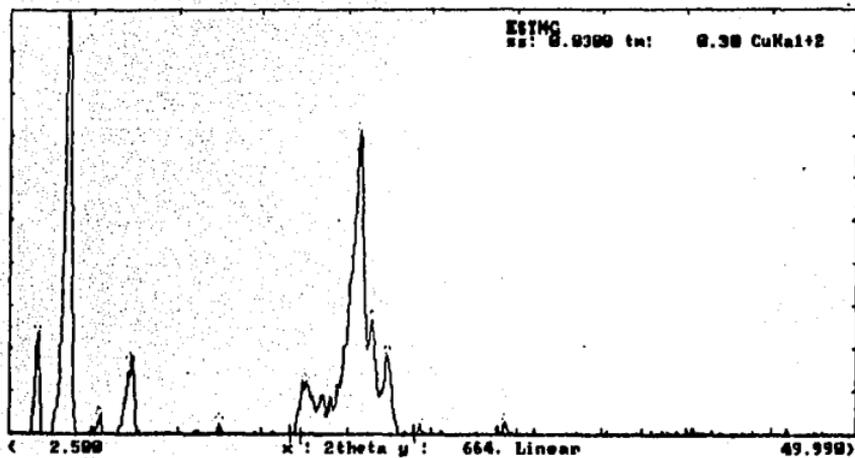


Fig. 28. Difractograma del Estearato de Magnesio.

## MEZCLA NAPROXENO-AVICEL® PH101

Las figuras 29 y 30 muestran las intensidades y ángulos  $2\theta$  de los perfiles de Difracción por Rayos X de la mezcla física (1:1) Naproxeno-Avicel solo a  $60^{\circ}\text{C}$ , indicando con una flecha los ángulos  $2\theta$  que se tomaron en cuenta para el análisis, estos ángulos son (6.831, 22.611 y 28.544) esto dependió de los cambios en las intensidades más pronunciadas desde el inicio al final del estudio.

Las tres intensidades tomadas en cuenta, dos corresponden a los ángulos  $2\theta$  del Naproxeno y uno a la mezcla, como se muestran en las tablas (XII, XIV y XVI) con sus respectivas figuras (31, 33 y 35), estos datos de intensidades relativas son el promedio de las dos muestras leídas cada 15 días para cada temperatura.

Las tablas XIII, XV y XVII, con sus respectivas figuras son el resultado en ln de las tablas (XII, XIV y XVI), solo para visualizar su tendencia y correlación.

La tendencia que muestran las intensidades en general a 24, 40 y  $60^{\circ}\text{C}$ , fue una pequeña variación respecto al tiempo, los difractogramas a simple vista no muestran cambios importantes, no existe aparición o desaparición, o disminución drástica a ningún ángulo, lo cual indica que el avicel no interfiere en la estructura cristalina del Naproxeno, aun cuando se ejerce una presión, resultando una vez más por este método de difracción de Rayos X una compatibilidad en el estado sólido, como se corrobora con los dos métodos anteriores.

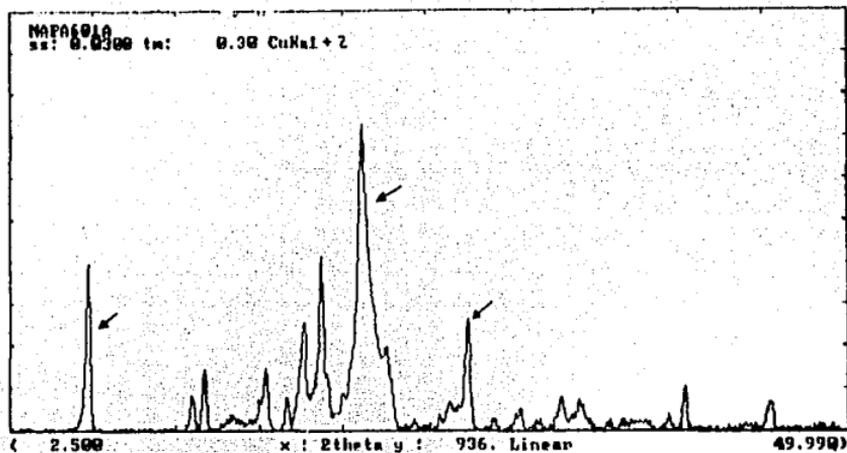


Fig. 29. Difractograma de la mezcla Naproxeno-Avicel®PH101 al iniciar el estudio a  $60^{\circ}\text{C}$ .

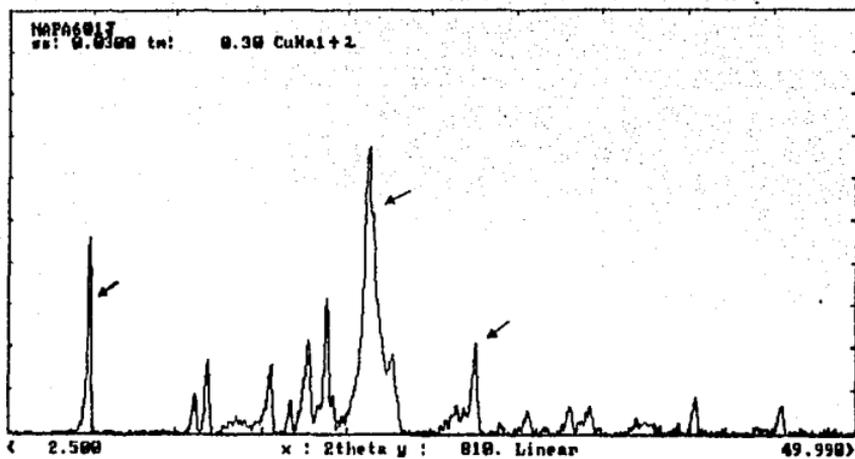


Fig. 30. Difractogramas de la mezcla Naproxeno-Avicel@PH101 a las 18 semanas de estudio a 60°C.

Datos promedio de las intensidades relativas de las dos muestras utilizadas durante todo el experimento, a sus respectivas temperaturas para ambas mezclas.

Tabla. XII. NAPATA. relación del promedio de intensidades relativas vs tiempo de la mezcla Naproxeno-Avicel® PH101 a 24°C.

ángulos 2θ	tiempo (semanas)					
	2.5	3.5	7.4	9.4	12.4	16
6.831	1026.5	804.5	816.5	912.0	747.0	643.5
22.611	1292.0	1213.5	1122.0	1063.5	1080.0	1017.0
28.544	476.5	452.5	365.0	394.0	373.0	357.5

ver figura 31.

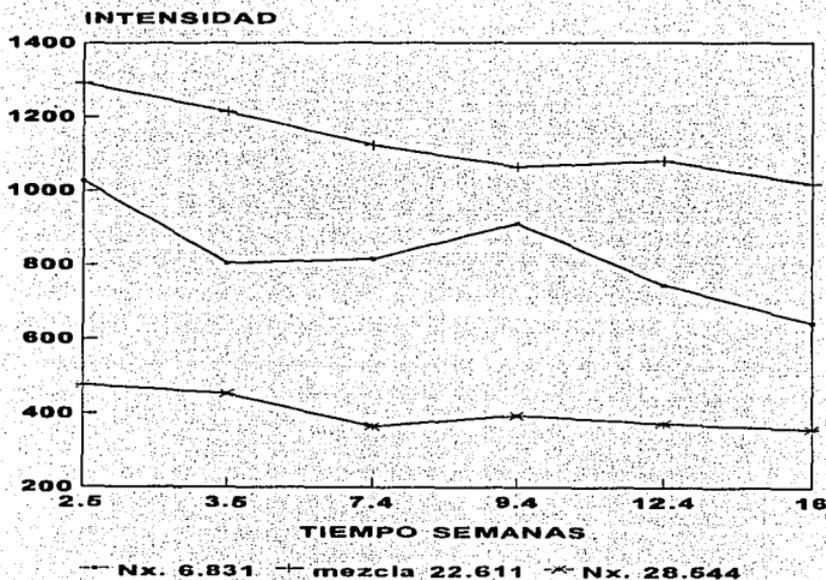


Fig. 31. Intensidad vs tiempo de la mezcla naproxeno-avicel® PH101 a temperatura ambiente (24°C)

Tabla. XIII. Valores en ln de las intensidades promedio que corresponden a los ángulos 2θ utilizados, de los difractogramas para el análisis de la mezcla Naproxeno-Avicel a 24°C.

tiempo (semanas)	ángulos 2θ		
	6.831	22.611	28.544
2.5	6.9339	7.1639	6.1664
3.5	6.6902	7.1012	6.1147
7.4	6.7050	7.0228	5.8998
9.4	6.8156	6.9693	5.9763
12.4	6.6160	6.9847	5.9215
16.0	6.4669	6.9251	5.8791
regresión	0.7987	0.9380 p	0.8664

Ver figura 32. Nx=Naproxeno; mezcla=Naproxeno-Avicel.

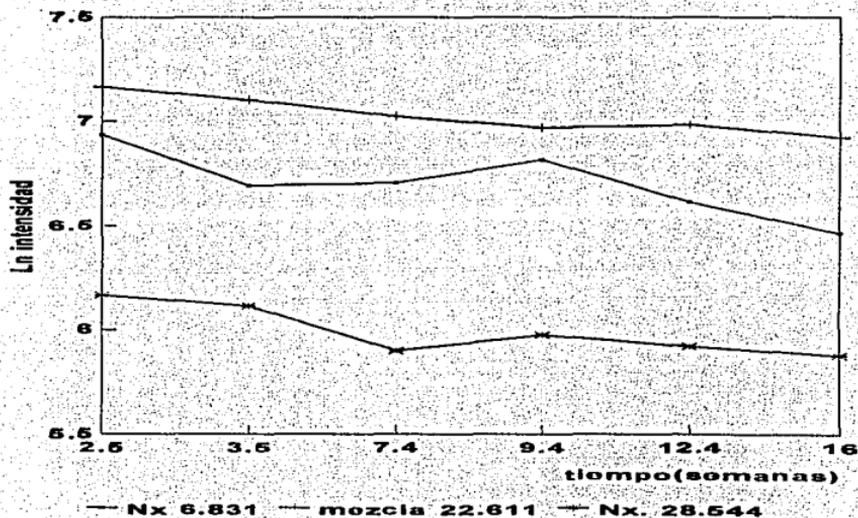


Fig. 32. Ln de Intensidad vs tiempo de la mezcla naproxeno-avicel a 24°C.

Tabla. XIV. NAPA40 relación del promedio de intensidades relativas vs tiempo de la mezcla Naproxeno-Avicel® a 40°C.

ángulos 20	tiempo (semanas)						
	2.5	6.5	7.4	9.4	10.4	12.4	16
6.831	1008.0	721.5	691.5	798.0	727.5	706.5	665.0
22.611	1456.5	1017.0	1009.5	1074.5	934.5	958.0	986.0
28.544	523.5	344.0	351.0	345.5	324.0	242.0	324.0

Ver figura 33.

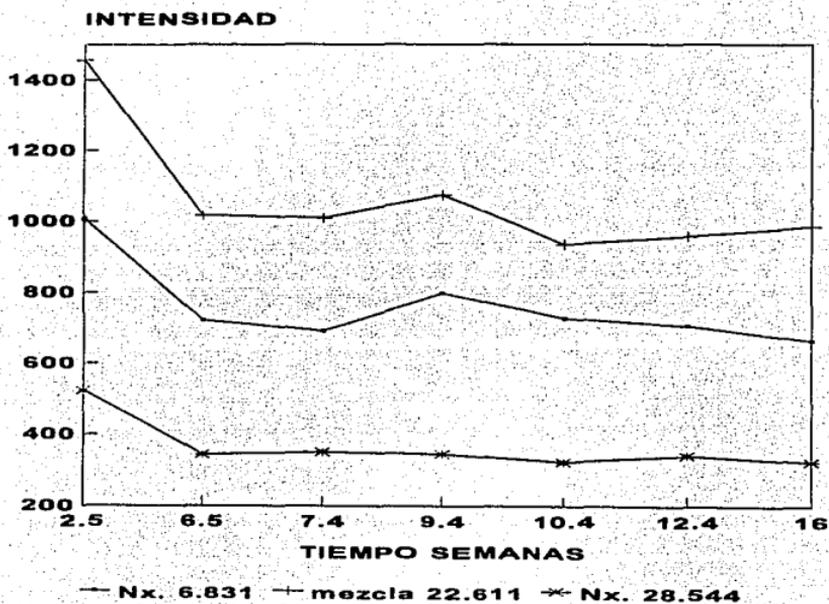


Fig. 33. Intensidad vs tiempo de la mezcla naproxeno-avicel a 40°C.

Tabla. XV. Valores en  $\ln$  de las intensidades promedio, que corresponden a los ángulos  $2\theta$  utilizados, de los difractogramas para el análisis de la mezcla Naproxeno-Avicel@PH101 a  $40^{\circ}\text{C}$ .

tiempo (semanas)	ángulos $2\theta$		
	6.831	22.611	28.544
	$\ln I$	$\ln I$	$\ln I$
2.5	6.9157	7.2837	6.2605
6.5	6.5813	6.9246	5.8406
7.4	6.5388	6.9172	5.8607
9.4	6.6821	6.9796	5.8449
10.4	6.5896	6.8400	5.7807
12.4	6.5603	6.8648	5.8348
16.0	6.4997	6.8936	5.7822
regresión	0.7550	0.7361	0.7639

Ver figura 34. Nota: Nx=Naproxeno, mezcla = Naproxeno-Avicel@PH101.

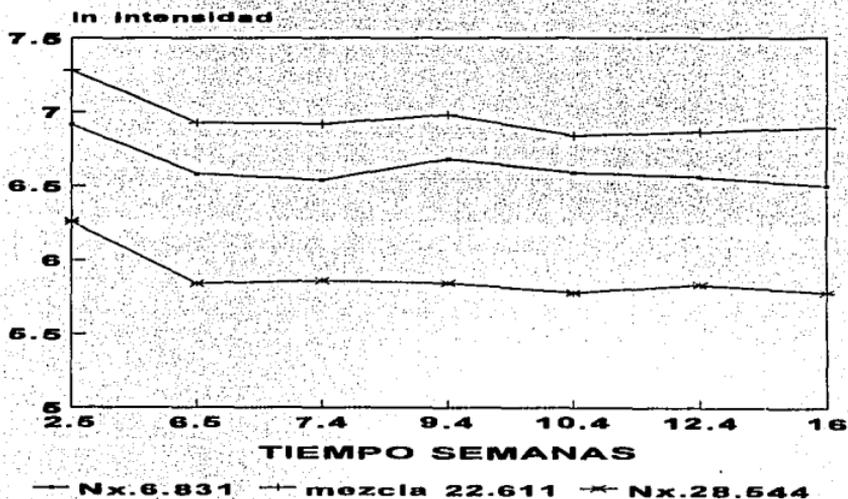


Fig.34.  $\ln$  de intensidades vs tiempo de la mezcla Naproxeno-avicel a  $40^{\circ}\text{C}$ .

Tabla. XVI. NAPA60 relación del promedio de intensidades relativas vs tiempo de la mezcla Naproxeno-Avicel@PH101 a 60°C.

ángulos2θ	tiempo (semanas)							
	2.5	3.5	6.5	7.4	9.4	10.4	12.4	18
6.831	799.0	757.5	715.5	731.5	663.0	699.0	420.5	372
22.611	1252.5	1279.5	1142.0	1109.5	1033.	1069.5	1056.5	981
28.544	519.5	429.5	370.0	368.5	362.5	369.5	342.5	316

Ver. figura 35.

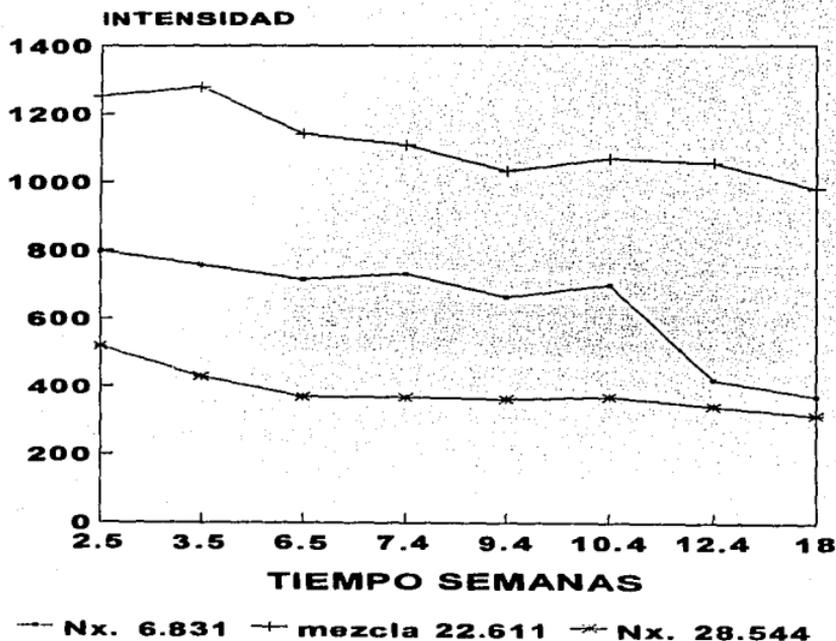


Fig.35. Intensidad vs tiempo de la mezcla naproxeno-avicela 60°C.

Tabla. XVII. Valores promedio de las intensidades relativas que corresponden a los ángulos 2θ utilizados de los difractogramas, para el análisis de la mezcla Naproxeno-Avicel@PH101 a 60°C.

tiempo (semanas)	ángulos 2θ		
	6.831	22.611	28.544
	ln I	ln I	ln I
2.5	6.6833	7.1328	6.2528
3.5	6.6300	7.1542	6.0626
6.5	6.5729	7.0405	5.9135
7.4	6.5950	7.0116	5.9094
9.4	6.4967	6.9402	5.8930
10.4	6.5496	6.9749	5.9121
12.4	6.0414	6.9627	5.8362
18.0	5.9188	6.8885	5.7557
regresión	0.8982	0.9243	0.8728

Ver figura 36. Nota: Nx=Naproxeno, mezcla = Naproxeno-Avicel.

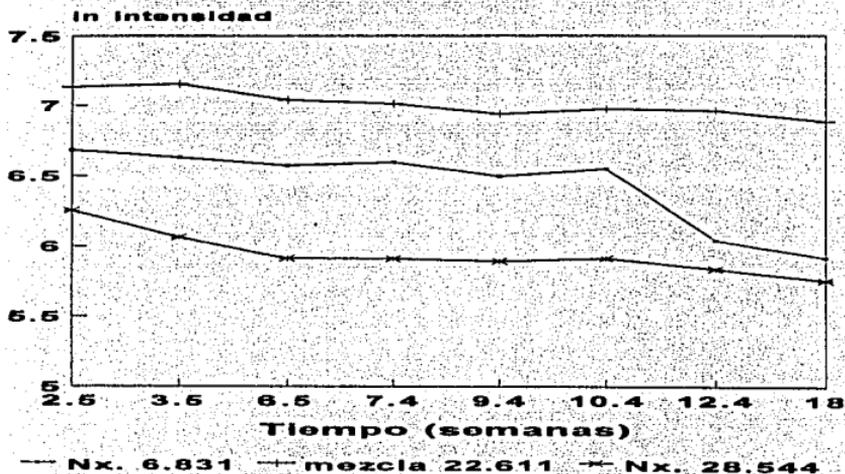


Fig.36.Ln de intensidad vs tiempo de la mezcla Naproxeno-avicel a 60°C.

## MEZCLA NAPROXENO-ESTEARATO DE MAGNESIO

Las figuras 37 y 38 muestran las intensidades y ángulos  $2\theta$  de los perfiles de difracción por rayos X, de la mezcla física 1:1 Naproxeno-Estearato de Magnesio solo a  $60^{\circ}\text{C}$ , que es la temperatura a la cual se visualizan los cambios más notables, se indican con una flecha los ángulos  $2\theta$  que se tomaron en cuenta para el análisis, estos ángulos son (5.497, 22.462 y 28.525).

A simple vista los difractogramas no parecen tener diferencias, pero en el intervalo que corresponde a los ángulos  $2\theta$  (20.92-23.74), en donde se observa un doblete (ver fig. 37, segunda flecha) en la cual el primer pico con un ángulo de 22.075 presenta una intensidad relativa de 659.98 y el segundo pico con un ángulo  $2\theta$  de 22.462 con una intensidad relativa de 873.5, esto al iniciar el estudio; el doblete también se aprecia en la (fig. 38), pero estos dos picos tienen un cambio, en el cual el primer pico aumenta su intensidad y el segundo pico disminuye esa intensidad, es decir el primer pico al inicio tiene una intensidad de 659.98 y aumenta a 823.96 después de 18 semanas, el segundo pico disminuye de 873.5 a 630 después de 18 semanas de estudio solo a  $60^{\circ}\text{C}$ , ya que a 24 y a  $40^{\circ}\text{C}$  no se aprecian estos cambios.

Podemos explicar esto a que en este intervalo (22.075 a 22.462), los planos de difracción del Naproxeno coinciden con los planos semiordenados del Estearato de Magnesio (ver fig. 26 y 28), semiordenados, porque el difractograma del Estearato muestra en este intervalo de ángulos  $2\theta$  un pico ancho, y esto en difracción de rayos X, se considera amorfo. Podemos pensar que este aumento en la intensidad se debe a un cambio en la estructura cristalina influenciada por el tiempo de almacenamiento y la temperatura de calentamiento de  $60^{\circ}\text{C}$ .

Ennio Laine (38) reporta que algunas bases de ácidos grasos para supositorio, después de un tiempo de almacenamiento, así como la exposición a diferentes temperaturas en la cual a mayor tiempo y temperatura los difractogramas muestran mejor cristalinidad respecto a la inicial.

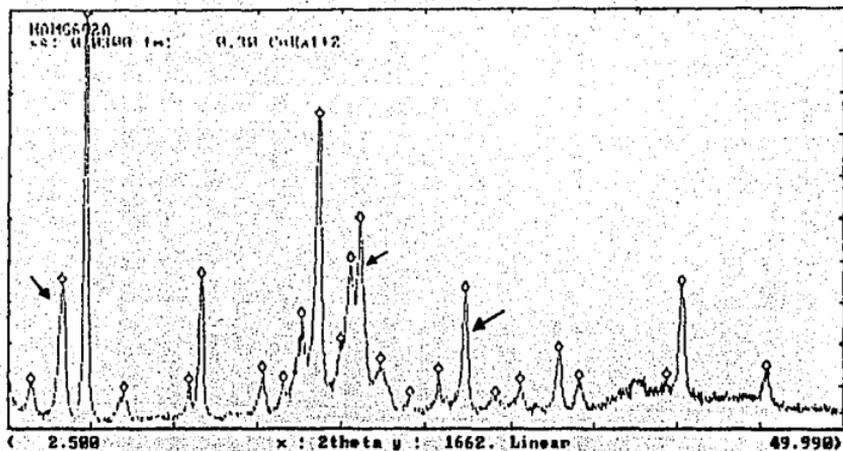


Fig. 37. Difractograma de la mezcla Naproxeno-Estearato de Magnesio al iniciar el estudio a 60°C.

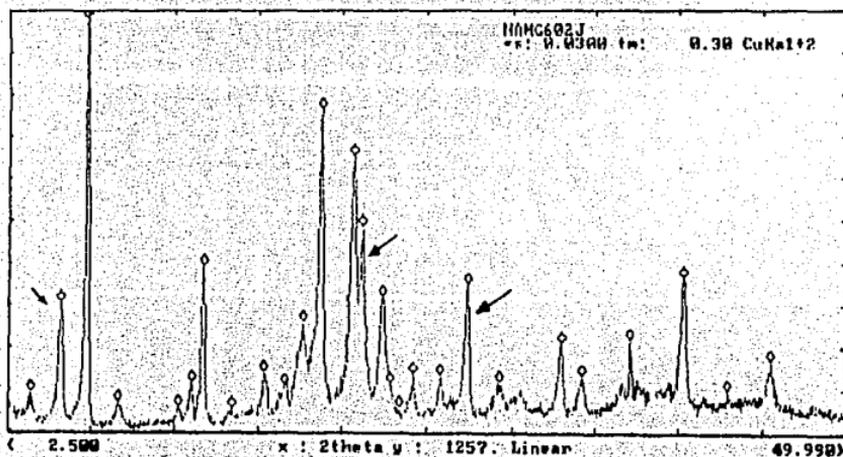


Fig. 38. Difractograma de la mezcla Naproxeno-Estearato de Magnesio a las 18 semanas de estudio a 60°C.

Sabemos que el Estearato de Magnesio es una mezcla de magnesio con ácidos grasos, y pueden suceder estos cambios en esos planos semiordenados, pues la temperatura aumenta la energía cinética de las moléculas, favoreciendo el movimiento de ciertos planos en la estructura del cristal.

En cuanto a la disminución de la otra intensidad podemos decir que indica la interacción física del Naproxeno con el Estearato de Magnesio.

Las tablas XVIII, XX y XXII muestran los datos de las intensidades, con sus respectivos ángulos  $2\theta$  a 24, 40 y  $60^{\circ}\text{C}$ . con sus respectivas figuras (39, 41 y 43), nos muestran la tendencia de degradación que tiene en función de la temperatura, en la que las curvas más pronunciadas son a  $60^{\circ}\text{C}$ , como se observa en la figura 43 pág. 64.

Tabla. XVIII. NAMGTA relación del promedio de intensidades relativas vs tiempo de la mezcla Naproxeno-Estearato de Magnesio a 24°C.

ángulos 20	tiempo (semanas)						
	2.5	3.5	6.5	7.4	9.4	12.4	16
5.497	584.5	527.0	459.5	466.5	470.0	450.0	401.5
22.462	968.0	953.0	797.0	851.5	812.0	826.5	742.5
28.525	563.5	548.5	502.5	467.5	453.3	451.0	439.5

Ver figura 39.

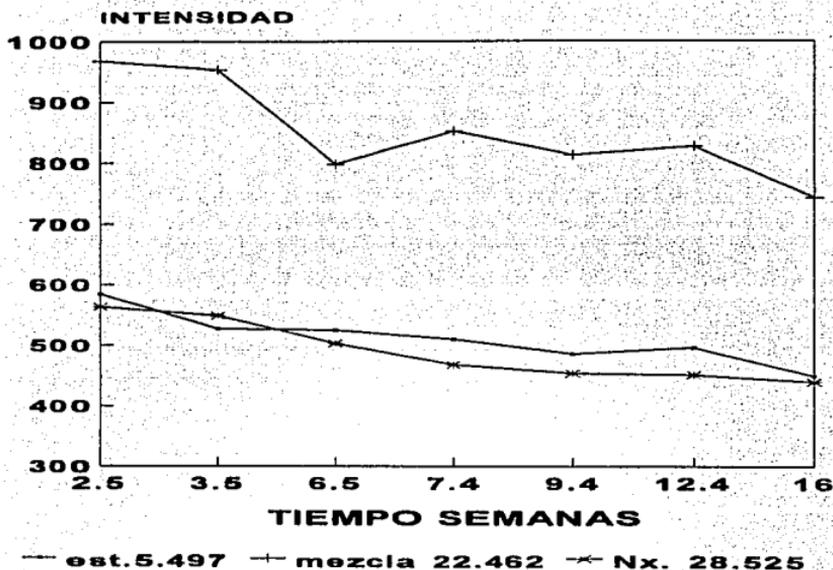


Fig.39 intensidad vs tiempo de la mezcla Naproxeno-estearato a 24°C.

Tabla XIX. Valores en ln del promedio de intensidades relativas que corresponden a los ángulos 2θ utilizados de los difractogramas, para el análisis de la mezcla Naproxeno-Estearato de Magnesio a 24°C.

tiempo (semanas)	ángulos 2θ		
	5.497	22.462	28.525
	ln I	ln I	ln I
2.5	6.3707	6.8752	6.3341
3.5	6.2672	6.8596	6.3071
6.5	6.2624	6.6808	6.2195
7.4	6.2334	6.7469	6.1473
9.4	6.1851	6.6995	6.1169
12.4	6.2065	6.7171	6.1114
16.0	6.1081	6.6100	6.0856
regresión	0.9149	0.8684	0.9135

Ver figura 40. Nota: Nx=Naproxeno, est=Estearato, mezcla=est+Nx.

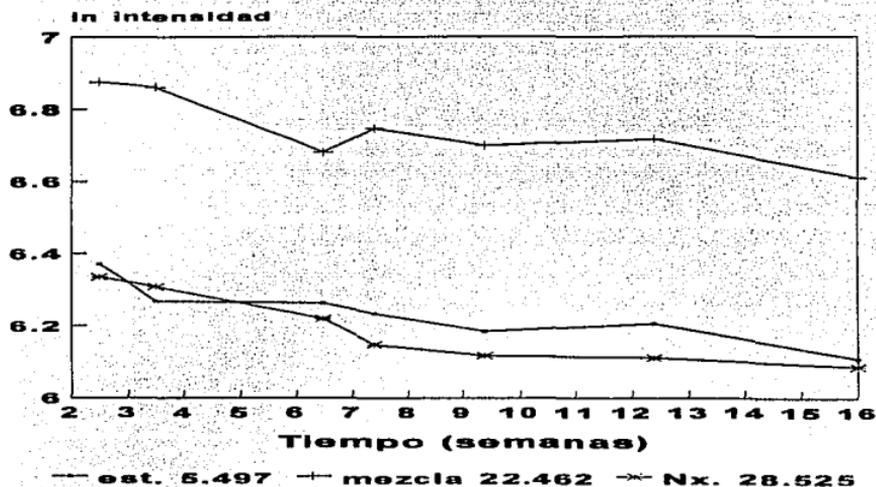


Fig. 40. Ln de Intensidad vs tiempo de la mezcla naproxeno-estearato a 24°C.

Tabla. No. XX. NAMG40 relación del promedio de intensidades relativas vs tiempo de la mezcla Naproxeno-Estearato de Magnesio a 40°C.

ángulos 20	tiempo (semanas)					
	2.5	3.5	6.5	7.4	9.4	12.4
5.497	677.0	628.5	544.0	500.5	502.5	518.0
22.462	1053.5	997.0	913.0	886.0	862.5	795.0
28.525	580.5	589.0	519.0	481.5	510.5	479.5

Ver figura 41.

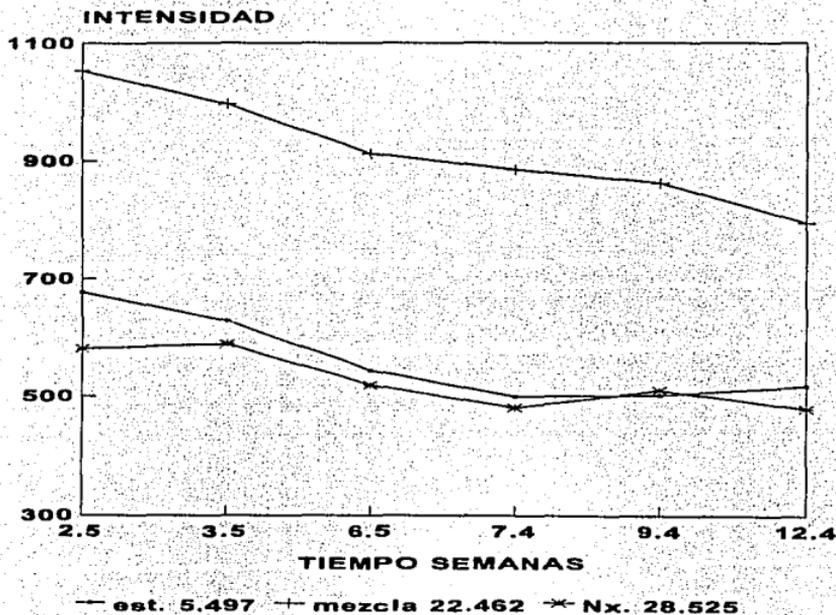


Fig. 41 Intensidad vs tiempo de la mezcla Naproxeno-estearato a 40°C.

Tabla No. XXI. Valores en  $\ln$  de las intensidades promedio que corresponden a los ángulos 20 utilizados de los difractogramas, para el análisis de la mezcla Naproxeno-Estearato de Magnesio a 40°C.

tiempo (semanas)	ángulos 20		
	5.497	22.462	28.525
	$\ln I$	$\ln I$	$\ln I$
2.5	6.5176	6.9598	6.3638
3.5	6.4433	6.9047	6.3784
6.5	6.2989	6.8167	6.2519
7.4	6.2156	6.7867	6.1769
9.4	6.2195	6.7598	6.2353
12.4	6.2499	6.6783	6.1727
regresión	0.8432	0.9885	0.8751

Ver figura 42. Nota: Nx=Naproxeno, est= Estearato de Magnesio, mezcla=est+Nx.

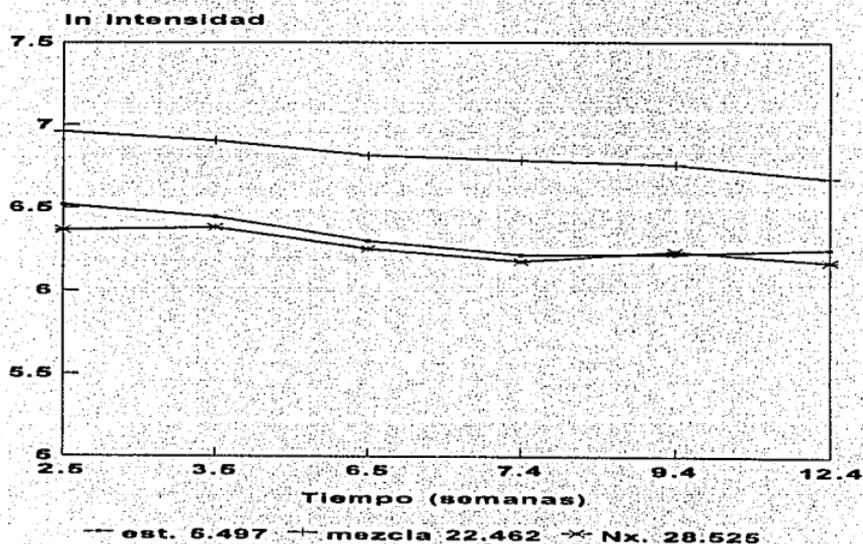


Fig. 42.  $\ln$  de Intensidad vs tiempo de la mezcla Naproxeno-estearato a 40°C.

Tabla .XXII. NAMG60 relación del promedio de intensidades relativas vs tiempo de la mezcla Naproxeno-Estearato de Magnesio a 60°C.

ángulos 20	tiempo (semanas)							
	2.5	3.5	6.5	7.4	9.4	12.4	16	18
5.497	666.0	552.5	523.5	523.0	395.0	436.5	439.0	424.5
22.462	873.5	841.5	734.5	667.5	630.5	631.0	639.5	630.0
28.525	596.5	520.0	490.0	478.0	442.0	447.5	431.0	426.0

Ver figura 43.

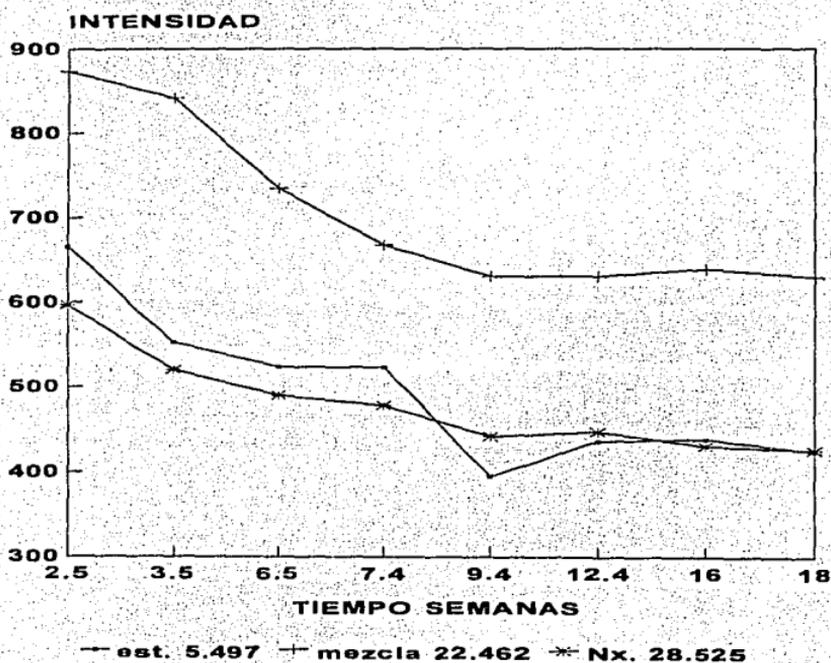


Fig. 43 Intensidad vs tiempo de la mezcla Naproxeno-estearato a 60°C.

Tabla. XXIII. Valores en  $\ln$  del promedio de intensidades relativas que corresponden a los ángulos  $2\theta$  utilizados de los difractogramas, para el análisis de la mezcla Naproxeno-Estearato de Magnesio a  $60^\circ\text{C}$ .

	ángulos $2\theta$		
tiempo (semanas)	5.497	22.462	28.525
	$\ln I$	$\ln I$	$\ln I$
2.5	6.5012	6.7725	6.3910
3.5	6.3144	6.7351	6.2538
6.5	6.2605	6.5991	6.1944
7.4	6.2595	6.5035	6.1696
9.4	5.9788	6.4465	6.0913
12.4	6.0787	6.4473	6.1036
16.0	6.0844	6.4606	6.0661
18.0	6.0509	6.4457	6.0544
regresión	0.8005	0.8631	0.8834

Ver figura 44. Nota: Nx=Naproxeno, est=Estearato, mezcla=est+Nx.

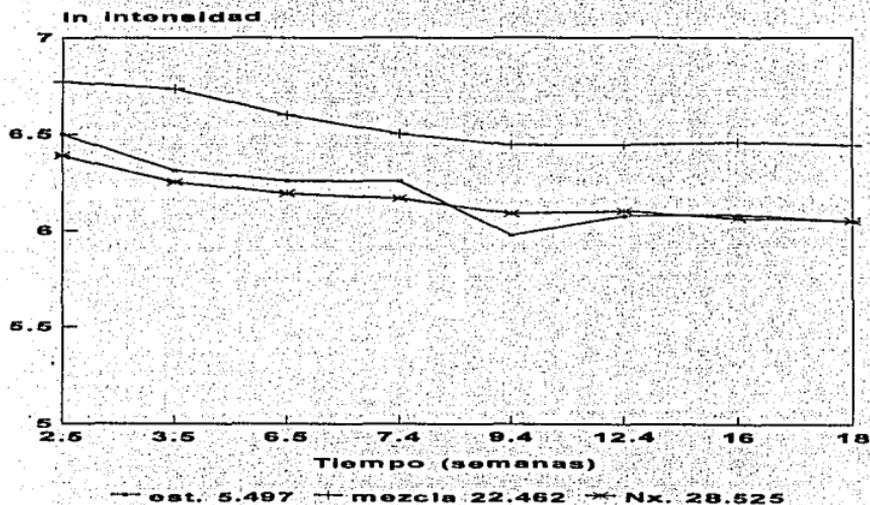


Fig. 44 Ln de Intensidad vs tiempo de la mezcla Naproxeno-estearato a  $60^\circ\text{C}$ .

## CONCLUSIONES

a.- El estudio por CLAR indica que el Naproxeno no se degrada con el Avicel®PH101. En la mezcla Naproxeno-Estearato de Magnesio se degrada muy poco, siendo más evidente a 60°C.

b.- Por DSC indica que la interacción potencial entre el Avicel® PH101 y Naproxeno no existe en la mezcla física a cualquiera de las tres temperaturas. En cuanto a la mezcla física Naproxeno-Estearato de Magnesio, la interacción sólido-sólido, existe originando una incompatibilidad física, siendo más evidente a 60°C.

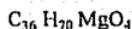
c.- Por Difracción de Rayos X, las intensidades no muestran ningún cambio en la cristalinidad del Naproxeno, en la mezcla con Avicel® PH101. En la mezcla Naproxeno-Estearato de Magnesio, existen cambios, en las intensidades de los ángulos 2θ (22.075-22.462), siendo más evidente a 60°C.

Podemos decir que los tres métodos empleados son de gran utilidad en el estudio de estabilidad acelerada sólido-sólido. Los resultados de dichos métodos corroboran, que la interacción es de tipo físico, en la mezcla Naproxeno-Estearato de Magnesio y entre Naproxeno-Avicel® PH101 no hay interacción.

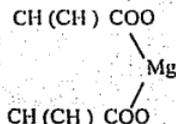
## ANEXOS

### 1.0. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTEARATO DE MAGNESIO.

El Estearato de Magnesio es el excipiente más ampliamente usado como lubricante en la manufactura de tabletas y cápsulas. Sin embargo estas propiedades de lubricación varían de una marca comercial a otra. Se han observado diferencias en las propiedades físicas y químicas de las diferentes marcas comerciales de Estearato de Magnesio, pero aunque las propiedades químicas sean diferentes, las propiedades de lubricación son similares (10).



estructura:



Polvo impalpable de baja densidad, fino, blanco, sin olor, el polvo es untuoso, y fácilmente adherente a la piel. Su p.f.  $88.5^{\circ}\text{C}$ ; peso molecular 591.3; densidad  $1.03-1.08 \text{ g/cm}^3$ ; solubilidad insoluble en agua, alcohol, éter, ligeramente soluble en alcohol caliente y benceno. Absorbe poca agua, no fluye, polvo cohesivo. Contenido de humedad 3.00 y 3.85%; por si solo carece de propiedades de compactación.

Estable en condiciones de almacenamiento, no polimerizable por si mismo.

Incompatible con sustancias ácidas, alcalinas, sales de hierro y con materiales fuertemente oxidantes.

El Estearato de Magnesio es considerado como material no tóxico en fármacos, puede retardar la disolución del fármaco en la forma de dosificación sólida, por eso es recomendable utilizarlo a bajas concentraciones de 0.5-1.0% w/w. Puede también incrementar la friabilidad de la tableta (10,11).

Sawh, D.G. (39), realizó un estudio por DSC para investigar, el efecto de dos condiciones de secado, en diferentes estados de hidratación de un polvo de Estearato de Magnesio comercial ver (fig. 45).

La muestra 3 exhibe tres grandes endotermas de aproximadamente  $79, 97$  y  $119^{\circ}\text{C}$ .

La muestra 2 exhibe solo dos endotermas de aproximadamente  $90$  y  $119^{\circ}\text{C}$ .

La muestra uno exhibe solo una endoterma pequeña.

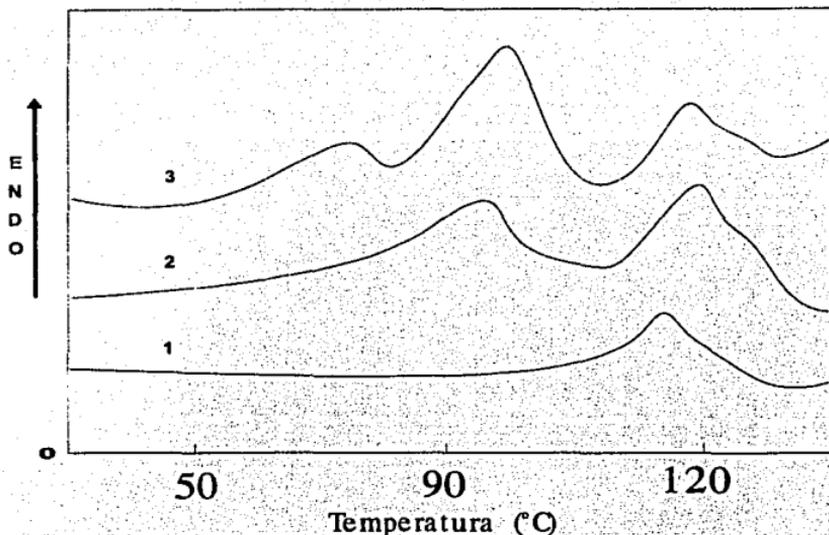


Fig. 45. Endotermas del Estearato de Magnesio por DSC.

Leinanen (11) realizó un estudio sobre las propiedades de lubricación de Estearato de Magnesio amorfo y Estearato de Magnesio puro y cristalino.

La figura 46 (a y b) muestra los patrones de difracción del Estearato de Magnesio amorfo.

La figura 46 (c y d) muestra los difractogramas de Estearato de Magnesio químicamente puro y cristalino.

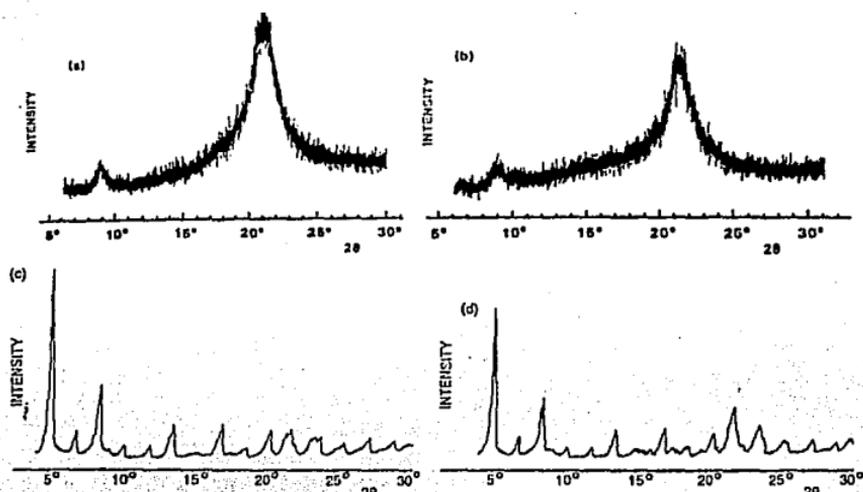


Fig. 46. Difractogramas del Estearato de Magnesio en polvo amorfo (a y b) y químicamente puro (c y d).

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## 2.0 CELULOSA MICROCRISTALINA (Avicel ® PH101).

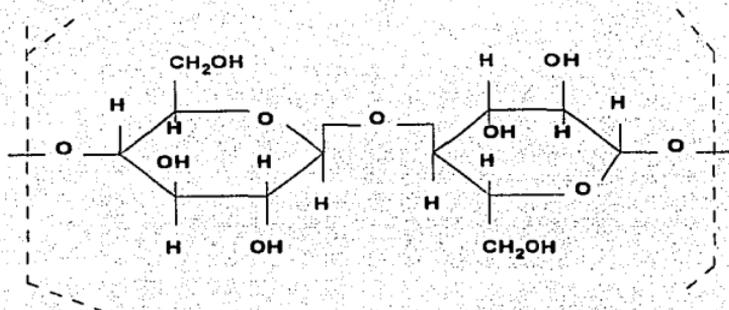
Se utiliza como diluyente en tabletas y cápsulas, desintegrante de tabletas y como agente que incrementa la viscosidad.

Propiedades fisicoquímicas.

Nombre químico: celulosa

Formula  $(C_6H_{10}O_5)_n$   $n=220$

Estructura:



Peso molecular aproximado de 36,000.

Celulosa purificada, parcialmente depolimerizada, polvo cristalino, compuesto de partículas porosas, disponibles en diferentes tamaños de partículas, con propiedades diferentes, pH 101 y 102; para pH 101 el tamaño de partícula aproximado es de 50  $\mu\text{m}$  y para pH 102 de aproximadamente de 100  $\mu\text{m}$ ; p.f. 260-270 °C; insoluble en agua, diluye en ácidos y algunos solventes orgánicos. Ligeramente soluble en solución de hidróxido de sodio (1 en 20).

Estable en condiciones de almacenamiento; es higroscópica. Se utiliza como diluyente en compresión directa, aglutinante en tabletas, desintegrante de tabletas, antiadherente, absorbente y diluyente de cápsulas (10, 12).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- REMINGTON, farmacia, Vol. 2, editorial Panamericana, págs.2000-2012, 2181-2185. (1982).
- 2.- BOTHA. S.A and LOTTER A.P., Compatibility Study Between Naproxeno and Tablet Excipients using Diferential Scanning Calorimetry., Drug Development and Industrial Pharmacy, 16, (8), 1279-1290 (1990).
- 3.- LIEBERMAN AND LACHMAN., Pharmaceutical Dosage Forms Tables Vol.1, Editorial Marcel Dekker, págs.: 26-42. (1980).
- 4.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Editorial PLM, págs. 797-798. (1993).
- 5.- CLARKE'S, Isolation and Identification of Drugs, Editorial The Pharmaceutical Press, págs.799-800, 201-220. (1986).
- 6.- SIR COLIN DOLLERY, Therapeutic Drugs Vol. 2, Editorial Churchill Livisgstone, págs.: N30-N33. (1991).
- 7.- THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, USP XXI, págs. 710. (1985).
- 8.- BRITISH PHARMACOPEIA Vol. I y II, págs.: 384, s85. (1988).
- 9.- ROTH.H.J. AND A. KLEEMANN., Pharmaceutical Chemistry Vol.1 Editorial Halsted Press. Pág.: 88-103. (1988).
- 10.-HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. Editorial American Pharmaceutical Association, págs.: 173-175. (1985).
- 11.-LEINANEN U. I., et al, Journal of Pharmaceutical Sciences., Physical and Lubrication Properties of Magnesium Stearate, Vol. 81, (12), 1194-1198. (1992).
- 12.-LANDIN. M, et al, Comparison of Two varieties of microcrystalline cellulose as filler-binders I. Prednisone Tablets., Drug Development and Industrial Pharmacy., 18, (3), 355-368, (1992)
- 13.-BANKER S. GILBERT AND CHRISTOPHER T. RHODES, Modern Pharmaceutics, Editorial Marcel Dekker, págs.: 209-235, 355-382, 741-751. (1990).
- 14.-ANSEL C. HOWARD, Introduction of Pharmaceutical Dosage Forms, Editorial Lea and Febiger, págs.:83-95. (1985).
- 15.-FORD L. JAMES AND TIMMINS PETER, Pharmaceutical Thermal Analysis Techniques and Applications., Editorial Halsted Press., págs.: 9-17, 25-40, 238. (1989).

- 16.-WELLS I. JAMES., *Pharmaceutical Preformulation the Physicochemical Properties of Drug Substances.*, Editorial Halsted Press., pág.: 152-159, 180-191. (1988).
- 17.-MARTIN ALFRED, *Physical Pharmacy.* Editorial Lea Febiger, pág.:391-394, (1983).
- 18.-GARRETT. E. R. AND CARPER R.F., *Journal. Am. Pharmaceutical Assoc., Sci.* 44, 515, (1955).
- 19.-BYRN P. STEPHEN. *Solid State Chemistry of Drugs.* Editorial Academic Press, pág.: 3-27, 29-48, 55-57. (1982).
- 20.-GUZMAN J., *Optimización y Validación de un método analítico para la cuantificación de Guaifenisina, Clorhidrato de Pseudoefedrina y Bromhidrato de dextrometorfán, en cápsulas, por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC).* Tesis, FES-C, UNAM. (1993).
- 21.-SCHIRNER E. ROGER, *Modern Methods of Pharmaceutical Analysis, Vol. 1.* Editorial CRC. Press, pág.: 361-370. (1990).
- 22.-THE PERKIN-ELMER, *Thermal Analysis System, DSC-7 Differential Scanning Calorimeter Operator's Manual.* Copyright (1990).
- 23.-MILLER BERNARD, *Thermal Analysis, Vol.II, Applications of Thermal Methods in the Pharmaceutical Industry.* Editorial A. Willey Heyden Publication pág.: 876-916. (1982).
- 24.-BROWN E. MICHAEL , *Introduction to Thermal Analysis Techniques and Applications.* Editorial Chapman and Hall, pág.:24-49, 152-162. (1988).
- 25.-WUNDRLICH BERNHARD, *Thermal Analysis.* Editorial Academic Press, Inc., pág.:276-303. (1990).
- 26.-PERKINS A. HENRY, *Física General.*, Editorial Utena., pág.:276-286. (1970).
- 27.-CHEETHAM A. K. AND DAY PETER ., *Solid State Chemistry Techniques.* Editorial Clarendon Press Oxford., pág.: 40-70, (1987).
- 28.-WEST R. ANTHONY , *Solid State Chemistry and its Applications.*, Editorial John Wiley and Sons., pág.: 114-147. (1990).
- 29.-CULLITY B.D. *Elements of X-ray Diffraction.*, Editorial Addison-Wesley Publishing Company., pág.: 8-11, 32-37, 82-87, 397-398. (1978).
- 30.-FLORENCE AND ATWOOD *Physicochemical Principles of Pharmacy.*, Editorial Chapman and Hill., pág.: 21-46. (1988).
- 31.-SAMUEL H. MARON AND PRUTTON, *Fundamentos de fisicoquímica.* Editorial Limusa., pág.: 77-101. (1978).

- 32.-SHELL W. JOHN., Journal of Pharmaceutical Sciences., X-ray and Crystallographic Applications in Pharmaceutical Research., 51, (8), (1962).
- 33.-BLANCO JOSE., et al Influence of Method of Preparation on Inclusion Complexes of Naproxen with Different Cyclodextrins., Drug Development and Industrial Pharmacy., 17, (7), , 943-957, (1991)
- 34.-OTERO-ESPINAR., et al, Interaction of Naproxen with b-ciclodextrin in solution and in the Solid State., International Journal of Pharmaceutics., 79, 149-157, (1992).
- 35.-PESWANI K. S. AND J. K. LALLA., Naproxen Parenteral Formulation Studies., Journal of Parenteral Science and technology., 44, (6), 336-342, (1990).
- 36.-CELEBI N. AND N. ERDEN., Interaction of Naproxen with b-cyclodextrin in Ground mixture., International Journal of Pharmaceutics., 78, 183-187, (1992).
- 37.-BETTINETTI GIAMPIERO., Thermal Behaviour and Dissolutions Properties of Naproxen in Combinations with Chemically modified b-cyclodextrins., Drug Development and Industrial Pharmacy., 18, (1), 39-53, (1992)
- 38.-ENSIO LAINE., et al., On the Structural Behaviour of Triglycerides with Time., International Journal of Pharmaceutics., 43, 241-247, (1988).
- 39.-SAWH, D.G., et al., An investigation into the effect of drying on a commercial magnesio stearate powder using Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Raman Spectroscopy., Journal of Pharmacy and Pharmacology., 45, (2), 1149, (1993).
- 40.-Botha, S.A, et al, DSC screening for drug-excipient and excipient-excipient interactions in polypharmaceuticals intended for the alleviation of the symptoms of colds and flu. III., Drug Development and Industrial Pharmacy., 13 (7), 1197-1215 (1987).
- 41.-Villiers De M>M., et al, The interconversion of the Polymorphic forms of chloramphenicol palmitate (CAP) as a function of environmental temperature., Drug Development and Industrial Pharmacy., 17 (10), 1295-1303 (1991).
- 42.-ref. de Comp. W., Food and Drug Administration, Washington, D.C., USA, Private, 1982). Targeta 34-1751 Copyright (c) 1990.
- 43.- Secretaria de Salud, Subsecretaria de Regulación y Fomento Sanitario, Proyecto de Norma Oficial Mexicana: NOM-073-SSA-1993. Estabilidad de Medicamentos.