



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

---

FACULTAD DE QUIMICA

DESARROLLO DE TABLETAS DE  
DICLOFENACO DE 100 MG.

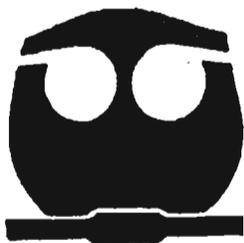
**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

P R E S E N T A :

**KADIYA DEL CARMEN CALDERON ALVARADO**



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

2005

m348754



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

**JURADO ASIGNADO :**

PRESIDENTE: Prof. María del Socorro Alpizar Ramos.  
VOCAL: Prof. Raúl Lugo Villegas.  
SECRETARIO: Prof. Ivan Alejandro Franco Morales.  
1er SUPLENTE: Prof. Ángel Ávila Villagran.  
2º SUPLENTE: Prof. María de Guadalupe Díaz Nandares.

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química.  
Planta baja edificio A.  
Av. Universidad 3000. Col. Copilco Universidad, Coyoacán.

ASESOR DEL TEMA:

M en F: María del Socorro Alpizar Ramos.



SUSTENTANTE:

Kadiya del Carmen Calderón Alvarado.



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Kadiya del Carmen Calderón Alvarado  
FECHA: 26-sept-2005  
FIRMA: 

## AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS.

*A Dios por permitirme vivir y estar siempre conmigo.*

*A mi mamá por quererme tanto, apoyarme siempre y dejarme ser la que soy.*

*A mi hermano por todo su apoyo, confianza y amor que siempre me ha dado.*

*A Claudia y Pancho, a Toni y Pedro y a Rocio por apoyarme siempre, por el gran cariño que me tienen y porque son un ejemplo para mí.*

*A todos mis amigos mayores y no tan mayores coralistas por compartir y disfrutar el arte, por apoyarme, aconsejarme y quererme tanto.*

*A Vero Santamaría, Pilar Garrido y Gabriel Ortiz por sus enseñanzas, amor y por ayudarme a descubrir mi vocación de química.*

*A todos mis amigos por compartir tantas sonrisas, alegrías, experiencias, cariño, paciencia, tiempo y amor.*

*A Cecil, Lauris, Cacha y Pepelín por ser como son conmigo, por hacer mi estancia en esta vida más feliz y por el enorme cariño que nos tenemos.*

*Agradezco infinitamente a la Maestra Socorro Alpizar por sus atenciones, paciencia, conocimientos, apoyo y por su excelente carácter.*

*Y a todas las personas que de una u otra forma me ayudaron a realizar este trabajo.*

## ÍNDICE

Objetivos.....	5
Introducción.....	6
<b>Capítulo 1 Generalidades</b>	
1.1 Tabletas.....	8
1.2 Sistemas de Liberación modificada.....	11
1.2.1 Aspectos generales de tabletas de liberación controlada.....	17
1.3 Monografía del principio activo.....	20
1.4 Alginato de Sodio.....	28
1.5 Ácido Esteárico.....	29
1.6 Celulosa Microcristalina.....	30
<b>Capítulo 2 Desarrollo experimental</b>	
2.1 Estudios de Preformulación.....	32
2.1.1 Reología del principio activo.....	32
2.2 Compatibilidad de excipientes y estabilidad del principio activo.....	37
2.3 Desarrollo de la formulación.....	39
2.4 Criterios de aceptación.....	40
<b>Capítulo 3 Resultados</b>	
3.1.1 Reología del principio activo.....	46
3.2 Formulación.....	48
3.2.1 Procedimiento de manufactura.....	49
3.2.2 Procedimiento normalizado de operación.....	50
3.2.3 Evaluación de Tabletas.....	50
<b>Capítulo 4 Análisis de Resultados.....</b>	<b>58</b>
<b>Capítulo 5 Conclusiones.....</b>	<b>61</b>
<b>Capítulo 6 Bibliografía.....</b>	<b>64</b>

## **OBJETIVOS**

### 1.1 OBJETIVO GENERAL:

Desarrollar una formulación de tabletas de liberación sostenida de Diclofenaco sódico con dosis de 100 mg.

### 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1.- Efectuar estudios de preformulación y formulación necesarios para desarrollar tabletas de liberación sostenida de Diclofenaco sódico que cumplan con las especificaciones preestablecidas.

2.- Utilizar como agente de compresión directa y desintegrante Alginato de Sodio, para la formación de matrices de liberación sostenida de las tabletas a fabricar.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años la industria farmacéutica se ha preocupado por desarrollar medicamentos que contribuyan a mejorar la calidad de los pacientes, es decir, que cumplan con los requerimientos del cliente.

Así, recientemente los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) han constituido uno de los grupos terapéuticos más importantes para los pacientes que padecen dolor y enfermedades reumáticas. Por tal motivo la industria farmacéutica se ha encargado de introducir mayor cantidad de moléculas con acción farmacológica similar.

La actividad farmacológica de los AINES tiene tres vertientes, principalmente es antiinflamatorio, además funciona como antipirético y analgésico. Es en este grupo de fármacos que se encuentra el Diclofenaco sódico, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas las cuales desempeñan un papel fundamental en los síntomas de dolor, fiebre e inflamación.

En el presente trabajo se desarrollaron tabletas de liberación sostenida de Diclofenaco Sódico con dosis de 100 mg por compresión directa, utilizando Alginato de Sodio como agente de compresión directa.

Dado que la población que toma este tipo de medicamentos es en gran mayoría pacientes que padecen dolor e inflamación postoperatorio, postraumático como esguinces, osteoartritis, ataques agudos de gota, síndromes dolorosos de columna vertebral y reumatismo no articular, con esta formulación se pretende que el paciente reduzca la frecuencia en el número de dosis, la incidencia de efectos indeseados así como el costo promedio del tratamiento y desde luego aminore sus molestias debidas al dolor e inflamación.

# CAPÍTULO 1

## GENERALIDADES

## **1.0 GENERALIDADES**

### 1.1 TABLETAS <sup>(1,2)</sup>

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, que contienen uno o más principios activos y excipientes adecuados. Su manufactura puede ser por compresión o por moldeo.

Las tabletas ofrecen innumerables ventajas, para el paciente; son exactas en la dosis, son de fácil transporte, fácil administración e identificación. Para el fabricante; ofrecen una manufactura sencilla, alta estabilidad por periodos prolongados de almacenamiento, fácil manejo y transporte.

Las tabletas se clasifican de acuerdo a su manufactura en;

- Recubiertas por azúcar o polímeros
- De administración oral
- Masticables
- Efervescentes
- Bucales y sublinguales
- Vaginales
- Para disolverse.

Las tabletas deben cumplir con una serie de características como; deben ser fuertes para resistir los golpes y la abrasión que sufrirán durante su manufactura, empaque, envío y uso. Debe tener un peso uniforme, el contenido del fármaco debe estar biodisponible y debe tener un aspecto agradable. Deben tener estabilidad química y física y estar libre de contaminación microbiológica.

Los métodos de fabricación de las tabletas se clasifican en tres:

- Granulación vía húmeda
- Granulación vía seca
- Compresión directa

Para obtener tabletas de calidad es necesario que el granulado cumpla con los siguientes requerimientos:

- Buena fluidez y lubricación
- Presentar suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad
- Debe desintegrarse de acuerdo a las especificaciones de su diseño.
- Presentar una humedad residual de 1 a 5 %
- Presentar un grado de dispersión de tamaño de gránulo lo más estrecho posible y no contener más de 10% de polvo libre.

FABRICACIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<p><b>Vía húmeda:</b> los procesos unitarios utilizados son; pesado, tamizado, mezclado, se incorpora la solución aglutinante para realizar la humectación y posteriormente se pueda granular, secar, mezclar, lubricar, mezclar y comprimir.</p>	<p>Permite la adición de algunos componentes líquidos</p> <p>Uniformidad de contenido aceptable.</p> <p>Obtención de gránulos de tamaño y forma homogéneos y con esto se obtiene mejor compresibilidad.</p> <p>Se evita la contaminación cruzada.</p> <p>Se puede favorecer la disolución de un fármaco hidrofóbico</p>	<p>Mayor número de etapas; el número de etapas del proceso de fabricación es mayor que en la vía seca, por lo que se utiliza más mano de obra, más tiempo, mayor cantidad de materias primas, mayor equipo y áreas y mayor costo.</p> <p>Una limitación muy importante es que no se pueden procesar fármacos sensibles al calor y a la humedad.</p>

<p><b>Vía seca:</b> son granulación vía seca y compresión directa. Por estos métodos se utilizan las operaciones unitarias de pesado, tamizado, mezclado y compresión si el fármaco esta en forma granular o cristales de modo homogéneo.</p>	<p>No se requiere de soluciones aglutinantes, se requiere pocas etapas de fabricación, personal, equipo y espacio y por lo tanto menor costo.</p> <p>Los fármacos no son expuestos a la presencia de solventes y al secado posterior.</p> <p>Representa alta estabilidad para fármacos que no soportan altas temperaturas y la humedad.</p>	<p>Al utilizar una presión de granulación demasiado alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los gránulos.</p> <p>Se pueden formar escamas de gránulos en la superficie de la tableta final.</p> <p>El proceso tiende a obtener tabletas con mayor posibilidad de laminación, alta friabilidad y baja dureza.</p>
<p><b>compresión directa</b> es una manera de obtener tabletas sin tratamiento previo, sólo mezclando los excipientes con el fármaco y comprimiéndolo; las materias para compresión deben tener fluidez elevada garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme y gran adhesividad.</p>	<p>Se eliminan etapas de fabricación y por lo tanto se reducen costos, tiempo, equipo y personal.</p> <p>Se suprime el calor y la humedad aumentando así la estabilidad física y química del fármaco.</p> <p>Se obtiene un tamaño de partícula uniforme así como una desintegración y disolución adecuadas.</p>	<p>utilizan materiales costosos y tienen una biodisponibilidad comercial reducida.</p> <p>Las características reológicas del fármaco son críticas y por diferencia de densidad puede ocurrir una segregación.</p> <p>Este método no es el óptimo para fármacos con dosis pequeñas ya que presentan problemas de uniformidad de contenido.</p>

## 1.2 SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS.<sup>(11,15,16,17,20)</sup>

De manera simultánea a la investigación de nuevas moléculas de fármacos o de su mejora, la investigación y desarrollo galénico ha llevado a cabo trabajos dirigidos a la búsqueda de novedosas formas de administración. En los últimos años, ha aumentado significativamente la comercialización de especialidades farmacéuticas de fármacos sobradamente conocidos, cuya peculiaridad es que se les ha modificado la forma en que se libera el principio activo. Estos preparados, que de forma genérica han sido llamados *de liberación modificada* (PLM), suelen ser ligeramente más caros que los tradicionales, por lo que su uso debe reservarse a pacientes muy seleccionados y debe evitarse su utilización indiscriminada en todos los pacientes.

El término *liberación modificada* define a las especialidades farmacéuticas diseñadas de tal forma que se ha modificado el lugar y/o la velocidad con la que se libera el principio activo. El uso de este término es útil para simplificar la confusa terminología existente. Sin embargo, oculta las diferencias que hay entre los diferentes sistemas de liberación de fármacos disponibles, que es posible definir como sigue:

- **Liberación sostenida:** El fármaco se libera lentamente, a una velocidad determinada por el sistema de liberación, es decir, después de la cesión inicial de fármaco la liberación se prolonga durante un tiempo relativamente largo, normalmente 24 horas.
- **Liberación controlada:** son los sistemas que pueden ejercer con control espacial, temporal o ambos la liberación del fármaco en el organismo. Es decir, no es sólo descargar al fármaco de manera lenta, también la posibilidad de predicción y mayor reproducibilidad de su cinética de liberación en un periodo específico, de modo que se obtengan niveles más uniformes en sangre.

- **Liberación retardada:** Utilizan dosificaciones repetitivas e intermitentes de una o más unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola forma farmacéutica. Ej. Tabletas de cubierta entérica o cápsulas de acción repetida.

**Liberación prolongada:** Son sistemas diseñados para productos orales, ya que se libera una fracción determinada del fármaco al inicio con rapidez para obtener respuesta terapéutica normal y a partir de ese momento continúa la liberación para mantener la acción por un periodo de tiempo prolongado de al menos 6-8 horas.

- **Modificación farmacéutica:** La velocidad de la liberación del fármaco es reducida aumentando el tamaño de partícula o mediante la formación de cristales insolubles.

- **Esferas recubiertas (Coated pellets):** Las esferas de principio activo son recubiertas con una capa de un polímero de disolución lenta de espesor variable. Las bolitas pueden también comprimirse o insertar en una cápsula .

- **Matriz insoluble:** El fármaco es dispersado dentro de una matriz porosa insoluble. Cuando el fluido entra en su interior, el fármaco se disuelve y difunde al exterior lentamente.

- **Matriz de disolución:** El fármaco es dispersado dentro de una matriz soluble. Cuando la matriz se disuelve, el fármaco es liberado lentamente.

- **Bomba osmótica:** Se introducen el fármaco y un agente osmótico en una membrana semipermeable. Cuando el agua penetra en el comprimido, el fármaco disuelto es liberado de forma controlada a través de un pequeño orificio hecho con láser.

- **Envoltura sensible al pH:** La formulación es envuelta con un polímero cuya solubilidad depende del pH. Así se logra especificidad en el lugar de liberación, pudiendo evitarse la liberación del fármaco en el estómago (cubierta entérica.)

Generalmente, el uso de un preparado de un PLM no está justificado a menos que ofrezca una clara ventaja, desde el punto de vista clínico, sobre los preparados de liberación convencional, a menudo más baratos.

**Mejora del cumplimiento terapéutico:** Disminuyendo la velocidad de liberación del fármaco, mejora el cumplimiento terapéutico. Los PLM permiten administrar con menor frecuencia fármacos de vida media corta. En general se acepta que, para la mayoría de los pacientes, la reducción de la frecuencia de la dosificación a una o dos veces diaria mejora el cumplimiento. Sin embargo, hay pocas evidencias que sugieran que la administración única diaria tenga una clara ventaja clínica sobre la doble administración diaria. La mayoría de los estudios han demostrado que el cumplimiento es el mismo, o un poco mejor con la administración única. Mientras que esta mejora ha alcanzado niveles de significación estadística en algunos estudios su relevancia clínica no está muy clara. La creencia de que "una vez al día es mejor" está siendo promocionada por la Industria Farmacéutica, sin embargo, esto puede generar inconvenientes: Los pacientes pueden olvidar que ya han tomado su dosis y repetirla a lo largo del día. Además, pueden perder completamente la dosis diaria: Perder una dosis es particularmente problemático con preparados de administración única, porque puede provocar la aparición de concentraciones plasmáticas subterapéuticas prolongadas. Por este motivo, puede preferirse una doble administración diaria si sabemos que el paciente es propenso.

Otro problema es la polifarmacia, por lo que debe revisarse el número de medicamentos que toma el paciente y reducirlo al mínimo antes de considerar la administración de PLM. Los pacientes con conocimiento de su enfermedad y de su tratamiento en los que el cumplimiento sea un problema, deben ser monitorizados.

**Reducción de las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas:** Los PLM pretenden proporcionar concentraciones plasmáticas casi constantes en períodos de tiempo prolongados, disminuyendo la velocidad de liberación del

fármaco y, por tanto, la absorción. Nivelar el perfil plasmático puede ser una ventaja, pero sólo en fármacos con una estrecha correlación entre la concentración plasmática y su efecto terapéutico o tóxico. Reducir picos elevados de la concentración plasmática puede disminuir los efectos adversos relacionados con la concentración, particularmente en fármacos de absorción rápida, como la nifedipina.

Minimizar los valles puede mejorar la efectividad, por ejemplo, manteniendo controlada la presión arterial durante 24 horas con determinados antihipertensivos. Los PLM son utilizados a menudo con fármacos con un estrecho margen terapéutico, como la teofilina y el litio. Esto puede ser útil para mantener las concentraciones plasmáticas dentro de los límites de efectividad y toxicidad.

**Control del sitio de liberación:** Los PLM pueden diseñarse para liberar un fármaco en un sitio determinado del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, los preparados con cubierta entérica liberan el fármaco en el intestino delgado, evitando su liberación en el estómago. Esto permite proteger al estómago de la acción del fármaco o proteger al fármaco de la acción del medio gástrico. Otros preparados, como los que contienen aminosalicilatos para la enfermedad inflamatoria intestinal, son formulados así para permitir la liberación específica en el colon o el intestino delgado para ejercer una acción local.

**Principal problema que presentan los preparados de liberación modificada:** La liberación de un fármaco de un PLM depende de los cambios que tengan lugar en el tránsito gastrointestinal. En pacientes con un tránsito rápido, puede perderse parte de la dosis si el preparado atraviesa el cuerpo antes de completar la liberación del fármaco. Por otra parte, si dicho tránsito es lento, puede tener lugar una excesiva liberación del fármaco, lo que puede provocar daños gastrointestinales locales (por ejemplo, con AINE) o una intoxicación aguda sistémica. Romper, mascar o abrir un PLM puede provocar la liberación de cantidades de fármaco tóxicas. Por tanto, se debe advertir a los pacientes que

deben tragarse un PLM entero. Para evitar conductas inapropiadas, también se les debe informar de que existe la posibilidad de que el PLM se elimine tal cual tras atravesar el tracto gastrointestinal. Disminuyendo la velocidad de liberación y prolongando la acción del fármaco, los PLM pueden provocar problemas en caso de sobredosis o si aparece una reacción adversa grave.

Hay que destacar que el gran avance en la investigación de estas formas de dosificación va paralelo, por un lado a los adelantos en el conocimiento de nuevas sustancias poliméricas que son la base de la formación de sistemas matriciales y reservorio que controlan la liberación y, por otro, a la mayor consideración y profundización en los conocimientos de aquellos factores fisiológicos implicados en el funcionamiento de los sistemas de liberación controlada.

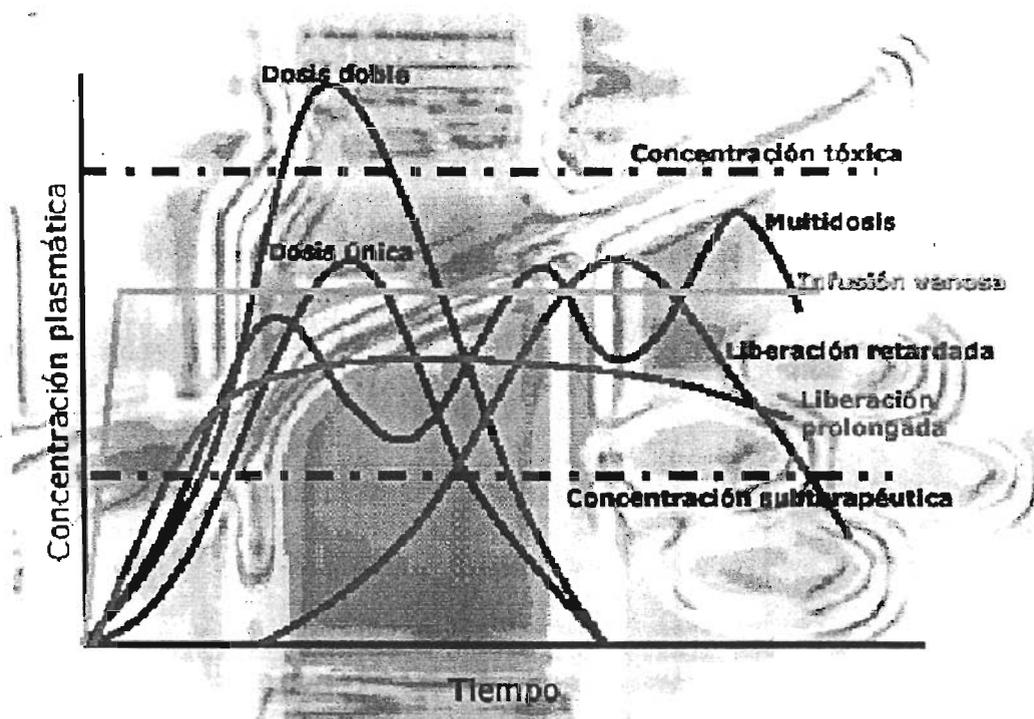
Sin considerar el periodo de tiempo de liberación del fármaco desde la forma de administración, la magnitud de la absorción está determinada por el tiempo de permanencia del medicamento en el lugar de absorción. De ahí que una de las limitaciones que presentan las formas de liberación controlada sea su permanencia en el lugar de absorción o de acción durante tiempo suficiente, es decir, poder localizarlas en un lugar concreto del organismo.

La capacidad de aumentar el tiempo de permanencia del fármaco y, por tanto, de contacto fármaco/ lugar de absorción mejora de forma neta la biodisponibilidad del medicamento.

En la administración oral, la absorción de fármacos esta limitada por el tiempo de tránsito gastrointestinal de la forma farmacéutica. Como muchos fármacos se absorben únicamente en la parte superior del intestino delgado, la localización de la forma de administración oral en el estómago o en el duodeno mejoraría significativamente la magnitud de la absorción del mismo.

Los fármacos están diseñados para ser liberados en el sitio diana y ejercer su efecto terapéutico en el organismo, éste lo absorbe, lo metaboliza y lo elimina. De este modo, el sistema debe suministrar el medicamento en un ritmo impuesto por necesidades del organismo a lo largo de un tratamiento.

En la fig. 1 se ilustran los tipos de liberación.



Las **restricciones** que presentan los fármacos de liberación controlada son:

- Los Fármacos poco solubles ya tienen una liberación lenta intrínseca.
- Especificidad de lugar: absorción limitada por el tránsito gastrointestinal.
- Larga vida media: Acción sostenida intrínsecamente (>8hrs)
- Vida media corta: Dosis múltiple excesiva (<3hr)

- Estrecho índice terapéutico: Riesgo de alcanzar dosis adversas.
- Falta de correlación entre niveles plasmáticos y duración de la acción terapéutica.

### 1.2.1 ASPECTOS GENERALES DE TABLETAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA. (22)

La vía oral es la ruta más utilizada en la elaboración de sistemas de liberación controlada y la mayoría son formas farmacéuticas sólidas, aunque también se pueden elaborar formas semisólidas o líquidas.

Los sistemas para vía oral se clasifican para su estudio en:

- a) Sistemas matriciales
- b) Sistemas osmóticos
- c) Sistemas flotantes

#### **SISTEMAS MATRICIALES**

Hasta la fecha se han desarrollado un gran número de dispositivos para la liberación controlada de medicamentos. Una forma de controlar la liberación del medicamento es mediante el empleo de sistemas matriciales formados por polímeros de distinta naturaleza, que influyen directamente en la cinética de liberación, pudiéndose obtener cinéticas de orden cero o cercanas al mismo.

Las matrices poliméricas son dispersiones moleculares o partículas de fármaco distribuidas uniformemente en el seno de un polímero. Y se clasifican de acuerdo al polímero de soporte en hidrofílicas, lipofílicas, inertes y bioadhesivas.

Los polímeros son la base de la formación de la matriz, forman un sistema poroso que engloba al principio activo, formando el esqueleto de la matriz. Este puede modificarse por hinchamiento y/o erosión en el tracto gastrointestinal o conservar su estructura.

Los sistemas matriciales se caracterizan por presentar varias ventajas, como son: el empleo de tecnología simple y rápida, los costos bajos y la seguridad frente a la disgregación o rotura del sistema, ya que no conduce a la liberación masiva y rápida, como en sistemas reservorio, donde se encuentra el fármaco en una zona determinada y recubierto por una membrana que controla la liberación. Además, las variables fisiológicas influyen poco en su liberación. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes es que la velocidad de liberación disminuye con el tiempo porque el camino de difusión aumenta.

Existen comprimidos matriciales orales para ingestión tanto hidrofílicos como lipofílicos, inertes y bioadhesivos. Además se pueden encontrar en el mercado comprimidos matriciales que se mantienen en la cavidad oral o en el tracto gastrointestinal por bioadhesión, donde se aprovechan las propiedades del "mucus" y de la mucina.

### **SISTEMAS FLOTANTES**

Debido a la motilidad gastrointestinal, la única forma viable de aumentar el tiempo de permanencia de las formas farmacéuticas orales, es retrasando el vaciamiento gástrico. Una manera de lograrlo consiste en elaborar sistemas flotantes que pueden ser comprimidos con densidad inferior a la del contenido gástrico (1.004 – 1.010). Estos comprimidos están constituidos por uno o más hidrocoloides que contienen el principio activo, y en contacto con los fluidos gástricos da lugar a una barrera de gel coloidal alrededor de su superficie, aumentando su espesor conforme pasa el tiempo, y al ser de densidad inferior a la unidad se mantienen como una boya estomacal en los fluidos gástricos hasta 6 horas. Un ejemplo de estos sistemas es el H.B.S. (*Hydrodynamically Balanced System*) o flotador intragástrico.

La formulación de los H.B.S. contienen entre 20 y 75 % de uno o más hidrocoloides como por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa, la

hidroxipropilcelulosa o la carboximetilcelulosa sódica, además de los excipientes utilizados en la granulación y compresión de los sistemas convencionales.

## **SISTEMAS OSMÓTICOS**

Los dispositivos osmóticos están constituidos por un núcleo osmótico que está rodeado por una membrana semipermeable, el núcleo está constituido por el principio activo, agentes osmóticos como el cloruro de sodio, cloruro de potasio o el manitol, y excipientes de compresión como diluyentes, aglutinantes, etc.

La membrana semipermeable puede tener un orificio o varios con diámetros entre 200 y 400  $\mu\text{m}$ , realizado con rayo láser. La permeabilidad de la membrana se controla en función del polímero utilizado y de su espesor, que oscila entre 0.1 y 0.2  $\mu\text{m}$ . y el fármaco se libera a través del orificio mediante el impulso generado por la presión osmótica que se crea en el medio.

Los sistemas osmóticos, como cualquier sistema de liberación controlada posee ventajas y desventajas. Entre sus grandes ventajas se pueden mencionar las siguientes:

- 1) Liberan macromoléculas
- 2) Liberan grandes volúmenes y algunos son rellenables
- 3) La liberación del fármaco es independiente de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y del medio ambiente que rodea el dispositivo, permitiendo la liberación de casi cualquier fármaco
- 4) Consiguen velocidades de liberación más constantes que las obtenidas por los dispositivos basados en difusión. La velocidad de absorción es igual a la de eliminación, es decir, libera de acuerdo a una cinética de orden cero.

Desventajas:

- 1) Alto costo en comparación con los comprimidos convencionales

- 2) Fármacos inestables en solución no pueden ser administrados en estos sistemas porque permanecen tiempos prolongados en solución antes de liberarse

Control de calidad muy estricto comparado con los comprimidos convencionales.

### 1.3 DICLOFENACO SÓDICO (4,5,7,12,13,16,21)

#### 3.3.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.

Nombre común: Diclofenaco sódico.

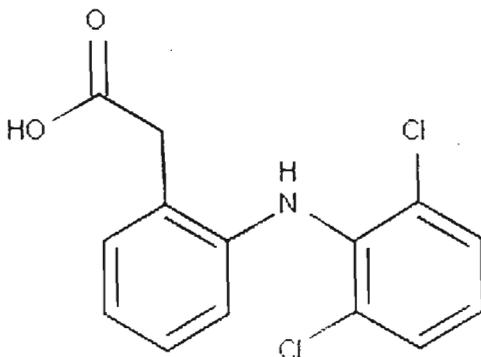
Nombres químicos: ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]-bencenacético.

[o-(2,6-diclorofenil)amino]fenil]acetato de sodio.

Fórmula molecular condensada:  $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$

Masa molecular: 318.13 g/mol

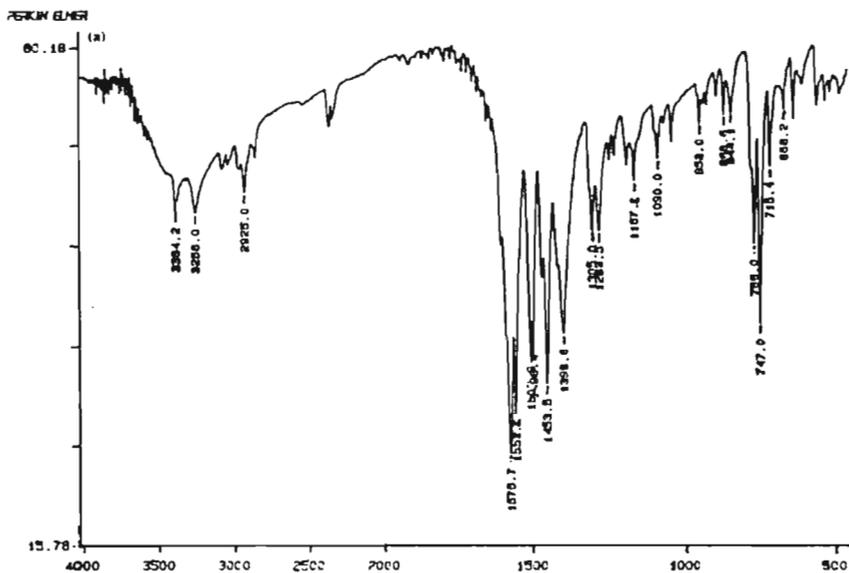
Fórmula desarrollada:



Descripción: polvo blanco cristalino o ligeramente amarillo, sin olor e higroscópico. Es muy soluble en metanol, soluble en etanol y prácticamente insoluble en cloroformo y ácidos diluidos. Tiene un punto de fusión de 283-285 °C y un pKa de 4.0 . Tiene un coeficiente de partición en n-octanol/agua es de 13.4 a pH de 7.4 y 15.45 a pH= 5.2.

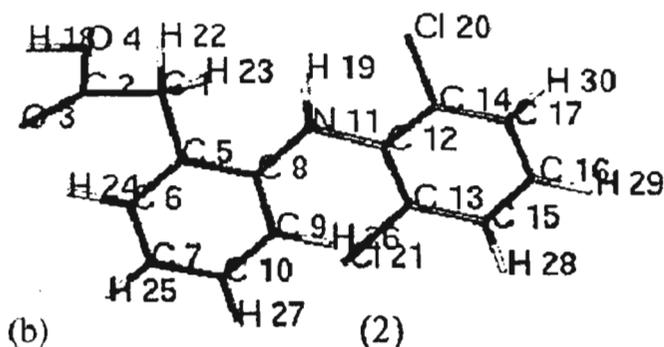
Espectroscopia: (18)

Infrarrojo



97/09/16 12:47 organica  
x: 4 scans, 4.0cm-1, flat

Energía mínima de conformación.



### 1.3.2 FARMACOLOGÍA <sup>(7,12,13,14,16)</sup>

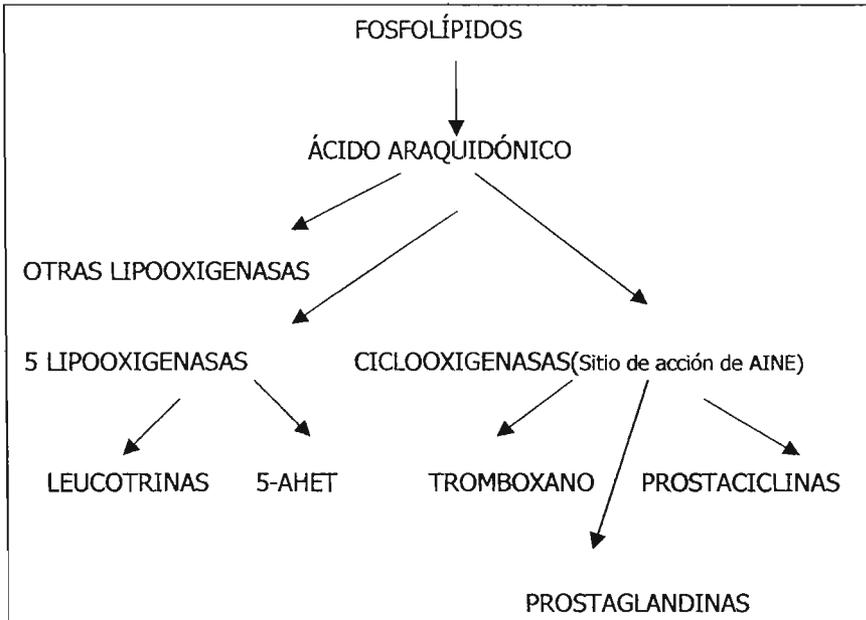
El Diclofenaco sódico es un derivado del ácido Fenilacético cuyo mecanismo de acción consta en inhibir la Ciclooxigenasa (llamada también Prostaglandina sintetasa), bloqueando de esta manera la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos.

Existen al menos dos isoformas de ciclooxigenasa que han sido descritas hasta la fecha: COX 1 y COX 2. Si bien desde el punto de vista estructural son muy parecidas, las diferencias más importantes entre ambas isoformas son su expresión y regulación en varios tejidos. El Diclofenaco es un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, esto es, que inhibe tanto COX 1 como COX 2, lo que explica su efectividad para aliviar el dolor y la inflamación, pero así también la serie de efectos colaterales asociados a su uso prolongado, particularmente en los tractos gastrointestinales (GI) y renal.

El Diclofenaco tiene actividad farmacológica como antiinflamatorio no esteroidal, analgésico, antipirético y antirreumático.

Algunos autores señalan que este principio tiene mayor acción sobre la inhibición de la COX-2, que participa en el metabolismo del ácido araquidónico o prostaglandina, que se libera de las membranas celulares en respuesta al estímulo antiinflamatorio. La acción antipirética se debe principalmente a la inhibición de las prostaglandinas PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE y PGI<sub>2</sub>.

Figura 2. Cascada del ácido araquidónico.



5-AHET=ácido-5-hidroieicosatetranoico, AINE= Agente antiinflamatorio no esteroideo.

Indicado en padecimientos músculoesqueléticos, traumatismos deportivos y accidentales, distensiones musculares, tendinosas y ligamentosas, procesos dolorosos no reumáticos, tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la artritis reumatoide, artrosis, reumatismo extra articular, osteoartritis; síndrome doloroso de la columna vertebral, ataque agudo de gota, inflamación y dolor

postraumático y postoperatorio, ortopedia, dismenorrea primaria y casos que cursen con inflamación, dolor y contractura muscular.

### 1.3.3 FARMACOCINÉTICA:

**Absorción:** El Diclofenaco administrado por vía oral se absorbe casi en su totalidad en el tracto gastrointestinal, solo que su biodisponibilidad es de 50-60% debido al efecto de primer paso. Los alimentos pueden retardar los picos de concentración hasta 12 horas en algunos pacientes. La administración concomitante con antiácidos puede aumentar el tiempo de los picos de concentración. Los picos de concentración del plasma se alcanzan en 2 horas (rango de 1-4 horas) después de la administración de tabletas de liberación prolongada. Para la formulación de liberación sostenida, alcanza picos de concentración después de 5-6 horas cuando se administra con alimentos; bajo condiciones de ayuno, la absorción para liberación sostenida es variable.

El tiempo para alcanzar los picos de concentración, es la base de la diferencia entre las diferentes formulaciones, es decir, las formulaciones de liberación sostenida y liberación prolongada, se utilizan para el tratamiento de condiciones artríticas.

No se han detectado diferencias significativas en el comportamiento farmacodinámico entre los pacientes con insuficiencia renal y los individuos sanos. Las áreas bajo la curva, la depuración de la creatinina y los coeficientes de eliminación renal son equiparables.

En pacientes con cirrosis hepática o con hepatitis crónica activa, las concentraciones hemáticas y la eliminación renal han demostrado ser similares a las de los sujetos sanos.

**Distribución:** El 99.7 % del fármaco se fija a las proteínas séricas, en especial a la albúmina. El volumen de distribución aparente es de 0.12 a 0.17 L/kg.

La vida media aparente de eliminación desde líquido sinovial es de 3 a 6 horas.

**Metabolismo y eliminación ;** El Diclofenaco sódico se metaboliza en un 50% y sufre de hidrólisis y conjugación con el ácido glucurónico. Sufre múltiples hidroxilaciones y metoxilaciones produciendo 3'-, 4'-, 5-hidroxi, 4'-5-hidroxi y 3'-hidroxi-4'-metoxi derivados de Diclofenaco. Estos metabolitos fenólicos son inactivos. •

Aproximadamente el 60% del fármaco se excreta por la orina en forma del conjugado glucoronidado de la molécula intacta, menos del 1% se excreta como sustancia inalterada, el resto se elimina como metabolitos por la bilis en las heces.

**Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:** El Diclofenaco sódico altera la agregación plaquetaria, pero no afecta el tiempo de sangrado, la protrombina y el fibrinógeno plasmático o los factores V, VII y XII. Las variaciones observadas en los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial fueron de menos de un segundo. Sin embargo, debido a que el Diclofenaco es un inhibidor de la sintetasa prostaglandínica, es posible que las funciones plaquetarias se vean alteradas.

En casos aislados se ha observado trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica y anemia aplásica,. En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas SGPT o SGOT es insignificante, en algunas ocasiones, sin embargo, las elevaciones pueden ser marcadas en tratamientos prolongados.

La elevación de las transaminasas es reversible a la suspensión del tratamiento. Como ocurre con otros analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos, se han reportado cuadros alérgicos de diversa magnitud con el empleo de Diclofenaco; muy raras veces se han observado reacciones anafilácticas. Debido a que los

analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos pueden provocar retención de líquido y edema, el Diclofenaco Sódico debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, hipertensión o condiciones que favorezcan la retención de líquidos.

El Diclofenaco sódico no altera el metabolismo de la glucosa ni la acción de los medicamentos hipoglucemiantes orales en individuos sanos, sin embargo, existen reportes aislados de alteraciones sobre los efectos de la insulina y de los hipoglucemiantes orales.

***Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y fertilidad:*** El Diclofenaco Sódico no influyó sobre la fertilidad de los animales progenitores (ratas) ni en el desarrollo prenatal, perinatal y postnatal de la prole. No se detectaron efectos teratogénicos en ratones, ratas ni conejos. No pudieron demostrarse efectos mutagénicos en varios experimentos *in vitro* e *in vivo* ni se detectó potencial carcinogénico en estudios prolongados con ratas y ratones.

#### 1.3.4 FARMACODINAMIA:

El Diclofenaco sódico es una sustancia activa no esteroide, con propiedades antirreumáticas, antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Se considera importante para el mecanismo de acción la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, demostrada experimentalmente. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en la aparición de la inflamación, el dolor y la fiebre.

### 1.3.5 INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS:

La administración concomitante de Diclofenaco y Litio o Digoxina puede elevar el nivel plasmático de ambos. Aunque el Diclofenaco parece no influir sobre el efecto de los anticoagulantes, hay informes de que el peligro de hemorragia, es mayor durante su empleo combinado, por tanto, se recomienda vigilar estrechamente a tales pacientes. Al igual que otros AINEs, es posible que el Diclofenaco a dosis altas inhiba temporalmente la agregación plaquetaria. Probablemente los AINEs en tratamiento concomitante con diuréticos, que ahorran potasio, estén relacionados con una hiperpotasemia, lo cual obliga a vigilar los niveles séricos de potasio.

El Diclofenaco puede administrarse junto con hipoglucemiantes orales sin que influya sobre su efecto clínico, no obstante, hay informes aislados de que se producen efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos en presencia de Diclofenaco que exigen se modifique la dosis del hipoglucemiante.

Precaución cuando se empleen AINEs menos de 24 horas antes o después de tratamiento con metotrexato, ya que pueden elevar la concentración sanguínea de éste y aumentar su toxicidad.

### 1.3.6 CONTRAINDICACIONES:

Puede provocar úlcera gástrica o intestinal, hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes.

Está contraindicado en pacientes que han padecido de ataques de asma, urticaria o rinitis aguda tras la administración de Ácido Acetilsalicílico u otros medicamentos inhibidores de la prostaglandina-sintetasa. Hipertensión arterial severa, insuficiencia cardíaca, renal y hepática y citopenias.

## 1.4 ALGINATO DE SODIO (11,14)

El Alginato de sodio es usado como agente de compresión directa y como desintegrante en la fabricación de tabletas. Este excipiente es también utilizado en la fabricación de formulaciones farmacéuticas orales de liberación modificada, ya que puede retardar la disolución de tabletas y suspensiones acuosas. Se extrae de las algas café con una base débil y en apariencia es un polvo color amarillo café que carece de olor y sabor, se disuelve en agua y forma una solución coloidal.

Estructuralmente, el Alginato de Sodio es un polímero lineal que consiste en residuos de ácido  $\beta$ -(1-4) -D-manosilurónico y ácido  $\alpha$ -(1-4) -L- glucosilurónico.

En formulaciones tópicas, el Alginato de Sodio es muy utilizado como agente suspensor para pastas, cremas y geles y como agente estabilizante en emulsiones tipo aceite en agua. Es insoluble en alcohol y soluciones hidroalcohólicas.

En la terapéutica, el Alginato de Sodio ha sido utilizado en combinación con antagonistas de receptores  $H_2$  para ayudar en el padecimiento de reflujo gastroesofágico y como agente homeostático para material quirúrgico.

Este excipiente se considera material higroscópico, pero es muy estable si se almacena a baja humedad relativa y una temperatura fresca. En solución acuosa se forma un coloide que funciona bien a pH de 4.5-10.0. El Alginato de Sodio es incompatible con los derivados de Acridina, cristal violeta, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico, metales pesados y etanol en concentraciones mayores al 5%. Las altas concentraciones de electrolitos causan un incremento en la viscosidad.

## 1.5 ÁCIDO ESTEÁRICO <sup>(14)</sup>

El ácido esteárico o ácido octadecanoico esta descrito por la Farmacopea británica como una mezcla de ácido esteárico ( $C_{18}H_{36}O_2$ ) y ácido palmítico ( $C_{16}H_{32}O_2$ ). En la farmacéutica se utiliza como agente emulsificante y solubilizante y en la fabricación de tabletas y cápsulas como lubricante. Así mismo es ampliamente utilizado en formulaciones tópicas y orales como aglutinante o en combinación con alguna goma para tabletas recubiertas.

En formulaciones tópicas el ácido esteárico es usado como emulsificante y agente solubilizante al igual que en la formulación de cremas, cosméticos y alimentos.

El ácido esteárico es un sólido cristalino café, amarillo y blanco. Tiene un ligero olor poco perceptible y su sabor sugiere al del sebo.

Se trata de un material estable, la manera óptima de almacenaje es en un recipiente bien cerrado en un ambiente seco y fresco, presenta incompatibilidad con hidróxidos de metales y con agentes oxidantes, así mismo presenta incompatibilidad con sales de zinc y calcio.

Este ácido es elaborado por la hidrólisis de grasas o por hidrogenación de aceites vegetales y la consecuente saponificación y recristalización. Debido a que en algunas personas puede causar irritación de piel, mucosas y ojos debe trabajarse con guantes, gafas de seguridad y mascarilla si es necesario.

## 1.6 CELULOSA MICROCRISTALINA. (14)

La celulosa microcristalina es un polímero de celulosa de color blanco, sin olor y sin sabor. Es comercializada en diferentes tamaños de partícula, los cuales tienen diferentes aplicaciones y propiedades.

En la farmacéutica es ampliamente utilizada como diluyente en la formulación de cápsulas y tabletas orales, tanto por granulación como por compresión directa. Tiene propiedades como lubricante y desintegrante. Dependiendo de la aplicación, varía la concentración a emplear, como adsorbente se aplica de 20-90 % , como antiadherente se aplica del 5 al 20 % , como diluyente para cápsulas del 20-90%, para desintegrante de tabletas del 5-15% y como diluyente de tabletas de 20-90%.

La manera de fabricación de este diluyente es por hidrólisis controlada en disolución con ácidos minerales, de la cual se obtiene una pulpa proveniente de las fibras de la planta. La hidrocélulosa es purificada después por filtración. Igualmente es altamente utilizada por ser un material no tóxico y no irritante, sin embargo si se utiliza en abuso puede acusar reacciones como laxante o por inhalación formando gránulos de celulosa.

# CAPÍTULO 2

## DESARROLLO EXPERIMENTAL

## 2.0 DESARROLLO EXPERIMENTAL

### 2.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN:

Al momento de diseñar una formulación es necesario tener toda la información bibliográfica acerca del principio activo para conocer los diferentes excipientes que se ensayarán en la formulación. Los estudios de preformulación se realizan para tener mayor conocimiento de las características del principio activo como su apariencia y color así como las características reológicas que presenta y, la compatibilidad que tiene el activo con los excipientes utilizados en la formulación.

#### 2.1.1 EVALUACIÓN REOLÓGICA DEL FÁRMACO.

##### A) Densidad aparente.

Se debe determinar la densidad del fármaco para conocer el volumen que ocupa el polvo por gramo para poder hacer una elección de los excipientes a utilizar para evitar problemas de segregación tanto en el mezclador como en la tolva de la tableteadora.

La densidad aparente se define como la masa de polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo.

Procedimiento:

- 1.- Pesar una probeta vacía de 50 ml en una balanza granataria. Registrar el peso.(Pi)
- 2.- Llenar la probeta con la muestra hasta un volumen aproximado de 20 ml y registrar el volumen exacto (V).
- 3.-Pesar la probeta con la muestra y registrar el peso (Pf).

4.- Calcular la densidad aparente con la siguiente fórmula:

$$DA = \frac{P_f - P_i}{V}$$

B) Densidad Compactada.

Se define como la masa del polvo dividida por el volumen verdadero del mismo.

Procedimiento:

- 1.- Tapar la probeta utilizada para calcular la densidad aparente.
- 2.- Sostener la probeta con la muestra a una distancia de 5 cm de la superficie de la muestra (sobre una base amortiguada) y dejarla caer 25,50,75,100 y 125 veces, determinando el volumen cada 25 veces hasta que este permanezca constante.(Vi).

Calcular con la siguiente fórmula:

$$DC = \frac{P_f - P_i}{V_i}$$

C) Por ciento de compresibilidad o Índice de Carr (%C).

Utilizando los datos obtenidos de densidad aparente y compactada se realizó el cálculo de índice de Carr con la siguiente fórmula, comparando los resultados con la tabla 1.

$$\%C = \frac{DC - DA}{DC} \times 100$$

Tabla 1.

% C	Compresibilidad
5 - 15	Excelente
12 - 16	Buena
18 - 21	Regular
23 - 35	Pobre
33 - 38	Muy pobre
> 40	Pésima

#### D) Velocidad de flujo.

El flujo de un polvo está determinado por el tamaño de la partícula así como de su forma y el porcentaje de humedad del polvo.

Procedimiento:

- 1.- Colocar un embudo de vidrio en un soporte universal con un anillo metálico aproximadamente a 7 cm de la base.
- 2.- Colocar una caja Petri invertida como base centrada bajo el embudo.
- 3.- Colocar un tapón de algodón en la salida del embudo y transferir aproximadamente 20 g de la materia prima.
- 4.- Simultáneamente que se retira el tapón de algodón de la salida y con un cronómetro se toma el tiempo que tarda la muestra en fluir. Registrar el tiempo (t) en segundos.

5.- Calcular la velocidad de flujo con la siguiente fórmula:

$$V_f = g / t(s)$$

Repetir la prueba al menos tres veces. Si el polvo es muy cohesivo y no fluye no tiene sentido realizar la prueba.

E) Ángulo de Reposo.

Este parámetro sirve para observar la facilidad de flujo así como la cohesividad del polvo.

Procedimiento:

1.-Se vacía el polvo a través de un embudo, el cual al caer formará un cono de polvo.

Para obtener el ángulo de reposo se utilizó la siguiente ecuación.

$$\theta = \tan^{-1}(h / r)$$

Donde  $\theta$  = ángulo de reposo.

h = altura del cono formado expresado en cm.

r = Radio de la base del cono en cm.

Criterios de aceptación:

Tabla 2.

$\theta$	Flujo
< 25	Excelente
25 – 30	Bueno
30 – 40	Regular
> 40	Muy pobre

A menor tamaño de partícula aumenta el ángulo de reposo.

F) Distribución del tamaño de partícula.

Determinar la distribución del tamaño de partícula es de gran importancia, ya que ésta afecta el flujo de los polvos al igual que la homogeneidad de las mezclas y sobre todo la biodisponibilidad del fármaco. Los métodos para determinar el tamaño de partícula son; por medición directa utilizando microscopio que contenga un ocular graduado con escala micrométrica. Otro método es por tamizado, el cual comprende la selección acomodado de una serie de mallas de alambre.

Tabla 3.

NÚMERO DE MALLA	ABERTURA ( $\mu\text{m}$ )
20	840
40	420
60	250
80	177
100	149
120	125
200	74

Procedimiento:

- 1.- Pesar los tamices y el plato, registrar los pesos iniciales.( Pi )
- 2.-Armar el equipo Ro- Tap en el siguiente orden: base, malla 200,150, 100, 80, 60, 40 y 20 colocando la muestra de aproximadamente 20 g (m) sobre la malla 20 poniendo su tapa.
- 3.- Accionar el equipo durante 10 minutos.
- 4.- Separar y pesar individualmente los tamices (Pf) para determinar la cantidad de polvo retenido sobre cada tamiz por diferencia de peso.

$P_f - P_i =$  Cantidad de muestra retenida.

- 5.- Registrar los pesos obtenidos y graficar el % acumulado contra la abertura de la malla.

$$\% \text{ Retenido} = \frac{P_f - P_i}{m} \times 100$$

Del tamaño de partícula depende el grado de disolución, velocidad de absorción; mezclado ( sino hay un mezclado homogéneo se afecta la uniformidad de contenido) y la dureza ( partículas pequeñas alcanzan durezas altas) en el caso de las tabletas.

## 2.2 COMPATIBILIDAD DE EXCIPIENTES Y ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Existen múltiples formas de determinar si el principio activo y los excipientes seleccionados para la formulación son compatibles entre sí, una manera económica, rápida y sencilla es por medio de la cromatografía en capa fina o delgada.

## 2.2.1 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (C.C.F)

La cromatografía en capa fina es una técnica de separación e identificación que consiste en un absorbente sólido ( fase estacionaria) gel de sílice 60, distribuida uniformemente sobre una superficie plana, generalmente vidrio. Este absorbente presenta cierta capilaridad dada por las partículas finamente divididas y que permite que la fase móvil pase entre las partículas del adsorbente. La separación ocurre cuando uno de los componentes de la mezcla es retenido en mayor grado por la fase estacionaria que los otros componentes. La fase estacionaria puede modificarse de acuerdo a las necesidades de separación aunque el factor más importante para que se lleve en forma adecuada es la fase móvil más elegida. El movimiento de cada sustancia en un determinado sistema es característico y puede ser un dato valioso en la identificación de ella. Esta característica se conoce con el nombre de Rf ( relación al frente) y se presenta la distancia recorrida por la fase móvil por lo que los valores oscilan entre 0 y 1.

$$R_f = D_o / D_{fm}$$

Donde:

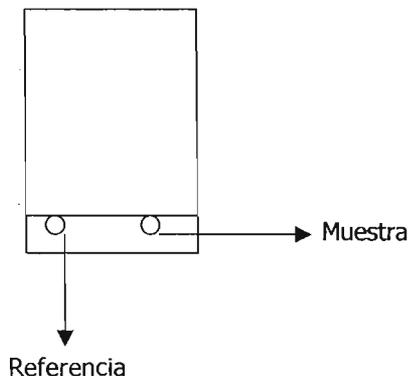
D<sub>o</sub> = Distancia recorrida por un compuesto desde el origen.

D<sub>fm</sub>= Distancia recorrida por el frente de la fase móvil.

Para determinar si el Diclofenaco sódico con el que se estaba trabajando era compatible con los demás excipientes se pesó el equivalente a 100 mg de Diclofenaco y se pasó a un matraz volumétrico de 100 ml y se agregaron 50 ml de metanol. Se calentó ligeramente, agitó y enfrió. Se aforó a 100 ml con metanol. Se mezcló y se filtró por filtración rápida y se hizo la cromatografía .

Se usó como soporte gel de sílice 60 y como fase móvil tolueno- ácido fórmico -n-hexano ( 20:3:2).

Se saturó por 30 minutos y se reveló con un rocío de una solución de Dicromato de Potasio bajo luz natural.



## 2.3 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN

### 2.3.1 SELECCIÓN DE EXCIPIENTES Y MÉTODO DE FABRICACIÓN:

Los excipientes que forman parte de una tableta deben ser inertes con el fin de evitar efectos indeseables en la estabilidad y biodisponibilidad de las tabletas.

Los resultados que se obtengan de los estudios de preformulación permiten seleccionar los excipientes más apropiados para tener una forma farmacéutica estable y biodisponible.

Los estudios de formulación son las pruebas que se realizan variando los porcentajes de las concentraciones de excipientes para ver su efecto que tienen en la formulación hasta llegar a las concentraciones apropiadas para que la forma

farmacéutica cumpla con todos los requerimientos necesarios y así se puedan establecer las cantidades de excipientes usados en la formulación.

La selección del método de fabricación se considera muy importante ya que depende directamente de las características del principio activo y de los recursos operativos disponibles.

#### 2.4 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

Una vez que se propone una formulación ésta debe ser evaluada para verificar si cumple con las características de calidad que aseguran la calidad de la misma. Las determinaciones analíticas que se proponen para evaluar las tabletas son:

- a) *Apariencia:* en este punto se examina la uniformidad de color, ausencia de grietas, polvo suelto o partículas extrañas.
- b) *Dureza:* para esta determinación se utiliza el durómetro, donde se pone a prueba la dureza de 10 comprimidos los cuales deben encontrarse entre 4 y 10 Kpounds.
- c) *Friabilidad:* se utilizan 10 comprimidos previamente pesados (Pi) los cuales son introducidos dentro del friabilizador por un tiempo de 4 minutos a 25 rpm aproximadamente. Transcurrido ese tiempo se vuelven a pesar los comprimidos (Pf) y la friabilidad no debe ser mayor al 1 %.

La fórmula para calcular la friabilidad es la siguiente:

$$\text{Friabilidad} = (P_i - P_f) / P_i \times 100$$

- d) *Desintegración:* en esta prueba se utilizan 6 tabletas que son colocadas en un desintegrador utilizando como medio de desintegración agua destilada a 37 °C. +/- 5.0 °C Se dice que la tableta se ha desintegrado cuando sobre la

mallá se encuentra una masa blanda que no tiene consistencia firme palpable. El tiempo máximo establecido es de 20 min.

e) *Variación de peso*: Se pesan de manera individual 20 comprimidos y estos deben de estar dentro del peso establecido (220mg)  $\pm$  5.0%

f) *Valoración espectrofotométrica del principio activo*:

Pesar una cantidad de **Solución de referencia** (SRf) equivalente a 12.5 mg de Diclofenaco Sódico, llevar a un matraz volumétrico de 25 ml, agregar 5.0 ml de metanol y agitar hasta disolución.

Adicionar 0.5 ml de NaOH 1.0 N, aforar con agua y mezclar. Pasar una alícuota de 10.0 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 ml. Aforar con NaOH 0.01 N y mezclar. Esta solución contiene 50  $\mu$ g / ml de Diclofenaco Sódico.

Para la **muestra**; determinar el peso promedio de 20 tabletas, triturar hasta polvo fino. Pesar el equivalente a 100 mg de Diclofenaco y pasar a un matraz volumétrico de 200 ml y agregar 40.0 ml de metanol más 2.0 ml de solución de NaOH 1.0 N.

Calentar la mezcla anterior a 40 °C por espacio de 15 minutos con agitación constante. Inmediatamente después agregar agua en porciones agitar después de cada adición para después enfriar. Aforar con agua y mezclar. Filtrar por papel filtro y desechar los primeros 30.0 ml del filtrado.

Pasar una alícuota de 10.0 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con solución de NaOH 0.01 N y mezclar.

Para preparar el **blanco**; pasar una alícuota de 1.0 ml de metanol a un matraz volumétrico de 50.0 ml, llevar al aforo con solución de NaOH 0.01 N y mezclar.

Procedimiento: Pasar por separado a correspondientes matraces Erlen Meyer de 25.0 ml, alícuotas de 5.0 ml de la preparación de referencia, 5.0 ml de la muestra y 5.0 ml del blanco, agregar 10.0 ml de solución de ácido nítrico 5.0 N. Mezclar y dejar reposar por 30 minutos a temperatura ambiente.

Pasado el tiempo requerido, determinar la absorbencia de la preparación de la solución de referencia, blanco y muestra a una longitud de onda de 380 nm.

La cantidad de fármaco presente en las tabletas se determina con la siguiente ecuación.

$$C_{ref} * D (A_m / A_{ref}) = C_{muestra}$$

Donde ;

C = cantidad por mililitro de SRef de Diclofenaco sódico en la solución de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra

A<sub>m</sub> = Absorbencia de la muestra

A<sub>ref</sub> = Absorbencia de la referencia.

**Especificación:** la cantidad de Diclofenaco sódico en la tableta debe ser de 90 -110% y se debe hacer por triplicado.

*g) Uniformidad de Dosis:* tiene el mismo procedimiento que la valoración espectrofotométrica pero se efectúa para 10 tabletas y no para una masa equivalente a 100 mg de Diclofenaco sódico.

*h) Disolución de tabletas de Diclofenaco sódico de liberación sostenida:*

Se utiliza como medio de disolución 1 ácido clorhídrico (HCl) 0.1 N 900 ml

Aparato 2 paletas.

Al final de 2 horas se remueve cada tableta o la fracción no disuelta de la tableta y se lleva a otro estudio de disolución con medio Buffer.

De lo disuelto en el vaso con el medio de HCl 0.1 N se agregan 20.0 ml de NaOH 5 N y se agita por 5 minutos, después se filtra y se determina la cantidad de Diclofenaco disuelto por espectrofotometría ultravioleta a  $\lambda = 276.0$  nm y se compara con un estándar de concentración 13.6  $\mu\text{g/ml}$ , el cual se prepara de la siguiente manera.

68.0 mg de Diclofenaco sódico se llevan a un matraz volumétrico de 100 ml y se añaden 10.0 ml de NaOH 0.1N, el cual se afora con agua destilada. De la mezcla anterior se toman 2.0 ml y se pasan a un matraz volumétrico de 100.0 ml el cual se afora con una mezcla de NaOH 5N y HCl 0.1 N ( 900:20).

El remanente se lleva a una segunda disolución con aparato 2 a 50 rpm con buffer de fosfatos, el cual se prepara disolviendo 76.0 g de fosfato tribásico de sodio en agua para obtener 1000 ml de solución. Mezclar 250.0 l de esta solución con 750.0 ml de HCl 0.1N y si es necesario se ajusta el pH a 6.8  $\pm$  0.05 con HCl 2N o NaOH 2N.

Al finalizar 45 minutos se filtra el contenido de los vasos y se determina espectrofotométricamente a  $\lambda = 276.0$  nm, la cual se compara con una solución de referencia de 20.0  $\mu\text{g/ml}$ , la cual se prepara de la siguiente manera:

68.0 mg de Diclofenaco sódico se llevan a un matraz volumétrico de 100 ml y se añaden 10.0 ml de NaOH 0.1N, el cual se afora con agua destilada. De la mezcla anterior se toman 3.0 ml y se pasan a un matraz volumétrico de 100.0 ml el cual se afora con el mismo Buffer de fosfatos preparado anteriormente.

La cantidad de Diclofenaco sódico disuelto se calcula de la siguiente manera:

$$\% \text{ Disuelto} = (A_m / A_{\text{Ref}}) \times C_{\text{Ref}} \times F_D \times 100$$

Donde:

$A_m$  = Absorbencia de la muestra

$A_{Ref}$  = Absorbencia de la referencia

$C_{Ref}$  = concentración de la referencia

$F_D$  = factor de dilución.

**Especificación:** Ningún valor individual debe exceder del 10.0 % disuelto de Diclofenaco sódico transcurridas las 2 horas y 45 minutos.

# CAPÍTULO 3

## RESULTADOS

### 3.0 RESULTADOS

#### 3.1 PREFORMULACIÓN.

##### 3.1.1 REOLOGÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO

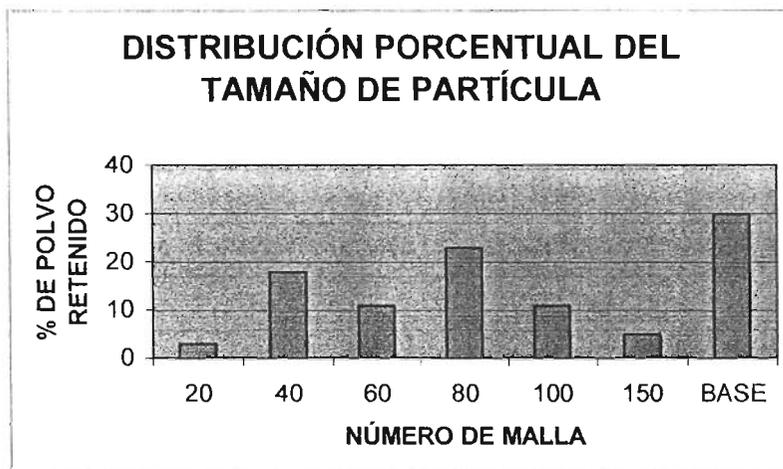
Los resultados de las pruebas realizadas por duplicado al principio activo se muestran a continuación en la siguiente tabla.

<b>Densidad aparente (g/mL)</b>	<b>Densidad Compactada (g/mL)</b>	<b>Velocidad de Flujo (g/seg)</b>	<b>Índice de Carr (%)</b>
0.5449	0.6055	1.179	10.00
0.5047	0.5608	1.357	10.00

#### **Distribución de Tamaño de Partícula** de Diclofenaco Sódico.

<b>NÚMERO DE MALLA</b>	<b>% DE POLVO RETENIDO</b>
20	2.98
40	17.90
60	10.93
80	22.87
100	10.93
150	4.97
Base	29.83
Total	100.0

Gráfico 1. Distribución Porcentual del tamaño de partícula.



Con los resultados obtenidos de la reología del Diclofenaco Sódico podemos afirmar que el principio activo tiene un alto índice de compresibilidad pero un flujo muy pobre, sin embargo la velocidad de flujo en el flujómetro Erweka-Apparatebau-6. es alta. El ángulo de reposo no se pudo determinar dado que el polvo quedaba adherido a las paredes del embudo y no fluía.

El tamaño de partícula indicaba que el polvo tiene un tamaño muy pequeño, menor o igual a 105  $\mu$ m.

Por todos los antecedentes fue necesario utilizar en la formulación de tabletas de Diclofenaco Sódico por compresión directa un lubricante y un antiadherente al igual que utilizar un excipiente que ayudara a formar gránulos más grandes.

Por los resultados anteriores se decidió utilizar como excipientes Avicel PH 200 para aumentar el tamaño de partícula del Diclofenaco Sódico, como diluyente y aglutinante. Alginato de Sodio como agente de compresión directa y matriz de liberación sostenida y Ácido Esteárico como lubricante en la manufactura por compresión directa.

### 3.2 FORMULACIÓN

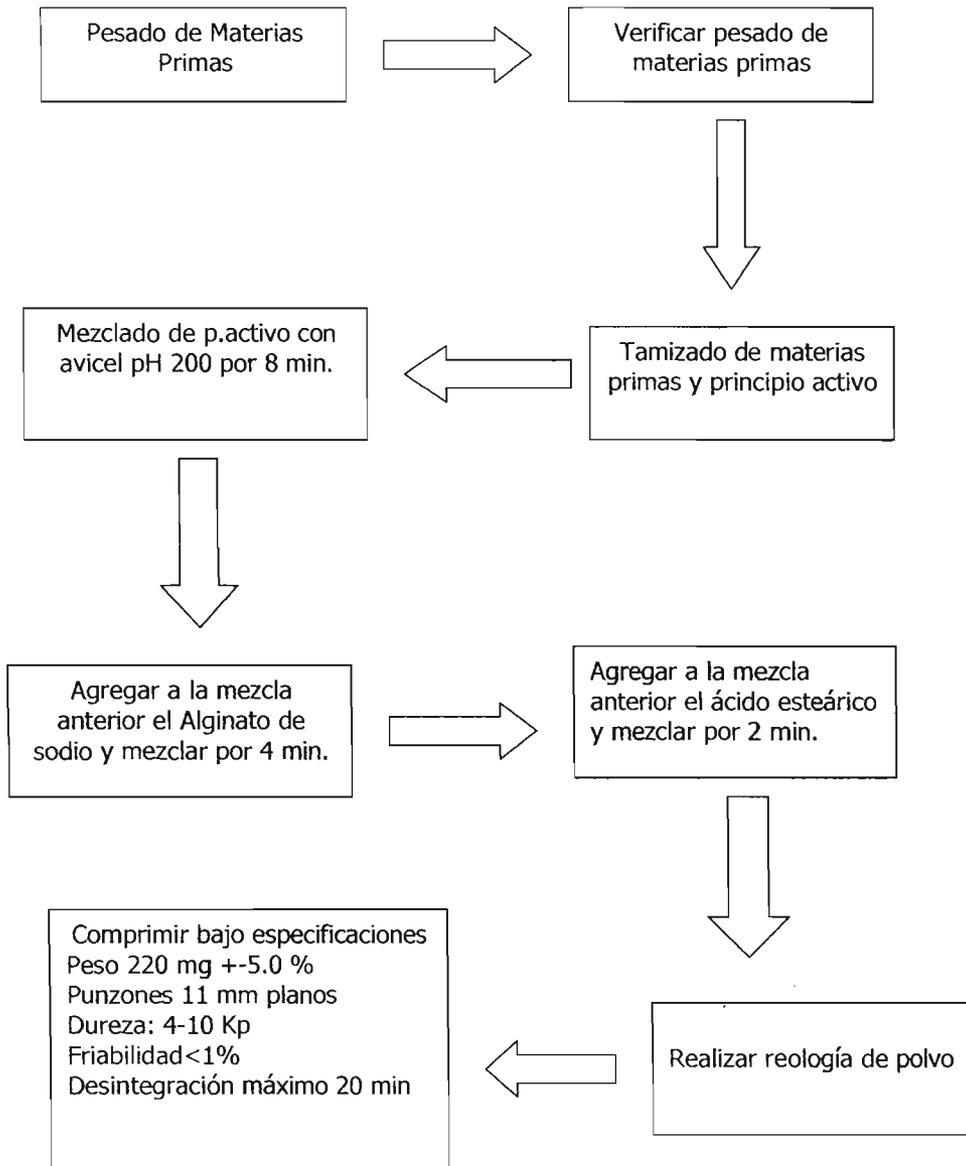
Como los excipientes no presentaban cambios físicos al ser combinados con el principio activo se procedió a la formulación de las tabletas.

<b>FORMULACIÓN</b>		
<b>COMPONENTE</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
DICLOFENACO SÓDICO	50 MG	100 MG
AVICEL PH 200	138 MG	106.8 MG
ALGINATO DE SODIO	10 MG	11 MG
ÁCIDO ESTEÁRICO	2 MG	2.2 MG
TOTAL	200 MG	220 MG

La elaboración de los lotes de granulado prueba para la formulación 2, dado que era la más factible por la dosis establecida para los pacientes, se siguió el siguiente procedimiento.

### 3.2.1 PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA (DIAGRAMA DE FLUJO).

En el siguiente diagrama de flujo se presenta el método a seguir para la fabricación de las tabletas de Diclofenaco sódico de 220 mg para un lote de 20 gr.



### 3.2.2 PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.

- 1.- Limpieza Del área de trabajo y material a utilizar.
- 2.- Pesado de materias primas.
- 3.- Verificar pesado de materia primas.
- 4.- Tamizado de materias primas y principio activo.
- 5.- Mezclado de principio activo con Avicel PH 200 por espacio de 8 minutos.
- 6.- Agregar a la mezcla anterior Alginato de Sodio y mezclar por espacio de 4 minutos.
- 7.- A la mezcla anterior agregar Ácido Esteárico y mezclar por dos minutos.
- 8.- Realizar la reología del polvo.
- 9.- Comprimir el polvo a tabletas planas con punzones de 11 mm planos, peso de tabletas de 220 mg +- 5.0 %, Dureza de 4-10 Kp, Friabilidad menor al 1.0% y desintegración máxima de 20 minutos.

### 3.2 .3 EVALUACIÓN DE LAS TABLETAS

PARÁMETRO	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Tabletas redondas de 0.92 cm de diámetro por 0.212 cm de grosor, de color blanco café
PESO PROMEDIO (G)	0.2132
DUREZA (Kp)	8.065
FRIABILIDAD	0.3241 %
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN(MIN)	9

Como los resultados del primer lote piloto fueron satisfactorios se procedió a realizar un lote de mayor tamaño, de 50 gr para observar variaciones.

#### EVALUACIÓN DE LOTE DE ESCALAMIENTO DE 50 gr.

PARÁMETRO	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Tabletas redondas de 0.92 cm de diámetro por 0.212 cm de grosor, de color blanco café
PESO PROMEDIO (G)	0.2129
DUREZA (Kp)	6.4
FRIABILIDAD	0.3010 %
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN(MIN)	12

Se realizó la valoración del principio activo según especifica la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos octava edición.

El equipo utilizado para hacer las lecturas fue el espectro Shimadzu 2 UV 12015 ubicado en el anexo del laboratorio 1 F de la facultad de química.

Muestra 1 = 0.1079gr

Muestra 2 = 0.1085 gr

Muestra de la referencia = 0.0127 gr

SRef  $12.70 \text{ mg} \times (10 \text{ ml}/25 \text{ ml}) \times (1/100 \text{ ml}) = 50.80 \text{ } \mu\text{g/ml}$

Tabla 4. Resultados de las lecturas espectrofotométricas.

FD= (100x100)/10ml	Absorbencia a 380 nm	Concentración	% de Diclofenaco sódico contenido en la tableta
Muestra 1	0.590	53.52 mg/ml	105.6
Muestra 2	0.518	46.99 mg/ml	92.20
Solución de Referencia	0.560	50.80 µg/ml	-----

Los resultados obtenidos están dentro de los límites establecidos pero muy alejados un valor del otro por lo que se procedió a elaborar la prueba de uniformidad de dosis, la cual se realiza igual que el protocolo de la valoración pero es para 10 tabletas.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Resultados de Uniformidad de Dosis.

Tableta	Peso (g)	Absorbencia	% de Diclofenaco contenido en la tableta.
1	0.2139	0.672	109.6
2	0.119	0.682	112.3
3	0.2162	0.658	106.2
4	0.2157	0.593	95.9
5	0.2134	0.633	103.5
6	0.2181	0.671	107.3
7	0.2201	0.699	110.8
8	0.2030	0.642	110.35
9	0.2156	0.641	103.7
10	0.2148	0.657	106.7

**Especificación:** la cantidad de Diclofenaco sódico en la tableta debe ser de 90 – 110% y Q +- 5

Escalamiento a un lote de 100 gr para ver el comportamiento y si hay variaciones.

Tabla 6 Resultados de lote de escalamiento de 100 gr

<b>PARÁMETRO</b>	<b>RESULTADOS</b>
DESCRIPCIÓN	Tabletas redondas de 0.92 cm de diámetro por 0.212 cm de grosor, de color blanco café
PESO PROMEDIO (G)	0.2158
DUREZA (Kp)	7.3
FRIABILIDAD	0.3112 %
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN(MIN)	10

En la tabla 7 se muestran los resultado de la valoración del principio activo del lote de escalamiento a 100 gr.

Muestra 1 = 0.2201gr

Muestra 2 = 0.2142 gr

Muestra de la referencia = 0.0122 gr

SRef  $12.2 \text{ mg} \times (10 \text{ ml}/25 \text{ ml}) \times (1/100 \text{ ml}) = 48.8 \text{ } \mu\text{g/ml}$

Tabla 7. Resultados de Valoración del principio activo en un lote de 100gr.

FD= (200x100)/10ml	Absorbencia a 380 nm	Concentración	% de Diclofenaco sódico contenido en la tableta
Muestra 1	0.692	104.71 mg/ml	102.6
Muestra 2	0.695	105.16 mg/ml	105.94
Solución de Referencia	0.645	48.8 µg/ml	-----

Como se observó que ya no había variación de contenido de Diclofenaco sódico en la fabricación de lotes a mayor escala de las tabletas bajo las mismas condiciones se realizó el estudio de disolución para probar si las tabletas eran de liberación sostenida.

Tabla 8. Resultados de prueba de Disolución.

Tableta	Absorbancia en medio HCl 0.1N	% Disuelto de Diclofenaco en medio HCl 0.1N después de 2 horas.	Absorbancia en medio Buffer de fosfatos pH 6.8	% Disuelto de Diclofenaco en medio Buffer de fosfatos pH 6.8 después de 45 min.	% Total Disuelto de Diclofenaco después de 2h 45 min.
1	0.142	0.572	0.650	4.70	5.27
2	0.260	1.063	0.630	4.80	5.86
3	0.130	0.531	0.640	4.60	5.13
4	0.180	0.736	0.660	4.85	5.58
5	0.150	0.613	0.630	4.57	5.18
6	0.201	0.818	0.670	4.97	5.78

Los resultados obtenidos indican que las tabletas fabricadas si cumplen con la especificación que señala la USP 24 que indica que ningún valor individual debe exceder el 10% del total disuelto del principio activo transcurridas 2 horas y 45 minutos.

Se realizó después otro lote de mayor tamaño, 500 gr, para hacer nuevamente el estudio de disolución y verificar que no haya variaciones y a la par hacer el estudio de disolución del medicamento genérico intercambiable ( GI).

Tabla 9. Resultados de prueba de Disolución para **medicamento Genérico Intercambiable ( GI)**.

Absorbancia de solución de Referencia =0.695

<b>Tableta</b>	<b>Absorbancia en medio HCl 0.1N</b>	<b>% Disuelto de Diclofenaco en medio HCl 0.1N después de 2 horas.</b>	<b>Absorbancia en medio Buffer de fosfatos pH 6.8</b>	<b>% Disuelto de Diclofenaco en medio Buffer de fosfatos pH 6.8 después de 45 min.</b>	<b>% Total Disuelto de Diclofenaco después de 2h 45 min.</b>
1	0.295	1.042	0.851	4.90	6.010
2	0.302	1.066	0.841	4.91	5.982
3	0.303	1.070	0.837	4.89	5.962
4	0.287	1.013	0.849	4.96	5.976
5	0.290	1.024	0.851	4.97	5.998
6	0.308	1.088	0.822	4.80	5.893

Gráfico 2. Prueba de disolución de tabletas (GI) de Diclofenaco Sódico de 100 mg.

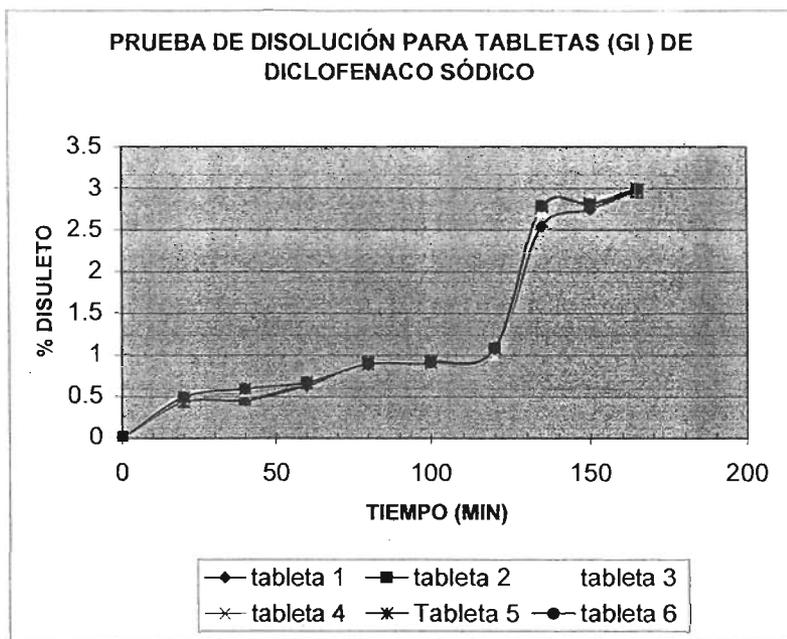
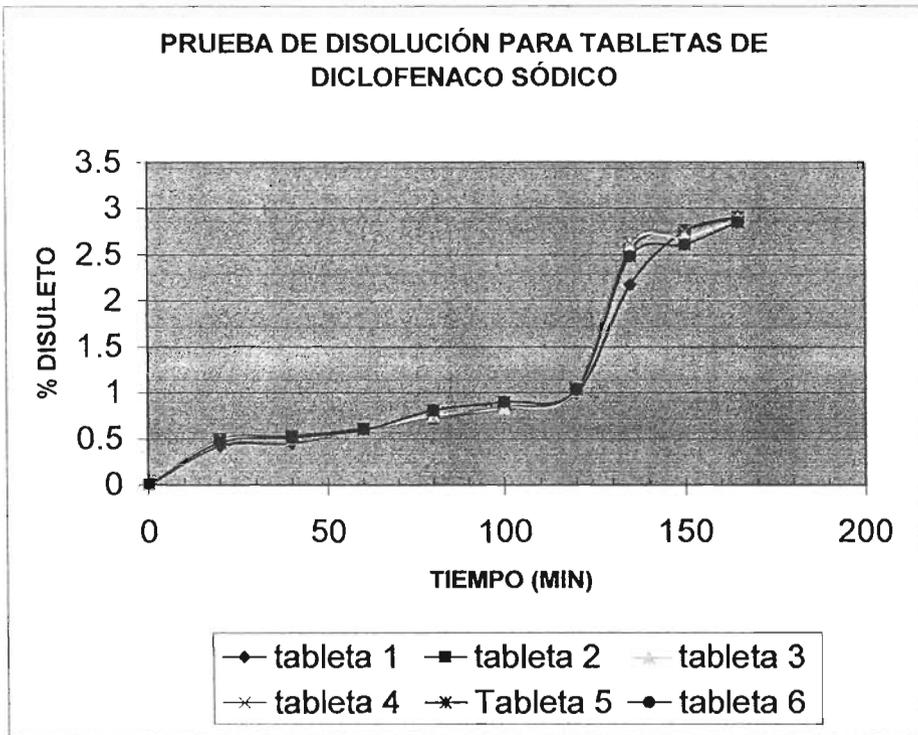


Tabla 10. Resultados de prueba de Disolución para medicamento a prueba.

Absorbancia de solución de Referencia =0.695

Tableta	Absorbancia en medio HCl 0.1N	% Disuelto de Diclofenaco en medio HCl 0.1N después de 2 horas.	Absorbancia en medio Buffer de fosfatos pH 6.8	% Disuelto de Diclofenaco en medio Buffer de fosfatos pH 6.8 después de 45 min.	% Total Disuelto de Diclofenaco después de 2h 45 min.
1	0.277	0.978	0.804	4.69	5.677
2	0.281	0.992	0.824	4.81	5.808
3	0.295	1.042	0.821	4.79	5.822
4	0.291	1.028	0.819	4.78	5.809
5	0.301	1.063	0.818	4.78	5.845
6	0.294	1.038	0.808	4.72	5.761

Gráfico 3. Prueba de disolución de tabletas de Diclofenaco Sódico de 100 mg.



Con los resultados anteriores se muestra que las tabletas elaboradas si cumplen con la especificación de la USP 24 de ser formas de liberación sostenida y los resultados del producto son muy similares con los del genérico intercambiable.

# CAPÍTULO 4

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

#### 4.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS

- Con los resultados obtenidos de la reología del Diclofenaco sódico se concluye que el principio activo tiene un alto índice de compresibilidad pero un flujo muy pobre, sin embargo la velocidad de flujo en el flujómetro Erweka-Apparatebau-6 es alta. El ángulo de reposo no se pudo determinar dado que el polvo quedaba adherido a las paredes del embudo y no fluía, por lo tanto, fue necesario utilizar un antiadherente y lubricante para mejorar el flujo del activo y que en el momento de la fabricación de las tabletas el polvo no quedara adherido a la tolva.
- El tamaño de partícula indicaba que el polvo tiene un tamaño muy pequeño, menor o igual a 105  $\mu$ m, por lo que fue necesario utilizar un excipiente, en este caso Avicel PH 200, para aumentar el tamaño de partícula y hubiera una mejor adhesión entre las partículas al momento de fabricar, es decir, que las partículas pudieran aglutinar para formar por compresión directa tabletas.
- Se decidió utilizar Alginato de Sodio por sus cualidades como agente de compresión directa y matriz de liberación sostenida.
- Los resultados del primer lote piloto fueron satisfactorios y se procedió a realizar un lote de mayor tamaño, 50 gr para observar variaciones, observando así que no existían tales y entonces se continuo el escalamiento.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

- Se realizó la valoración del principio activo según especifica la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos octava edición y los resultados obtenidos estuvieron dentro de los límites establecidos pero muy alejados un valor del otro por lo que se procedió a elaborar la prueba de uniformidad de dosis, la cual se realizó igual que el protocolo de la valoración a 10 tabletas. El resultado que se obtuvo fue satisfactorio, por lo que la falla anterior se pudo deber al mezclado del granulado.
- Dado que ya no había variación del contenido de Diclofenaco sódico en la fabricación de los lotes a mayor escala de las tabletas bajo las mismas condiciones, se realizó el estudio de disolución para probar si las tabletas eran de liberación sostenida.
- Los resultados obtenidos de la prueba de disolución indicaron que las tabletas fabricadas si cumplían con la especificación que señala la USP 24, la cual indica que ningún valor individual debe exceder el 10% del total disuelto del principio activo después de 2 horas 45 minutos, por lo tanto las tabletas fabricadas si son de liberación sostenida.
- Se realizó otro lote de mayor tamaño, 500 gr, para hacer nuevamente el estudio de disolución y verificar que no hubiera variaciones, sin encontrar cambios. A la par se hizo un estudio de disolución del medicamento genérico intercambiable (GI) obteniendo datos muy similares a los del medicamento fabricado.

# CAPÍTULO 5

## CONCLUSIONES

## **5.0 CONCLUSIONES**

1.- Se desarrolló la formulación de tabletas de Diclofenaco sódico de 100 mg por compresión directa que cumple con las características de calidad preestablecidas.

2.-Se realizaron estudios de disolución que permitieron identificar y demostrar que las tabletas de Diclofenaco Sódico de 100 mg eran de liberación sostenida.

3.-La utilización de Alginato de Sodio como agente de compresión directa y desintegrante dio un buen resultado en la formación de matrices de liberación sostenida en conjunto con el Diclofenaco Sódico utilizado.

# CAPÍTULO 6

## BIBLIOGRAFÍA

## 6.0 BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Alpizar Ramos M S. Hernández Efrén. Formas Farmacéuticas Sólidas. Primera edición. UAEM. México, 2004.
- 2.- Ansell H.C and Popovich N.G. Pharmaceutical Dosage Forms and Delivery Systems. Fifth Edition. Ed. Lea and Febiger. USA, 1993.
- 3.- Aulton M. Farmacia. La Ciencia del Diseño de la Forma Farmacéutica. 2º edición. Ed. Elsevier, Madrid, 2004.
- 4.- British Pharmacopoeia. 2002. Mack Publishing Company. UK, 2002.
- 5.- Florey Klaus. Analytical Profiles of Drug Substances. Vol 19. Ed. Academic Press Inc. USA, 1990.
- 6.- Helman J. Farmacotécnica teórica y práctica. Formas compactadas de polvos: comprimidos y granulados. Ed. Continental, México, 1982.
- 7.- Katzung Bertram. Basic and Clinical Pharmacology. 8th Edition, Ed. Mc Garw Hill. USA, 2001
- 8.- Lieberman H. Lachman L. The theory and practice of Industrial Pharmacy. 3th edition. Ed. Lea and Febiger. USA 1986.
- 9.- Lieberman H. Lachman L. Practical Dosage Forms: Tablets. 2<sup>nd</sup> Edition. Ed. Marcel Dekker. USA 1990.
- 10.- Loyd V. Allen. The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding. First Edition. Ed. American Pharmaceutical Association. USA, 1998

11.-Remington. *Farmacía*. 19 edición. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina, 1995.

12.- Secretaría de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 8° edición México, 2004.

13.- *United States Pharmacopoeia XXIV*. Mack Publishing Company. 24<sup>th</sup> Edition USA, 2000

14.- Wade A. and Weller P. *Pharmaceutical Excipients. Handbook*. 2<sup>nd</sup> Edition. Ed. American Pharmaceutical Association. UK, 1994.

15.- <http://depa.pquim.unam.mx/liberacion>

16.-<http://www.ugr.es/~ars/abstract/41-115-00.pdf#search='sistemas%20de%20liberaci3n%20modificada>

17.-[http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias/12161/lecciones/01\\_04\\_01.htm](http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias/12161/lecciones/01_04_01.htm)

18.- Jubert A. Massa N. Okulik N. *Vibrational and Theoretical studies of the non-steroidal anti-inflammatory drugs Niflumic [2-3((3-trifluoromethyl)phenylamino)-3-pyridinecarboxylic acid]; Diclofenac [[2-(2,6-dichlorophenyl)amino]-benzeneacetic acid] and Indometacin acids [1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indole-3acetic acid]*. August 2004. Vibrational Spectroscopy. Elsevier. Vibrational Spectroscopy (2004).

19- Oyvind H, Onsoyen E, Myrvold R. *Sustained release of water-soluble drug from directly compressed alginate tablets*. September 2003. Pharmaceutical Sciences. Elsevier. European Journal of Pharmaceutical Sciences 20(2003)403-407.

20.-

<http://www.mundofree.com/oropesa/Boletin43.pdf#search='sistemas%20de%20liberación%20modificada'>

21.-

<http://www.easp.es/web/documentos/BTA/00001255documento.pdf#search='mecanismo%20de%20diclofenaco%20sobre%20COX'>

22.- Chien Yie W. *Novel drug delivery systems* 2ª edición, Marcel Dekker Inc. N.Y. & Basel, 1992.