

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**Evaluación de la calidad de los analgésicos tipo Diclofenaco 50mg,  
tableta, distribuidos en Ventas Sociales de Medicamentos, del Programa  
de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM), que funcionan en la Ciudad  
Capital**

**Celeste Nicté Velásquez González de Amado**

**Química Farmacéutica**



Guatemala, Junio 2005.  
**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**Evaluación de la calidad de los analgésicos tipo Diclofenaco 50mg,  
tableta, distribuidos en Ventas Sociales de Medicamentos, del Programa  
de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM), que funcionan en la Ciudad  
Capital**

**Informe de Tesis**

**Presentado por**

**Celeste Nicté Velásquez González de Amado**

**Para optar al título de**

**Química Farmacéutica**

**Guatemala, Junio 2005.**  
**JUNTA DIRECTIVA**

M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán	Decano
Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona	Secretaria
Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Roberto José Garnica Marroquín	Vocal IV
Br. Rodrigo José Vargas Rosales	Vocal V

## DEDICATORIA

**A Dios**, por haberme permitido la vida, y poder culminar con este acto la primera etapa de mi vida profesional.

**A mis Padres**, Jaime Humberto Velásquez Martínez y Reina Isabel González de Velásquez, por su amor, apoyo incondicional y ejemplo de lucha y perseverancia.

**A mi Esposo**, Francisco Javier Amado Coronado, por su inmenso amor y comprensión, por ser mi apoyo en todo momento y mi inspiración.

**A mis hermanas**, María José, Verónica Isabel y Claudia Alejandra, por darme toda la vida lo que necesité de ellas y por motivarme en todo momento.

**A mis abuelitos**, Julio César Velásquez y Gregoria de Velásquez †, Francisco González † y Ángela Viuda de González, motivo de inspiración. Gracias por su gran amor.

**A mis sobrinos**, Silvia Isabel, César Andrés y Adriana Alejandra por darme en esta vida una chispa de ternura.

**A mis familiares**, tíos, primos, cuñados y suegros, por el cariño y apoyo incondicional que me brindan.

**A mis Amigos**, Eva, Mireya, Nytzia, Julie, Marvin, Ada, y todos ustedes, por todos los momentos de lucha, alegría y gozo que pasamos en esta facultad, y por su amistad.

**A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, por sus enseñanzas.

**A mi país Guatemala**, motivo de lucha y superación.

## AGRADECIMIENTOS

**A Industrias Bioquímicas**, por todo el apoyo brindado durante la realización de este estudio.

**A mi asesor de tesis**, Lic. Estuardo Serrano Vives, por su ayuda y soporte para llevar a cabo este estudio.

**A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, por las enseñanzas que me brindó.

## INDICE

1. RESUMEN .....	1
2. INTRODUCCIÓN .....	3
3. ANTECEDENTES.....	5
4. JUSTIFICACIÓN.....	11
5. OBJETIVOS.....	12
6. HIPÓTESIS.....	13
7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	14
8. RESULTADOS.....	21
9. DISCUSIÓN .....	32
10. CONCLUSIONES .....	35
11. RECOMENDACIONES .....	36
12. REFERENCIAS.....	37
13. ANEXOS.....	41

## 1. RESUMEN

El Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM), del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), es una entidad del Gobierno de Guatemala, que asegura el acceso de toda la población a medicamentos de calidad y bajo precio, a través de una red de establecimientos que aseguran dicho objetivo.

El diclofenaco es un analgésico de libre acceso a la población guatemalteca, que por ser muy utilizado y como cualquier otro medicamento es necesario que cumpla con los parámetros de calidad establecidos.

Esta investigación tiene como objetivo determinar la calidad de las tabletas de diclofenaco 50mg, que se distribuye en ventas sociales de medicamentos del PROAM, que funcionan en la Ciudad Capital, mediante un análisis fisicoquímico que incluye aspecto, variación de peso, ensayo de gastrorresistencia y desintegración, cuantificación del principio activo y disolución de las tabletas. El parámetro de aceptación son las especificaciones de la USP XXVI.

El PROAM cuenta con 2 proveedores de Diclofenaco 50mg, tabletas, de los cuales se muestrearon 3 lotes diferentes de cada proveedor en Ventas Sociales de Medicamentos del PROAM de la Ciudad Capital.

Los resultados obtenidos del análisis revelan que el proveedor "A" no cumple con el análisis de apariencia, revelando desde el análisis físico la variedad de sus presentaciones, de manera contraria el Laboratorio "B" revela uniformidad en sus presentaciones. Se determinó que las tabletas de los laboratorios "A" y "B" no tienen recubrimiento gastrorresistente (entérico). Se identificaron las muestras como Diclofenaco, mediante un barrido de absorción ultravioleta que se compara con el barrido de un estándar de Diclofenaco trabajado bajo las mismas condiciones. El ensayo de valoración genera los siguientes resultados: Del Laboratorio "A": Mx a= 101.91%, Mx b= 109.83%,

Mx c= 102.98%, con una desviación estándar de 4.3 y del Laboratorio "B": Mx 1= 106.17%, Mx 2= 105.30%, Mx 3= 106.17%, con una desviación estándar de 0.47, se puede observar que el laboratorio "B" tiene una desviación estándar menor entre los resultados de tres diferentes lotes de Diclofenaco, reflejando la uniformidad entre un lote y otro, de manera contraria se observa que el laboratorio "A" tiene lotes no uniformes. Debido a que las tabletas no tienen recubrimiento entérico no se realizó el análisis de Disolución en medio ácido, sin embargo sí se llevó a cabo el análisis en medio Buffer de Fosfatos pH 6.8, obteniéndose los siguientes resultados: Del Laboratorio "A": Mx a= 100.16%, Mx b= 84.20%, Mx c= 96.55%, del Laboratorio "B": Mx 1= 105.36%, Mx 2= 104.34%, Mx 3= 106.78%, estos resultados muestra el mismo comportamiento que en el ensayo.

Se determinó que las tabletas de Diclofenaco 50mg que provee PROAM a Ventas Sociales de Medicamentos de la Ciudad Capital: cumplen el ensayo de variación de peso, reflejando la uniformidad del peso en la fabricación de cada lote, no son gastroresistentes, tienen la cantidad de principio activo especificado, no cumplen el ensayo de disolución en etapa ácida y si cumplen el ensayo de disolución en etapa buffer de fosfatos pH 6.8. Por lo anterior se concluye que no cumplen con las especificaciones de calidad de la USP XXVI.

## 2. INTRODUCCIÓN

Todo producto farmacéutico en principio, debe ofrecer seguridad y eficacia al paciente, para garantizar el alivio de los síntomas o enfermedad para la cual se utiliza.

En el caso particular del Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM), del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), por ser una entidad del Gobierno de Guatemala, debe contar con la seguridad de ofrecer medicamentos de calidad garantizada.

El PROAM, asegura el acceso de toda la población a medicamentos de calidad y bajo precio, a través de una red de establecimientos que aseguran dicho objetivo.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), son utilizados ampliamente por la población guatemalteca, debido a que el dolor, la fiebre y la inflamación son síntomas comunes de varias enfermedades, desde un resfriado hasta el trauma postoperatorio.

Debido a que el diclofenaco es un medicamento de libre acceso a la población guatemalteca, es muy utilizado y como cualquier otro medicamento es necesario que cumpla con los parámetros de calidad establecidos.

Los precios de los medicamentos adquiridos por medio de PROAM llegan a ser mucho más baratos que los adquiridos en las farmacias comerciales, lo cual hace que estos medicamentos sean más accesibles a la población.

El presente trabajo de tesis pretende determinar la calidad del Diclofenaco 50mg tableta, que se distribuye en Ventas Sociales de Medicamentos del PROAM, que funcionan en la Ciudad Capital, mediante un análisis fisicoquímico que incluye aspecto, peso promedio, variación de peso, cuantificación del principio activo y disolución de las tabletas.

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1. Marco Legal

Del Derecho a la Salud. Todos los habitantes de la República Tienen derecho a la prevención, promoción, recuperación y rehabilitación de la salud, sin discriminación alguna (1).

El Programa de Accesibilidad de Medicamentos, **PROAM** creado en 1998 para asegurar el acceso de toda la población a medicamentos de calidad y bajo precio, como un apoyo sustantivo a la salud del país a través de la creación y fortalecimiento de una red de establecimientos que aseguran dichos objetivos.

El Decreto Legislativo 69-98, creado en diciembre de 1998, da vida a la **Ley de accesibilidad a los medicamentos**, misma que crea el Programa de Accesibilidad a los Medicamentos. Esta Ley consigna que: el **PROAM** fue creado para promover el abastecimiento y abaratamiento de medicamentos de alta calidad y otros insumos, para la recuperación de la salud, en farmacias estatales, farmacias municipales ya establecidas o que en un futuro se establezcan y ventas sociales de medicamentos (2).

Una Venta Social de Medicamentos es un establecimiento farmacéutico de servicio donde se almacenan y expenden medicamentos básicos, ubicados en centros urbanos y rurales administrado por un grupo organizado de la comunidad, entidades religiosas, organizaciones no gubernamentales y prestadoras de servicios de salud que trabajan en coordinación con el Ministerio de Salud, para que haya disponibilidad permanente de productos básicos (3).

En la Ciudad de Guatemala en el año 2003 se localizan 138 Ventas Sociales de Medicamentos (2).

Con el objetivo de llevar medicamentos accesibles para toda la población de Guatemala, se desarrolló una estrategia de Economía de Escala, para comprar calidad de medicamentos a varias instituciones, entre ellas el Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM). De esta forma se realiza la compra a través de la figura de CONTRATO ABIERTO (Artículo 46 de la Ley de Contrataciones del Estado), haciendo entonces una negociación centralizada, para que luego cada usuario satisfaga sus necesidades a través de una ejecución descentralizada (4).

La ley consigna la importancia de tener medicamento de calidad que asegure la vida y el bienestar de la población. Es por ello la obligación de todos los medicamentos que se oferten y se compren en CONTRATO ABIERTO, de cumplir con las especificaciones Internacionales de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXVI) y otras. El cumplimiento de esta exigencia es constantemente monitoreado y en caso de detectarse algún tipo de irregularidad, los medicamentos son retirados del mercado y los oferentes sancionados como la ley lo establece (3).

A la fecha 21 de julio de 2003 la base de datos de medicamentos adjudicados al Contrato Abierto en el renglón 266 (Medicamentos) presenta dos laboratorios que proveen Diclofenaco 50mg, tabletas, al PROAM, a los que se les denomina laboratorio "A" y laboratorio "B" (5).

El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y afines, tiene a su cargo monitorear la calidad de los medicamentos que se

venden en Contrato Abierto, mediante dos tipos de muestreo: muestreo de rutina y muestreo por denuncia.

Mediante el muestreo de rutina, solamente se analizaría en el año una muestra de Diclofenaco 50mg tableta, distribuido por PROAM, proveniente de una casa farmacéutica en particular escogida aleatoriamente.

### **3.2. Antecedentes Farmacológicos**

#### **3.2.1. Farmacocinética y metabolismo**

Después de ingerido el diclofenaco se absorbe en forma rápida y completa, y en el plasma se alcanzan concentraciones máximas en término de dos a tres horas. Usualmente se presenta como Diclofenaco sódico o potásico. La administración simultanea con los alimentos torna lento el ritmo de absorción pero no la magnitud de la misma. Se advierte un notable efecto del primer paso, de tal manera que a nivel sistémico se detecta sólo 50% del fármaco, aproximadamente. El producto se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%) y su vida media en plasma es de una a dos horas. Se acumula en líquido sinovial después de su ingestión, lo cual explica la duración del efecto terapéutico que es considerablemente más larga que su vida media plasmática. El Diclofenaco se metaboliza en el hígado por acción de la isozima de la subfamilia CYP2C del citocromo P450 para 4-hidroxiclofenaco que es el metabolito principal y otras formas hidroxiladas; después de la glucuronidación y sulfación, los metabolitos se excretan por orina (65%) y en bilis (35%).

#### **3.2.2. Farmacodinamia**

El diclofenaco es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la de la indometacina, el naproxeno y otros

medicamentos. Además, disminuye las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico libre, en leucocitos, tal vez al modificar la liberación o captación de dicho ácido graso (6).

### **3.2.3. Indicaciones**

Dentro de las indicaciones terapéuticas del diclofenaco están: como coadyuvante en infecciones dolorosas e inflamatorias agudas de nariz, garganta y ojos, por ejemplo faringoamigdalitis, otitis, estados dolorosos e inflamatorios postraumáticos, para el tratamiento de artritis reumatoide, dismenorrea primaria, estados dolorosos y/o inflamatorios en ginecología y síndromes dolorosos de la columna vertebral (7).

### **3.2.4. Contraindicaciones**

Dentro de las contraindicaciones se menciona la úlcera gástrica o intestinal, hipersensibilidad a la sustancia o a los excipientes y en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico u otros fármacos inhibidores de la actividad de la prostaglandina-sintetasa (8).

### **3.2.5. Efectos Adversos**

Los efectos en vías gastrointestinales son los más habituales; se han observado hemorragia úlcera o perforación de la pared intestinal. Entre otras respuestas adversas incluyen efectos en el SNC, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas, retención de líquidos y edema. No se recomienda usarlo en niños, ni en mujeres que amamantan o embarazadas (9).

### 3.3. Requisitos de Formulación

Por los antecedentes de efectos adversos en vías gastrointestinales, el diclofenaco se recomienda formularlo con una recubierta gastrorresistente, para beneficio del paciente (10). El diclofenaco no se degrada en fluido gástrico y no existe una ley o norma que obligue a los laboratorios farmacéuticos a producir diclofenaco potásico con recubierta entérica.

### 3.4. Calidad

**3.4.1.** La USP XXVI, establece los siguientes parámetros para evaluar la calidad fisicoquímica de diclofenaco tabletas.

**Aspecto:** Comprimidos recubiertos, de aspecto uniforme.

**Identificación:** El tiempo de retención de la muestra es similar al del estándar en HPLC.

**Variación de Peso:** Deben quedar comprendidos entre  $\pm 10\%$  del peso promedio.

**Desintegración:** No debe superar 30 minutos el tiempo de desintegración completa.

**Valoración:** Las tabletas de Diclofenaco deben contener no menos de 90% y no más de 110% de Diclofenaco.

**Disolución: Liberación de la droga,** no más del 10% debe ser liberada en la etapa ácida y no menos del 75% (Q) debe ser disuelto en la etapa Buffer (11).

3.4.2. La metodología alterna refiere lo siguiente:

**Identificación:** Espectro UV/Visible de la muestra es similar al del estándar (12).

### 3.5. Estudios Previos

Referente al Diclofenaco no se encontró ningún trabajo de investigación, después de la revisión bibliográfica efectuada, pero a continuación se incluyen algunas de las evaluaciones fisicoquímicas realizadas a otros productos, reportados en informes de tesis de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Montes, B. (1996), realizó el estudio "Evaluación de la calidad fisicoquímica de los comprimidos efervescentes que se distribuyen en Guatemala". Se analizaron muestras de todos los fabricantes y se observó que el 20% de las muestras analizadas cumplen con los ensayos fisicoquímicos realizados, especificados por la USP XXIII (13).

Alegría, Z. (1996), realizó el estudio "Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de ranitidina que manufactura y comercializa la industria farmacéutica nacional". Se analizaron 3 lotes distintos de cada industria que manufactura ranitidina en comprimidos, y se determinó que un 88.89 % de las muestras no cumplían a cabalidad la cuantificación del principio activo (14).

Sandoval M. (1997), realizó el estudio "Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de metronidazol que se comercializan en la ciudad de Guatemala, manufacturados por laboratorios nacionales". Se analizaron 12 muestras de cuatro laboratorios que fabrican dicho principio activo, y se observó que no cumplen con todos los ensayos de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (15).

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

Debido a que el diclofenaco es un AINE ampliamente consumido por la población guatemalteca y se distribuye en ventas sociales del PROAM a un bajo costo, es necesario evaluar su calidad para asegurar que este medicamento cumpla con el fin para el cual fue creado y sea administrado de manera segura a todos los pacientes que lo requieran.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. Objetivo General

- 5.1.1. Evaluar la calidad fisicoquímica del Diclofenaco 50mg tableta, que se distribuye en Ventas Sociales de Medicamentos del PROAM.

### 5.2. Objetivos Específicos

- 5.2.1. Determinar la calidad física de los comprimidos en base a los ensayos de: aspecto, variación de peso, desintegración.
- 5.2.2. Evaluar la calidad química mediante la identificación y cuantificación del diclofenaco que se encuentra en los comprimidos de 50mg distribuidos en Ventas Sociales de Medicamentos del PROAM.
- 5.2.3. Determinar si los comprimidos muestreados de diclofenaco 50mg tableta son gastroresistentes.
- 5.2.4. Determinar si el diclofenaco 50mg tableta cumple el ensayo de disolución.

## **6. HIPÓTESIS**

Los analgésicos tipo Diclofenaco 50mg, tableta, distribuidos en Ventas Sociales de Medicamentos, del Programa de Accesibilidad de Medicamentos (PROAM), que funcionan en la Ciudad Capital, cumplen con las especificaciones de calidad establecidas en la USP XXVI y metodología alterna.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1. Universo de Trabajo:

7.1.1. Proveedores de Diclofenaco 50mg tabletas, de las Ventas Sociales de Medicamentos del PROAM que son dos.

7.1.2. Muestra:

Proveedor	No. de Lote	Vence	Cantidad
<b>Laboratorio "A"</b>	A	03.2006	40 Comprimidos
	B	01.2006	40 Comprimidos
	C	03.2006	40 Comprimidos
<b>Laboratorio "B"</b>	1	09.2007.	40 Comprimidos
	2	10.2007.	40 Comprimidos
	3	02.2008.	40 Comprimidos

### 7.2. Materiales:

7.2.1. Recursos Humanos:

7.2.1.1. Br. Celeste Nicté Velásquez González de Amado

7.2.1.2. Lic. Estuardo Serrano Vives

7.2.2. Recursos Materiales:

7.2.2.1. Cristalería de laboratorio de una industria farmacéutica privada (IFP)

7.2.2.2. Reactivos de laboratorio

7.2.2.3. Aparato de disolución (IFP)

- 7.2.2.4. Espectrofotómetro (IFP)
- 7.2.2.5. Balanza Analítica (IFP)
- 7.2.2.6. Aparato de Desintegración (IFP)
- 7.2.2.7. Computadora
- 7.2.2.8. Artículos de oficina
- 7.2.2.9. Transporte
- 7.2.2.10. Combustible

### 7.3. Métodos:

#### 7.3.1. Ensayos Físicos y Químicos

##### 7.3.1.1. Aspecto:

Comprimidos recubiertos, de aspecto uniforme.

##### 7.3.1.2. Variación de Peso:

Determinar el peso promedio, midiendo individualmente el peso de 20 comprimidos.

Variación de Peso: Deben quedar comprendidos entre  $\pm 10\%$  del peso promedio.

##### 7.3.1.3. Desintegración:

Tableta no recubierta:

Colocar un comprimido en cada cestita del aparato desintegrador en un medio de fluido intestinal simulado a

37°C. No debe superar 30 minutos el tiempo de desintegración completa.

Comprimidos recubiertos:

Realizar la prueba de gastrorresistencia, colocando un comprimido recubierto en cada cestita del aparato de desintegración y accionar en un medio de fluido gástrico simulado a 37°C sin disco. No debe observarse evidencia de desintegración en 60 minutos. Cambiar inmediatamente la cestita al cabo de una hora a un medio de fluido intestinal simulado a 37°C y accionar de nuevo el aparato desintegrador. El tiempo total de la desintegración no debe ser superior a 120 minutos (16).

#### 7.3.1.4. Identificación:

La gráfica del espectro de absorción ultravioleta de la muestra obtenida de la preparación del ensayo corresponde a la obtenida por el estándar preparado para el ensayo (12) (17).

#### 7.3.1.5. Valoración:

Muestra: moler en un mortero no menos de 20 comprimidos y pesar una alícuota de polvo equivalente a 50mg de diclofenaco en un balón aforado de 50mL, disolver con 20mL de hidróxido de sodio 0.1N, y llevar a volumen con agua destilada, filtrar, medir con pipeta volumétrica 1mL de esta solución y diluir a 50mL con el mismo solvente.

Estándar: pesar exactamente 50mg de estándar secundario de diclofenaco sódico o potásico según sea el caso, en un balón aforado de 50mL, disolver con 20mL de hidróxido de sodio 0.1N, y llevar a volumen con agua, medir con pipeta

volumétrica 1mL de esta solución y diluir a 50mL con el mismo medio.

Determinar la cantidad de Diclofenaco disuelta por absorbancia UV alrededor de 275nm (18).

Límite: Las tabletas de Diclofenaco deben contener no menos de 90% y no más de 110% de Diclofenaco.

Formula:

$$\frac{\text{Abs M}}{\text{Abs St}} \times \text{C St} \times \frac{50\text{mL}}{1\text{mL}} \times \frac{50\text{mL}}{\text{M}} \times \text{Pp}$$

Donde:

Abs M: Absorbancia de la muestra

Abs St: Absorbancia del estándar

C St: Concentración del estándar en mg/mL

M: Peso de la Muestra en mg

Pp: Peso promedio de la muestra en mg/tableta (11)

#### 7.3.1.6. Disolución: Liberación de la droga Método B <724>

ETAPA ÁCIDA

Medio: Ácido Clorhídrico 0.1N, 900mL, 37°C

Aparato No. 2, Paletas

Velocidad: 50 rpm

Procedimiento:

Al final de dos horas, remueva cada tableta o la mayor porción que quede de la tableta si no está intacta, de los vasos individuales y sométalos a la etapa de Buffer (19).

Al HCl 0.1 N restante en cada vaso agregue 20 mL de Hidróxido de Sodio 0.5 N y agite por 5 minutos.

Determine la cantidad de Diclofenaco disuelto por absorbancia UV a una longitud de onda de máxima absorbancia cerca de 276nm en porciones filtradas de la solución.

Estándar: Pesar exactamente cerca de 68mg de Diclofenaco estándar en un balón volumétrico de 100mL, agregue 10mL de NaOH 0.1 N disuelva, afore con agua y mezcle. Transfiera 2mL de esta solución a un balón volumétrico de 100mL, diluya con una mezcla de HCl 0.1N y NaOH 5N (900:20) hasta volumen y mezcle.

#### ETAPA BUFFER

Medio: Buffer de fosfatos pH 6.8, 900mL a 37°C

Aparato: 2

Velocidad: 50rpm

Tiempo: 45 minutos

Muestra: Ajustar las condiciones de trabajo en el aparato de disolución, medir 900mL de medio, colocar las tabletas y accionar el aparato; transcurridos 45 minutos tomar una alícuota y filtrar. Determinar el diclofenaco disuelto por absorción UV tomando una alícuota de 4mL/10mL de medio.

Estándar: Pesar exactamente cerca de 68mg de Diclofenaco estándar en un balón volumétrico de 100mL, agregue 10mL de NaOH 0.1 N disuelva, afore con agua y mezcle. Transfiera 3mL de esta solución a un balón volumétrico de 100mL, diluya con medio de disolución de la etapa buffer hasta volumen y mezcle.

Límite:

No menos del 75% (Q) debe ser disuelto en 45 minutos

Para 6 determinaciones: No menos del 80% (Q+5) debe ser disuelto en 45 minutos (11).

Formula:

$$\frac{\text{Abs M}}{\text{Abs St}} \times C \text{ St} \times \frac{900\text{mL}}{1 \text{ tab}} \times \frac{10\text{mL}}{4\text{mL}} \times \frac{100\%}{50\text{mg}}$$

Donde:

Abs M: Absorbancia de la muestra

Abs St: Absorbancia del estándar

C St: Concentración del estándar en mg/mL (11)

### 7.3.2. Diseño de la Investigación

#### 7.3.2.1. Estudio:

Descriptivo.

#### 7.3.2.2. Muestra:

Proveedores de Diclofenaco 50mg, tabletas del PROAM: 2

Muestras por proveedor: 3 lotes

Total de muestras: 2 x 3 = 6 lotes

#### 7.3.2.3. Parámetros Evaluados y número de ensayos o repeticiones:

Parámetro a evaluar	Número de Ensayos
Aspecto	Sobre toda la muestra
Variación de Peso	En 20 comprimidos
Desintegración	En 6 comprimidos

Valoración	En 20 comprimidos, 3 repeticiones con 2 estándares
Disolución: Liberación de la droga	En 6 comprimidos con dos estándares

#### 7.3.2.4. Análisis de Resultados

Para el análisis de resultados se utilizaron los parámetros establecidos en la USP XXVI.

**Aspecto:** Comprimidos recubiertos, de aspecto uniforme.

**Variación de Peso:** Deben quedar comprendidos entre  $\pm$  10% del peso promedio.

**Desintegración:** No debe superar 30 minutos el tiempo de desintegración completa.

**Valoración:** Las tabletas de Diclofenaco deben contener no menos de 90% y no más de 110% de Diclofenaco.

**Disolución:** Para 6 determinaciones: No menos del 80% (Q+5) debe ser disuelto en 45 minutos en medio buffer.

Se analizarán los datos mediante un estudio estadístico que incluye diferencia estándar porcentual y promedios entre las muestras analizadas (20)(21)(22).

## 8. RESULTADOS

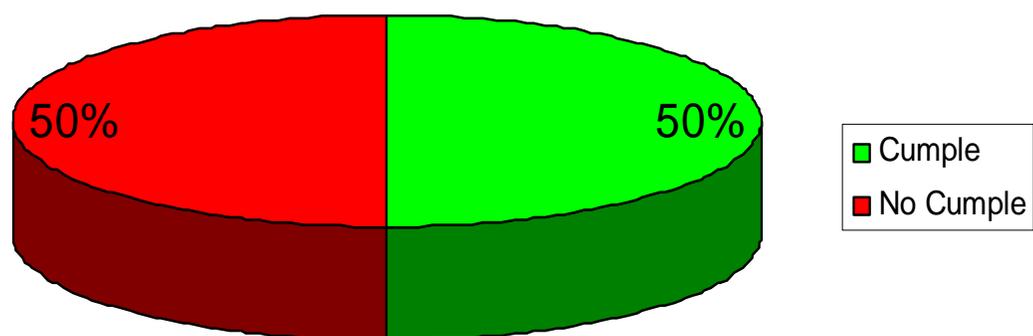
### 8.1. Ensayos Físicos

Tabla 8.1. Aspecto:

Comprimidos recubiertos, de aspecto uniforme.

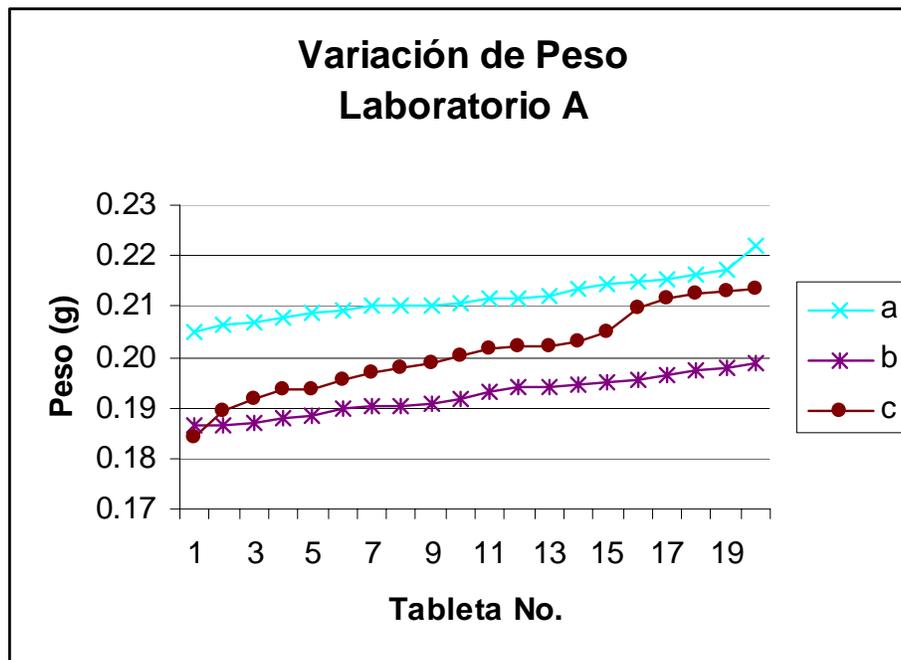
Laboratorio	Muestra	Aspecto	Resultado
"A"	A	Tableta blanca sin recubierta, de aspecto uniforme, con ranura en una de las caras, de 8mm de diámetro y 4.5mm de espesor, el 4% de ellas manchadas de color verde	No Cumple
	B	Tableta con recubierta celeste no uniforme, sin ranura, de 8mm de diámetro y 3.5mm de espesor.	No cumple
	c	Tableta blanca sin recubierta, de aspecto uniforme, con ranura en una de las caras, de 8mm de diámetro y 4.5mm de espesor	No Cumple
"B"	1	Tableta con recubierta celeste, de aspecto uniforme, con ranura en una de las caras, de 8mm de diámetro y 3.5mm de espesor	Cumple
	2	Tableta con recubierta celeste, de aspecto uniforme, con ranura en una de las caras, de 8mm de diámetro y 3.5mm de espesor	Cumple
	3	Tableta con recubierta celeste, de aspecto uniforme, con ranura en una de las caras, de 8mm de diámetro y 3.5mm de espesor	Cumple

**Grafica No. 8.1 Aspecto: Comprimidos recubiertos de aspecto uniforme**

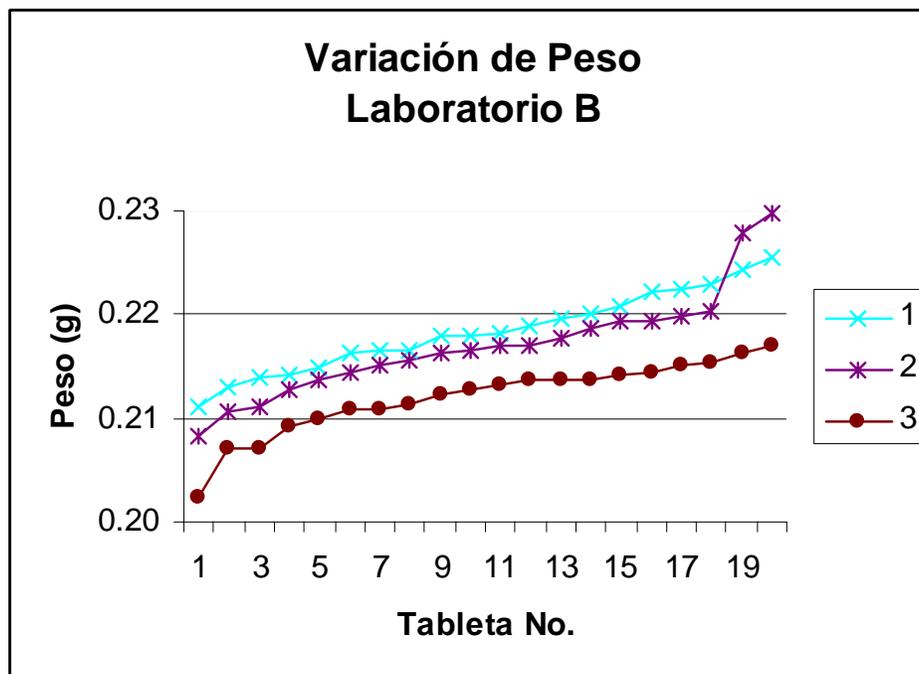




Grafica No. 8.2



Grafica No. 8.3



**Tabla 8.3. Prueba de gastrorresistencia: para tabletas con recubrimiento entérico**

No debe observarse evidencia de desintegración en 60 minutos en fluido gástrico simulado.

Laboratorio	Muestra	Observaciones	Resultado
<b>A</b>	<b>a</b>	Se desintegraron completamente en 25 minutos	No cumple
	<b>b</b>	Se observa evidencia de desintegración en 60 minutos	No cumple
	<b>c</b>	Se observa evidencia de desintegración en 60 minutos	No cumple
<b>B</b>	<b>1</b>	Se observa evidencia de desintegración en 60 minutos	No cumple
	<b>2</b>	Se observa evidencia de desintegración en 60 minutos	No cumple
	<b>3</b>	Se observa evidencia de desintegración en 60 minutos	No cumple

**Tabla 8.4. Desintegración: para tabletas sin recubrimiento**

No debe superar 30 minutos el tiempo de desintegración completa en fluido intestinal simulado.

Laboratorio	Muestra	Tiempo de desintegración	Resultado
<b>A</b>	<b>a</b>	10 minutos, 30 segundos	Cumple
	<b>b</b>	22 minutos, 31 segundos	Cumple
	<b>c</b>	11 minutos, 20 segundos	Cumple
<b>B</b>	<b>1</b>	15 minutos, 35 segundos	Cumple
	<b>2</b>	12 minutos, 50 segundos	Cumple
	<b>3</b>	15 minutos, 50 segundos	Cumple

## 8.2. Ensayos Químicos

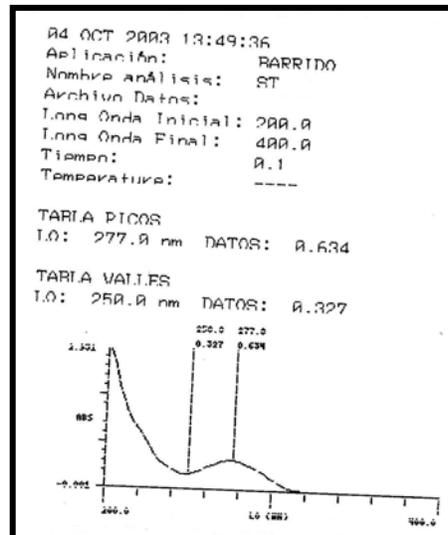
Tabla 8.5. Identificación:

La gráfica del espectro de Absorción Ultravioleta de la muestra obtenida de la preparación del ensayo corresponde a la obtenida por el estándar preparado para el ensayo (12).

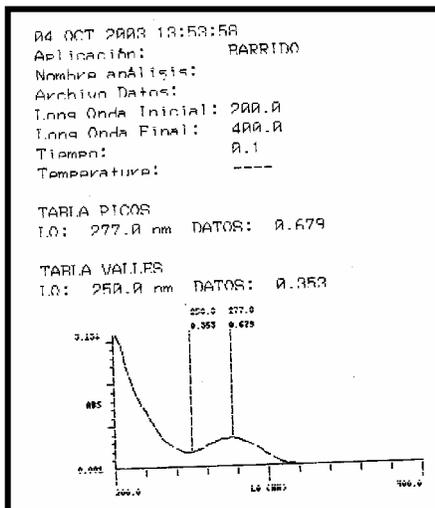
<b>Laboratorio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Resultado</b>
<b>A</b>	<b>a</b>	La gráfica corresponde	Cumple
	<b>b</b>	La gráfica corresponde	Cumple
	<b>c</b>	La gráfica corresponde	Cumple
<b>B</b>	<b>1</b>	La gráfica corresponde	Cumple
	<b>2</b>	La gráfica corresponde	Cumple
	<b>3</b>	La gráfica corresponde	Cumple

**Grafica 8.4.** Espectros de Absorción Ultravioleta del estándar y las muestras a, b y c obtenidas de la preparación del ensayo.

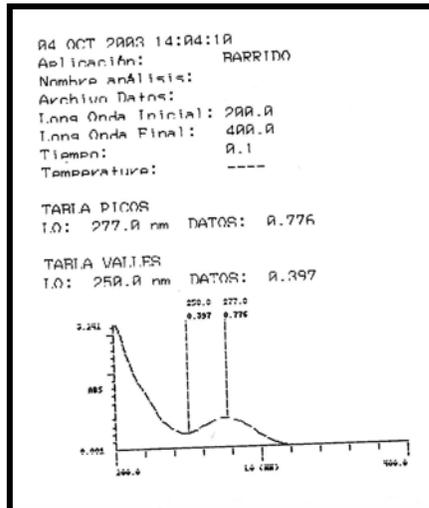
**Estándar para Muestras a, b y c**



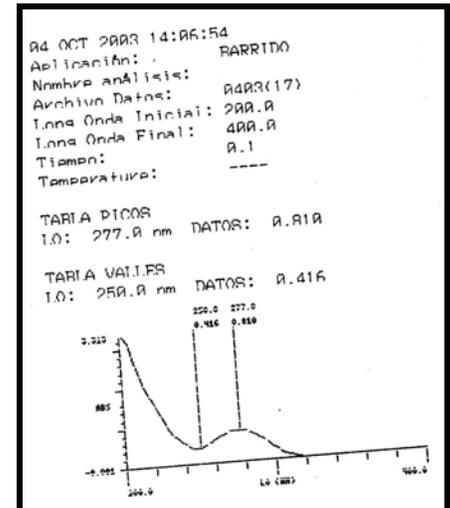
**Muestra a**



**Muestra b**

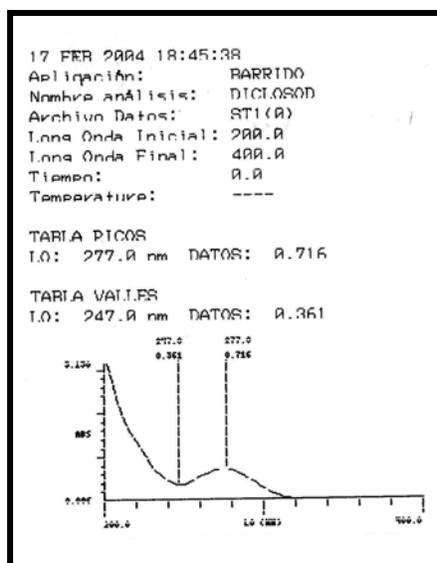


**Muestra c**

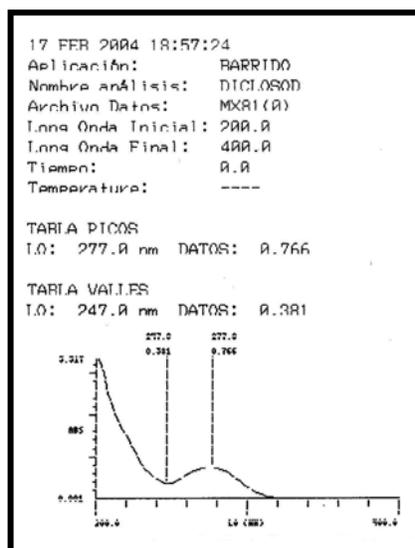


**Grafica No. 8.5.** Espectros de Absorción Ultravioleta del estándar y las muestras 1, 2 y 3 obtenidas de la preparación del ensayo.

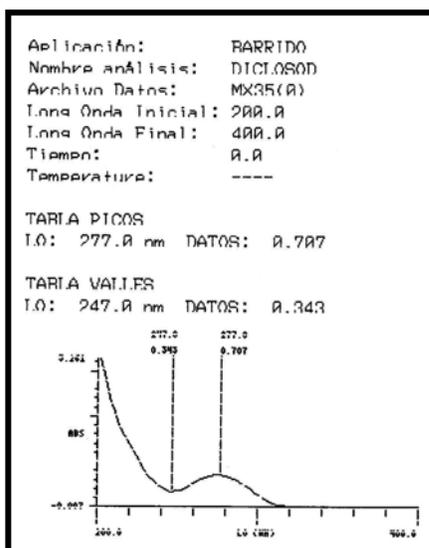
**Estándar para Muestras 1, 2 y 3**



**Muestra 1**



**Muestra 2**



**Muestra 3**

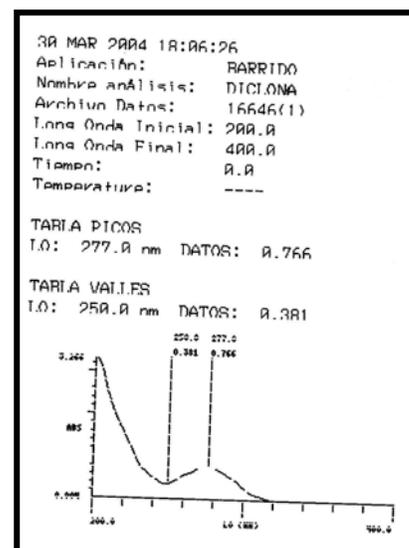


Tabla 8.6. Valoración:

Las tabletas de Diclofenaco deben contener no menos de 90% y no más de 110% de Diclofenaco.

Laboratorio	A			B		
	a	b	C	1	2	3
Ensayo 1 (%)	101.26	111.14	102.96	106.80	106.44	105.05
Ensayo 2 (%)	102.08	109.04	102.38	106.84	105.75	106.54
Ensayo 3 (%)	102.40	109.30	103.60	104.87	103.72	106.93
Promedio (%)	101.91	109.83	102.98	106.17	105.30	106.17
mg/Tab	50.96	54.92	51.49	53.09	52.65	50.09
DS	0.48	0.93	0.50	0.92	1.15	0.81
DSR	0.47	0.85	0.48	0.87	1.10	0.76
Resultado	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

DS= Desviación estándar.

DSR= Desviación estándar relativa.

Gráfica No. 8.6

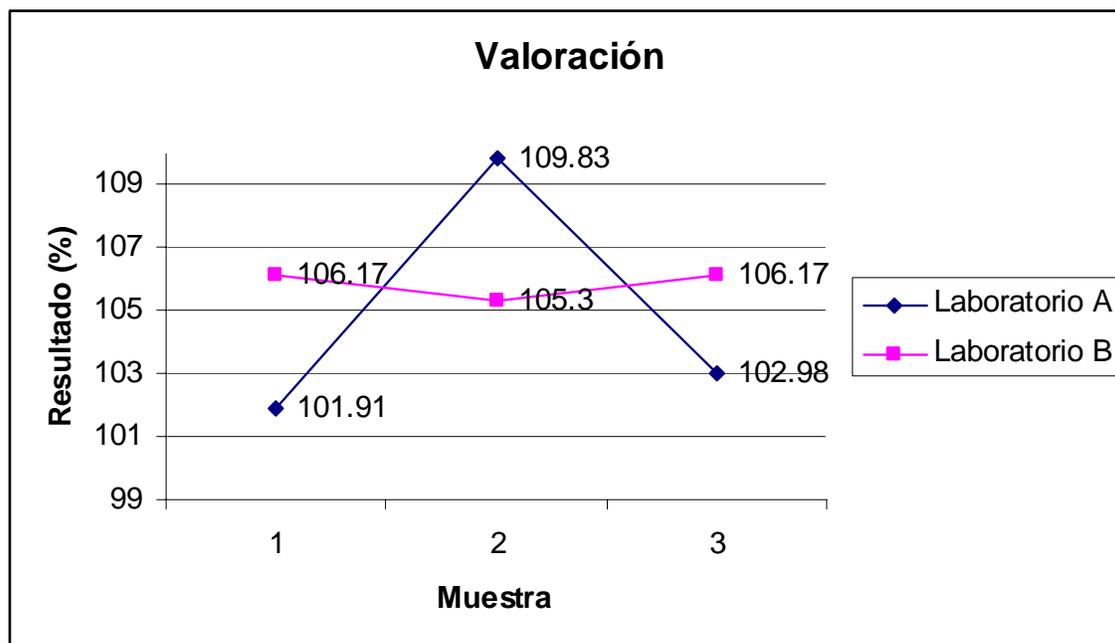


Tabla 8.7. Disolución:

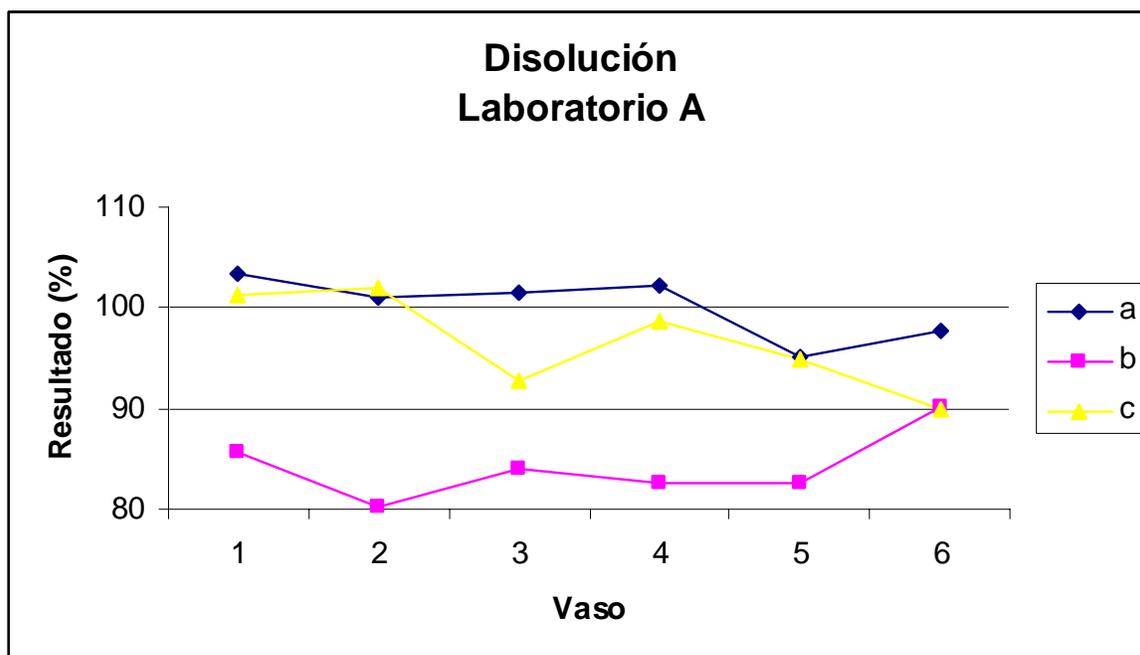
ETAPA ÁCIDA: No se llevó a cabo porque las tabletas no tienen recubrimiento entérico

ETAPA BUFFER

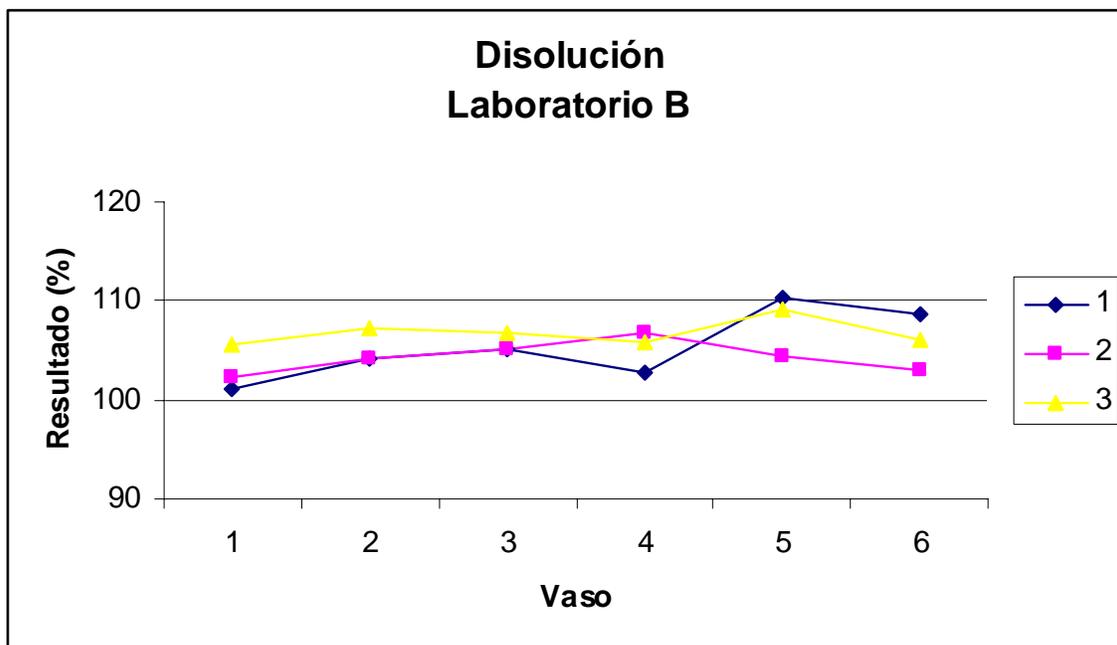
No menos del 80% (Q+5) debe ser disuelto en 45 minutos (11).

Laboratorio	A			B		
	a	B	C	1	2	3
Vaso 1 (%)	103.45	85.66	101.27	101.01	102.37	105.64
Vaso 2 (%)	101.00	80.21	101.99	104.27	104.27	107.14
Vaso 3 (%)	101.58	83.94	92.82	105.22	105.09	106.73
Vaso 4 (%)	102.15	82.51	98.55	102.64	106.85	105.91
Vaso 5 (%)	95.103	82.65	94.83	110.38	104.41	109.20
Vaso 6 (%)	97.69	90.24	89.81	108.62	103.05	106.05
Promedio (%)	100.16	84.20	96.55	105.36	104.34	106.78
Resultado	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Grafica No. 8.7



Grafica No. 8.8



## 9. DISCUSIÓN

Dentro de los ensayos físicos, el aspecto de las tabletas se delimita a que deben ser tabletas recubiertas de aspecto uniforme, y se puede observar en la Tabla 8.1. que todas las muestras del laboratorio **"A"** no cumplen el ensayo, debido a que las muestras **"a"** y **"c"** no tienen recubierta y la muestra **"b"** si tiene recubierta pero no aspecto uniforme, reflejando la variedad en la fórmula de fabricación de este proveedor; sin embargo todas las muestras del laboratorio **"B"** cumplen con el ensayo. La calidad de un medicamento se califica desde el aspecto que presenta, aunque éste no determine la eficacia del mismo es importante para que los pacientes confíen en él.

La variación de peso determina de cierta manera, si el lote de un producto se hizo de manera uniforme durante todo el proceso de manufactura y la Tabla 8.2. revela que todas las muestras tanto del laboratorio **"A"** como el **"B"** cumplen con este ensayo.

En la tabla 8.3. se observa que todas las muestras del laboratorio **"A"** y el **"B"** no cumplen con la prueba de gastrorresistencia, por lo que no cumplen con el parámetro de calidad establecido en la USP XXVI, sin embargo si se consideran de equivalencia terapéutica algunos productos de diclofenaco en tabletas sin recubierta entérica en el Libro Anaranjado Electrónico de Productos Farmacéuticos Aprobados de la FDA (23).

Como se observa en la tabla 8.4. todas las muestras se desintegran en un tiempo menor a 30 minutos en fluido intestinal simulado, por lo que cumplen este ensayo. Este dato refleja el comportamiento de las tabletas en el análisis de disolución, mas no asegura que cumplan el mismo.

La gráfica 8.2 y 8.3 muestra los espectros de absorción ultravioleta de las muestras de los laboratorios **"A"** y **"B"** con sus respectivos estándares, y se observa efectivamente la coincidencia de los mismos, por lo que se determina que si cumplen el ensayo de identificación como Diclofenaco.

La tabla 8.5. indica que todas las muestras de los laboratorios **"A"** y **"B"** cumplen con el ensayo de valoración, sin embargo se puede observar que el laboratorio **"B"** tiene similares resultados en tres diferentes lotes de Diclofenaco, reflejando la uniformidad entre un lote y otro, y la utilización de una misma fórmula para la fabricación de todos los lotes; de manera contraria se observa que el laboratorio **"A"** tiene lotes no uniformes, como se había observado en el análisis de aspecto.

Para análisis cuantitativos existen diferentes criterios de aceptación, sin embargo se puede generalizar que en el caso de la desviación estándar relativa (DSR), para evaluar la precisión del método debe ser menor o igual al 2 %, y en algunos casos puede ser igual o menor del 3%. Como se puede observar en la tabla 8.5 todos los datos de de DSR son menores a 2% (24) (25).

Debido a que las tabletas no tienen recubrimiento entérico no se realizó el análisis de disolución en medio ácido, el cual pretende verificar la gastrorresistencia de las tabletas y posterior disolución en medio "alcalino". Sin embargo sí se llevó a cabo el análisis en medio Buffer de Fosfatos pH 6.8, obteniéndose los resultados que se detallan en la tabla 8.6; dicha tabla muestra el mismo comportamiento que en el ensayo: todas las muestras de los laboratorios **"A"** y **"B"** cumplen con el ensayo de disolución, y se puede observar que el laboratorio **"B"** tiene similares resultados en tres diferentes lotes de Diclofenaco y de manera contraria se observa que el laboratorio **"A"** tiene lotes no uniformes.

Por los antecedentes de efectos adversos habituales en vías gastrointestinales, como hemorragia de úlcera o perforación de la pared intestinal.

Para beneficio del paciente se recomienda que el diclofenaco sea formulado con una recubierta gastrorresistente (10).

El diclofenaco no se degrada en fluido gástrico y no existe una ley o norma en Guatemala que obligue a los laboratorios farmacéuticos a producir diclofenaco con recubierta entérica.

Es evidente que los proveedores de diclofenaco 50mg tableta del PROAM consideraron fabricar este producto sin recubrimiento entérico para producir un medicamento al más bajo costo posible.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1. Los analgésicos tipo Diclofenaco 50mg tabletas que se venden en Ventas Sociales de Medicamentos del PROAM del MSPAS no cumplen con las especificaciones de calidad de la USP XXVI.
- 10.2. Basándose en los análisis físicos se determinó que uno de los dos proveedores de Diclofenaco 50mg tabletas que se distribuye a Ventas Sociales de Medicamentos del PROAM del MSPAS es de mala calidad.
- 10.3. Los dos proveedores de Diclofenaco 50mg tabletas que se distribuye a Ventas Sociales de Medicamentos del PROAM del MSPAS cumplen el ensayo de identificación y cuantificación del principio activo Diclofenaco.
- 10.4. Los comprimidos de Diclofenaco 50mg tabletas que se distribuye a Ventas Sociales de Medicamentos del PROAM del MSPAS no son gastrorresistentes, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con úlcera gastrointestinal
- 10.5. Los comprimidos de Diclofenaco 50mg tabletas que se distribuye a Ventas Sociales de Medicamentos del PROAM del MSPAS cumplen el ensayo de disolución en etapa buffer.

## 11. RECOMENDACIONES

- 11.1. Investigar la calidad de productos farmacéuticos multiorigen que se distribuyen en Ventas Sociales de Medicamentos del PROAM del MSPAS, realizando otros trabajos que abarquen los diferentes parámetros de control, para garantizar a la población guatemalteca la calidad de los mismos.
- 11.2. Al MSPAS, crear un método de muestreo más eficiente para evaluar la calidad de los medicamentos que se distribuyen en el PROAM.
- 11.3. A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, promover este tipo de trabajos de investigación, para respaldar la calidad de los medicamentos que utiliza la mayor parte de la población guatemalteca.
- 11.4. Al Gremio Farmacéutico, aplicar la Farmacovigilancia a pacientes para evaluar y controlar los fallos terapéuticos, con el uso de medicamentos multiorigen.

## 12. REFERENCIAS

- 12.1. ORGANISMO LEGISLATIVO, CONGRESO DE LA REPÚBLICA DE GUATEMALA. 1997. **Código de Salud**. Decreto 90-97.
- 12.2. ORGANISMO LEGISLATIVO, CONGRESO DE LA REPÚBLICA DE GUATEMALA. 1998. **Ley de Accesibilidad de Los medicamentos**. Decreto 69-98.
- 12.3. MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL, REPÚBLICA DE GUATEMALA. 2001. Folleto Informativo: **PROAM y Medicamentos Esenciales**. Programa de Accesibilidad de Medicamentos.
- 12.4. ORGANISMO LEGISLATIVO, CONGRESO DE LA REPÚBLICA DE GUATEMALA. 2001. **Ley de contrataciones del Estado**. Artículo 46.
- 12.5. MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL, REPÚBLICA DE GUATEMALA. 2003. **Base de Datos de Medicamentos Adjudicados a Contrato Abierto**.
- 12.6. GOODMAN & GILMAN. 1996. **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica**. Novena Edición. McGraw-Hill Interamericana. México. Pág. 683-684.
- 12.7. MERCK. Catálogo de Productos. 2002. **EXFLAM ® NF, Diclofenaco Potásico**. Disponible en [http://200.27.104.194/p\\_exfl\\_comp.htm](http://200.27.104.194/p_exfl_comp.htm) . Pág. 1.
- 12.8. NOVARTIS. 2003. **CATAFLAM®, Diclofenaco Potásico**. Disp. en <http://www.farmaciasahumada.cl/stores/fasa/html/Mft/producto/p1118.htm> , Pág. 1.

- 12.9. PAGE. CURTIS. SUTTER. WALTER. HOFFMAN. 1993. **Farmacología Integrada**. Ed. Harcourt.
- 12.10. GUÍA TERAPÉUTICA MÉDICA, 2001. **Antiinflamatorios AINES**. Disponible en: <http://perso.wanadoo.es/telemedico/antiinflamatorios.htm>, Copyright® Webmaster. Pág. 1.
- 12.11. THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC, 2003. **The United States Pharmacopeia XXVI, The National Formulary XX**. Compendia of Standards. USA. (Pag. 554, 2011-2012).
- 12.12. CLARKE ´S. 1986. **Isolation on a Identification of Drugs**, Second Edition, Senior Consulting Editor, London. Pag. 533.
- 12.13. MONTES, BERTA MARIELA. 1996. **Evaluación de la calidad fisicoquímica de los comprimidos efervescentes que se distribuyen en Guatemala**. Tesis de Química Farmacéutica. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 12.14. ALEGRÍA LÓPEZ, ZAIDA. 1996. **Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de ranitidina que manufactura y comercializa la industria farmacéutica nacional**. Tesis de Química Farmacéutica. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 12.15. SANDOVAL LÓPEZ, MARITZA. 1997. **Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de metronidazol que se comercializan en la ciudad de Guatemala, manufacturados por laboratorios nacionales**. Tesis de Química Farmacéutica. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

- 12.16. Quant+. ERWEKA. 2000. **Instruction Manual, Disintegration Testers, Type: ZT41/ZT42/ZT43/ZT44.** (10pag.)
- 12.17. SKOOG/LEARY. 1994. **Análisis Instrumental.** 4<sup>a</sup>. Edición. Editorial McGraw-Hill. España.
- 12.18. SPECTRINIC INSTRUMENTS. 1998. **Spectronic<sup>®</sup> Genesys<sup>™</sup>, Spectrophotometers Operator's Manual.** Sección 2, USA. (12pag.)
- 12.19. Quant+. ERWEKA. 1998. **Operating Instructions, Dissolution Tester, DT12.** (11pag.)
- 12.20. EUGENE I. GRANT, RICHARDS LEAVENWORTH. 1979. **Control Estadístico de Calidad.** Compañía Editorial Continental, S. A. México. Pag. 5-14.
- 12.21. GILBERT H. AYRES. 1994. **Análisis Químico Cuantitativo.** University of Texas, Austin, Harla, S. A. De C. V. México. Pág. 287, 522.
- 12.22. BERNARD OSTLE. 1993. **Estadística Aplicada, Técnicas de la Estadística, cuándo y donde aplicarlas.** Editorial Limusa-Wiley, S. A. México.
- 12.23. LIBRO ANARANJADO ELECTRÓNICO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS APROBADOS CON EVALUACIONES DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICAS VIGENTE EN ENERO DE 2004, **Los productos en esta lista se han aprobado bajo sección 505 de la FDA.** Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm> email: [DRUGINFO@CDER.FDA.GOV](mailto:DRUGINFO@CDER.FDA.GOV) Departamento de los E.E.U.U. de la salud y de los servicios humanos Alimento y administración de la droga, Centro para la evaluación y la investigación de la droga, Oficina de la ciencia farmacéutica, Oficina de drogas genéricas. Actualizado: Febrero 27 de 2004

12.24. **GUIA DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS. 1997.** ICH-FDA Guidelines For the photostability testing of new drug substances and products; availability; notice Federal Register **vol. 62 N°95 (05,1997)**. Disponible en: <http://www.netsalud.sa.cr/ms/drc/Guiavalidacion.DOC>

12.25. COOPER M. 1972. **Quality Control in the Pharmaceutical Industry.** New York: Academio Press. Vol. I 245p. Vol. II 332p.

### 13. ANEXOS

13.1. Libro Anaranjado Electrónico de Productos Farmacéuticos Aprobados con Evaluaciones de equivalencia Terapéuticas Vigente en enero de 2004,  
**Los productos en esta lista se han aprobado bajo sección 505 de la FDA**

Appl No	TE Code	RLD	Active Ingredient	Dosage Form; Route	Strength	Proprietary Name	Applicant
<u>075582</u>	AB	No	DICLOFENAC POTASSIUM	TABLET; ORAL	50MG	DICLOFENAC POTASSIUM	EON
<u>075470</u>	AB	No	DICLOFENAC POTASSIUM	TABLET; ORAL	50MG	DICLOFENAC POTASSIUM	MUTUAL PHARM
<u>075463</u>	AB	No	DICLOFENAC POTASSIUM	TABLET; ORAL	50MG	DICLOFENAC POTASSIUM	MYLAN
<u>020142</u>	AB	Yes	DICLOFENAC POTASSIUM	TABLET; ORAL	50MG	CATAFLAM	NOVARTIS
<u>075229</u>	AB	No	DICLOFENAC POTASSIUM	TABLET; ORAL	50MG	DICLOFENAC POTASSIUM	SANDOZ
<u>075219</u>	AB	No	DICLOFENAC POTASSIUM	TABLET; ORAL	50MG	DICLOFENAC POTASSIUM	TEVA
<u>075152</u>	AB	No	DICLOFENAC POTASSIUM	TABLET; ORAL	50MG	DICLOFENAC POTASSIUM	WATSON LABS
<u>075281</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	50MG	DICLOFENAC SODIUM	ALPHAPHARM
<u>075281</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	75MG	DICLOFENAC SODIUM	ALPHAPHARM
<u>075185</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	25MG	DICLOFENAC SODIUM	CARLSBAD
<u>075185</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	50MG	DICLOFENAC SODIUM	CARLSBAD
<u>075185</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	75MG	DICLOFENAC SODIUM	CARLSBAD

				ORAL			
<u>074459</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	25MG	DICLOFENAC SODIUM	COPLEY PHARM
<u>074459</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	50MG	DICLOFENAC SODIUM	COPLEY PHARM
<u>074459</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	75MG	DICLOFENAC SODIUM	COPLEY PHARM
<u>074986</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	50MG	DICLOFENAC SODIUM	MARTEC
<u>074986</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	75MG	DICLOFENAC SODIUM	MARTEC
<u>019201</u>	AB	Yes	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	25MG	VOLTAREN	NOVARTIS
<u>019201</u>	AB	Yes	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	50MG	VOLTAREN	NOVARTIS
<u>019201</u>	AB	Yes	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	75MG	VOLTAREN	NOVARTIS
<u>074432</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	50MG	DICLOFENAC SODIUM	PLIVA
<u>074432</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	75MG	DICLOFENAC SODIUM	PLIVA
<u>074514</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	50MG	DICLOFENAC SODIUM	PUREPAC PHARM
<u>074514</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE;	75MG	DICLOFENAC SODIUM	PUREPAC PHARM

				ORAL			
<u>074391</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	25MG	DICLOFENAC SODIUM	ROXANE
<u>074391</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	50MG	DICLOFENAC SODIUM	ROXANE
<u>074391</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	75MG	DICLOFENAC SODIUM	ROXANE
<u>074376</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	25MG	DICLOFENAC SODIUM	SANDOZ
<u>074376</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	50MG	DICLOFENAC SODIUM	SANDOZ
<u>074394</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	75MG	DICLOFENAC SODIUM	SANDOZ
<u>074723</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	50MG	DICLOFENAC SODIUM	TEVA
<u>074390</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	75MG	DICLOFENAC SODIUM	TEVA
<u>075492</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, EXTENDED RELEASE; ORAL	100MG	DICLOFENAC SODIUM	BIOVAIL
<u>076201</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, EXTENDED RELEASE; ORAL	100MG	DICLOFENAC SODIUM	DEXCEL LTD
<u>076152</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, EXTENDED RELEASE; ORAL	100MG	DICLOFENAC SODIUM	MYLAN
<u>020254</u>	AB	Yes	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, EXTENDED RELEASE;	100MG	VOLTAREN-XR	NOVARTIS

				ORAL			
<u>075910</u>	AB	No	DICLOFENAC SODIUM	TABLET, EXTENDED RELEASE; ORAL	100MG	DICLOFENAC SODIUM	PUREPAC PHARM
<u>020607</u>		Yes	DICLOFENAC SODIUM; MISOPROSTOL	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	50MG;0.2MG	ARTHROTEC	GD SEARLE LLC
<u>020607</u>		Yes	DICLOFENAC SODIUM; MISOPROSTOL	TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	75MG;0.2MG	ARTHROTEC	GD SEARLE LLC

Celeste Nicté Velásquez González de Amado

**Autora**

Licenciado Estuardo Serrano Vives

**Asesor**

Licenciada Lillian Irving Antillón, M. A.

**Directora**

M. Sc. Gerardo Leonel Arrollo Catalán

**Decano**