

ACUERDO DE COOPERACIÓN
COLEGIO DE FARMACEUTICOS DE LA PLATA - CATEDRA DE CONTROL DE
CALIDAD DE MEDICAMENTOS - FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS (UNLP)

BOLETIN No. 10

EQUIVALENCIA FARMACEUTICA DE COMPRIMIDOS
CONTENIENDO DICLOFENAC 75 mg

INTRODUCCIÓN

El Diclofenac es un derivado del ácido fenilacético que actúa específicamente como agente antiinflamatorio. Es un inhibidor selectivo de la ciclooxygenasa (COX). Su potencia contra la COX 2 es sustancialmente mayor que la de la Indometacina, el Naproxeno y otros antiinflamatorios no esteroideos tradicionales.

Posee actividades analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Se usa en el tratamiento sintomático a largo plazo de la artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante. Es útil también para tratar por breve tiempo el dolor agudo del aparato locomotor, el dolor postoperatorio y la dismenorrea.

Posee efectos adversos mayoritariamente gastrointestinales. Puede aparecer un pequeño incremento a nivel de las transaminasas hepáticas en el plasma. Otras respuestas adversas al fármaco incluyen efectos adversos en el sistema nervioso central, erupciones, reacciones alérgicas, retención de líquido y edema, y en raras ocasiones deficiencias de la función renal. Se recomienda no usarlo en niños, mujeres que amamantan y embarazadas.¹

OBJETIVO: El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de 16 marcas de comprimidos conteniendo 75 mg de Diclofenac Sódico y 2 marcas conteniendo 75 mg de Diclofenac Potásico, presentes en el mercado farmacéutico argentino y aprobadas para su comercialización, con la finalidad de establecer equivalencia farmacéutica entre ellas.

Se realizaron los siguientes ensayos: evaluación de rótulos, prospectos y envases primarios, descripción de los comprimidos, identidad y contenido de Diclofenac, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución para comprimidos con cubierta entérica conteniendo Diclofenac Sódico, perfiles de disolución para comprimidos de liberación inmediata conteniendo Diclofenac Potásico, y ensayo de disolución para comprimidos de liberación prolongada conteniendo Diclofenac Sódico.

Nota: Este trabajo fue realizado por las pasantes Srtas. Fernanda Estanga y Cintia Alonso, alumnas avanzadas de la Carrera de Farmacia, bajo la dirección de la Prof. Dra. María Guillermina Volonté.

RESULTADOS

TABLA I. Estudio comparativo de la información contenida en rótulos y prospectos de los productos ensayados, realizada en base a las indicaciones de la OMS², descripción de los comprimidos y del envase primario (Blister).

COMPRIMIDOS CONTENIENDO DICLOFENAC SÓDICO:

PRODUCTO (LABORATORIO)	DESCRIPCION DEL COMPRIMIDO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	BLISTER
DICLOFENAC HEXA 75 RETARD (FADA PHARMA)	Rosa, redondo, bicóncavo, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar preferiblemente entre 15 y 30º C y al abrigo de la luz natural. Prospecto: mantener en lugar seco y fresco.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DICLOFENAC HEXA 75 RETARD* (FADA PHARMA)	Rosa, redondo, bicóncavo, sin ranura, recubierto.	Caja: no se cuenta con la caja. Prospecto: no se cuenta con el prospecto.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DICLOFENAC 75 TRB PHARMA* (TRB PHARMA S.A)	Rosa, redondo, bicóncavo, sin ranura, recubierto.	Caja: no se cuenta con la caja. Prospecto: conservar en su envase original, entre 15 y 25º C y al abrigo de la luz.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DICLOFENAC NORTHIA (NORTHIA)	Rosa, redondo, bicóncavo, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar el producto en lugar fresco y seco y a temperatura ambiente entre 10 y 25º C. Prospecto: Idem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DIASTONE LOTE: 010026 (MICROSULES ARGENTINA)	Celeste, redondo, bicóncavo, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar en lugar fresco y seco. Prospecto: conservar en lugar seco, preferentemente por debajo de 30ºC.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DIASTONE LOTE: 090402 (MICROSULES ARGENTINA)	Rosa, redondo, bicóncavo, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar en lugar fresco y seco. Prospecto: conservar en lugar seco, preferentemente por debajo de 30ºC.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DICLOFENAC DENVER FARMA 75 (DENVER FARMA)	Blanco, redondo, bicóncavo, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar en lugar seco y preferentemente entre 5 y 30ºC. Prospecto: Idem.	Base de aluminio y cubierta PVC transparente.

DIOXAFLEx 75 (BAGO)	Blanco, redondo, bicóncavo, con logo "dix 75" en una cara, y en la otra el logo de Bagó, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar al abrigo del calor (no mayor de 30°C). Prospecto: Idem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
METAFLEX 75 (MONTPELLIER)	Blanco, redondo, bicóncavo, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar en lugar seco, a temperatura ambiente de 25°C. Variación admitida entre 15 y 30°C. Prospecto: Idem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
BLOKIUM 75 (CASASCO)	Rosa pálido, redondo, con logo ("75"), sin ranura, recubierto.	Caja: conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C. Prospecto: Idem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DISIPAN 75 MG (BERNABO)	Blanco, redondo, sin ranura, recubierto.	Caja: Conservar en lugar seco y preferentemente a una temperatura entre 15 y 30°C. Prospecto: Idem.	Base de aluminio y cubierta de PVC amarilla.
VOLTARÉN 75 (NOVARTIS)	Marrón claro, triangular, bicóncavo, sin ranura, recubierto.	Caja: Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad. Prospecto: Conservar a menos de 30°C.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
SILFOX 75 MG (IVAX)	Rosa pálido, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la humedad. Prospecto: Idem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DOLOFENAC 75 (MEDISOL)	Blanco, redondo, sin ranura, bicóncavo, recubierto.	Caja: Protéjase de la humedad y del calor (almacenar a menos de 30°C). Prospecto: Idem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
VESALION (ARGENTIA)	Rosa, redondo, bicóncavo, sin ranura, recubierto.	Caja: Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C. Prospecto: Conservar en lugar seco, preferentemente por debajo de 30°C.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DICLOGESIC 75 (TRB PHARMA S.A)	Rosa, redondo, bicóncavo, sin ranura, recubierto.	Caja: Conservar entre 15 y 25°C y al abrigo de la luz. Prospecto: Conservar en su envase original, entre 15 y 25°C y al abrigo de la luz.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.

OXA 75 RAPILENT (BETA)	Celeste, redondo, bicóncavo, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar en su envase original, protegido de la humedad y a temperaturas comprendidas entre 15 y 25°C. Prospecto: Idem.	Base de aluminio y cubierta PVC transparente.
------------------------------	--	---	---

*Presentación hospitalaria.

COMPRIMIDOS CONTENIENDO DICLOFENAC POTÁSICO:

PRODUCTO (LABORATORIO)	DESCRIPCIÓN DEL COMPRIMIDO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	BLISTER
BEFOL 75 (BIOTENK)	Amarillo claro, redondo, bicóncavo, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar a temperatura ambiente (pref. entre 15 y 30°C) Prospecto: conservar en lugar seco y fresco (pref. entre 15 y 30°C).	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DICLOMAR 75 (MAR)	Rosa, redondo, bicóncavo, sin ranura.	Caja: Conservar en lugar seco a temperatura ambiente (entre 2 y 30°C). Prospecto: mantener a temperaturas entre 2 a 30°C, en lugar oscuro y seco.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente

TABLA II. Resultados de los ensayos de Contenido (Valoración) y Uniformidad de Unidades de Dosificación (UUD) de los productos.

PRODUCTO	CONTENIDO DE DICLOFENAC SODICO	UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	
		ETAPA 1	ETAPA 2
DICLOFENAC HEXA 75 RETARD	CUMPLE	CUMPLE	
DICLOFENAC HEXA 75 RETARD*	CUMPLE	CUMPLE	
DICLOFENAC 75 TRB PHARMA*	CUMPLE	CUMPLE	
DICLOFENAC NORTHIA	CUMPLE	CUMPLE	
DIASTONE LOTE: 010026	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE
DIASTONE LOTE:090402	CUMPLE	CUMPLE	
DICLOFENAC DENVER FARMA	CUMPLE	CUMPLE	
DIOXAFLIX 75	CUMPLE	CUMPLE	
METAFLEX 75	CUMPLE	CUMPLE	

BLOKIUM 75	CUMPLE	CUMPLE	
DISIPAN 75 mg	CUMPLE	CUMPLE	
VOLTARÉN 75	CUMPLE	CUMPLE	
SILFOX 75 mg	CUMPLE	CUMPLE	
DOLOFENAC 75	CUMPLE	CUMPLE	
VESALION	CUMPLE	CUMPLE	
DICLOGESIC 75	CUMPLE	CUMPLE	
OXA 75 RAPILENT	CUMPLE	CUMPLE	

*Presentación hospitalaria.

PRODUCTO	CONTENIDO DE DICLOFENAC POTASICO	UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN
		ETAPA 1
BEFOL 75	CUMPLE	CUMPLE
DICLOMAR 75	CUMPLE	CUMPLE

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DEL CONTENIDO DE DICLOFENAC: 90–110% sobre valor declarado (% svd), según USP 32³

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE UUD: ETAPA 1: sobre una muestra de 10 comprimidos analizados individualmente, el contenido de Diclofenac de cada uno de ellos debe estar dentro del rango 85-115 %SVD y su Coeficiente de Variación (CV%) debe ser ≤ 6 %, según FA VII ed.⁴

ETAPA 2: sobre una muestra de 30 comprimidos analizados individualmente, el contenido de Diclofenac de no más de una unidad puede estar fuera del intervalo 85-115 % svd, ninguna unidad debe estar fuera del intervalo de 75-125 % svd y su coeficiente de variación debe ser ≤ 7.8 %, según FA VII ed.⁴

TABLA III. Resultados del Ensayo de Disolución para comprimidos de liberación retardada (con cubierta entérica) de Diclofenac sódico. Se utilizó el Método II de la FA VII ed. del Capítulo <530> Liberación de principios activos.

PRODUCTO	ETAPA ACIDA	ETAPA BUFFER Nivel 1	ETAPA BUFFER Nivel 2
DICLOFENAC 75 TRB PHARMA*	CUMPLE	CUMPLE	-
DICLOFENAC NORTHIA	CUMPLE	CUMPLE	-

DIASTONE LOTE: 010026	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE
DIASTONE LOTE: 090402	CUMPLE	CUMPLE	-
DICLOFENAC DENVER FARMA 75	CUMPLE	CUMPLE	-
DISIPAN 75 mg**	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE
SILFOX 75 mg**	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE
DICLOGESIC 75	CUMPLE	CUMPLE	-

*Presentación hospitalaria.

** No se pudo repetir el ensayo porque no se consiguió otro Lote del producto.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DEL ENSAYO DE DISOLUCIÓN PARA PRODUCTOS DE LIBERACIÓN RETARDADA:

ETAPA ÁCIDA, NIVEL 1: Sobre 6 comprimidos ensayados, la cantidad disuelta en cada unidad individual, luego de 2 horas en HCl 0,1 N, no debe ser mayor del 10% SVD de Diclofenac.

ETAPA BUFFER (pH 6,8), NIVEL 1: Sobre 6 comprimidos ensayados, la cantidad disuelta en cada unidad individual, a los 45 minutos no debe ser menor de 80% SVD de Diclofenac.

ETAPA BUFFER (pH 6,8), NIVEL 2: Sobre 12 comprimidos ensayados el valor promedio de la cantidad disuelta de Diclofenac debe ser $\geq 75\%$ SVD y ninguno $< 60\%$ SVD de Diclofenac.

TABLA IV. Resultados del ensayo de disolución de los comprimidos de liberación prolongada de Diclofenac sódico

PRODUCTO	ETAPA 1
DICLOFENAC HEXA 75 RETARD	NO CUMPLE
DICLOFENAC HEXA 75 RETARD*	NO CUMPLE**
DIOXAFLIX 75	NO CUMPLE
METAFLIX 75	NO CUMPLE**

BLOKIUM 75	NO CUMPLE
VOLTARÉN 75	NO CUMPLE
VESALION	NO CUMPLE
DOLOFENAC 75	NO CUMPLE
OXA 75 RAPILENT	CUMPLE**

*Presentación hospitalaria.

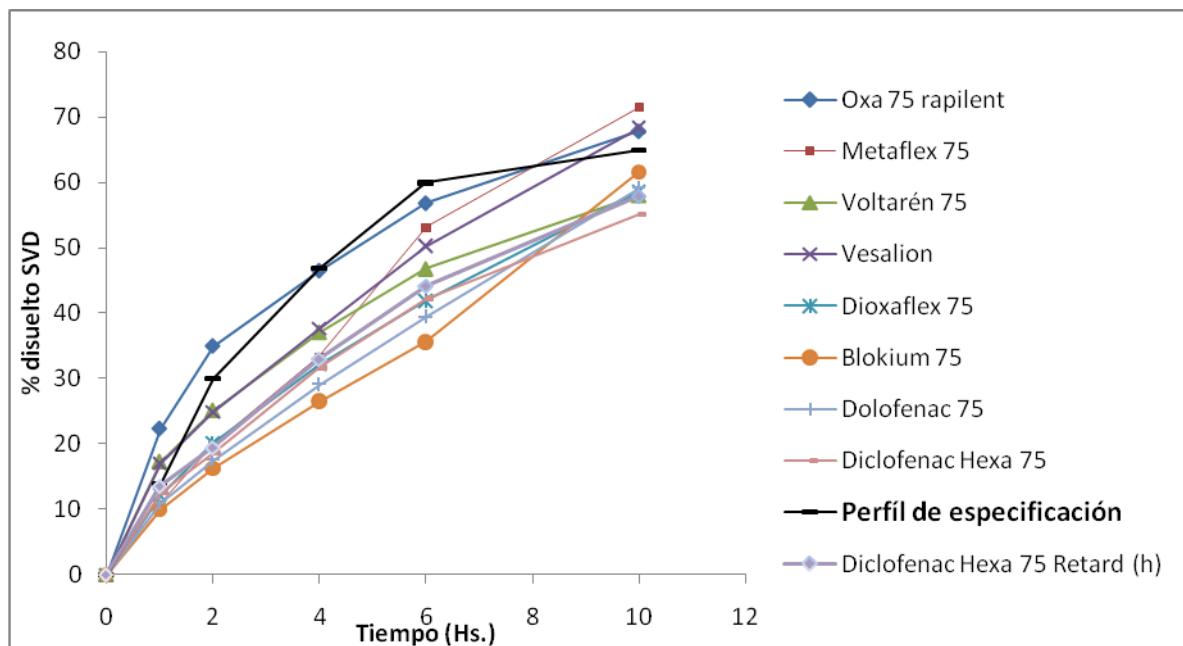
**Perfiles de disolución similares con el “perfil de especificación”

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DEL ENSAYO DE DISOLUCIÓN PARA PRODUCTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA:

NIVEL 1: Sobre una muestra de 6 comprimidos ensayados, ningún valor debe encontrarse fuera de los correspondientes intervalos establecidos y ningún valor individual es menor al establecido para el tiempo final.

Tiempo(horas)	Cantidad disuelta
1	No más de 28%
2	Entre 20% y 40%
4	Entre 35% y 60%
6	Entre 50% y 80%
10	No menos de 65%

FIGURA 1. Perfiles de disolución de los comprimidos de Diclofenac Sódico de liberación prolongada.



Perfil de Especificación: Se realizó un “perfil de especificación” utilizando los valores promedios de los intervalos establecidos a cada tiempo en el criterio de aceptación:

TIEMPO (h)	% Disuelto Promedio
0	0
1	14
2	30
4	47
6	60
10	65

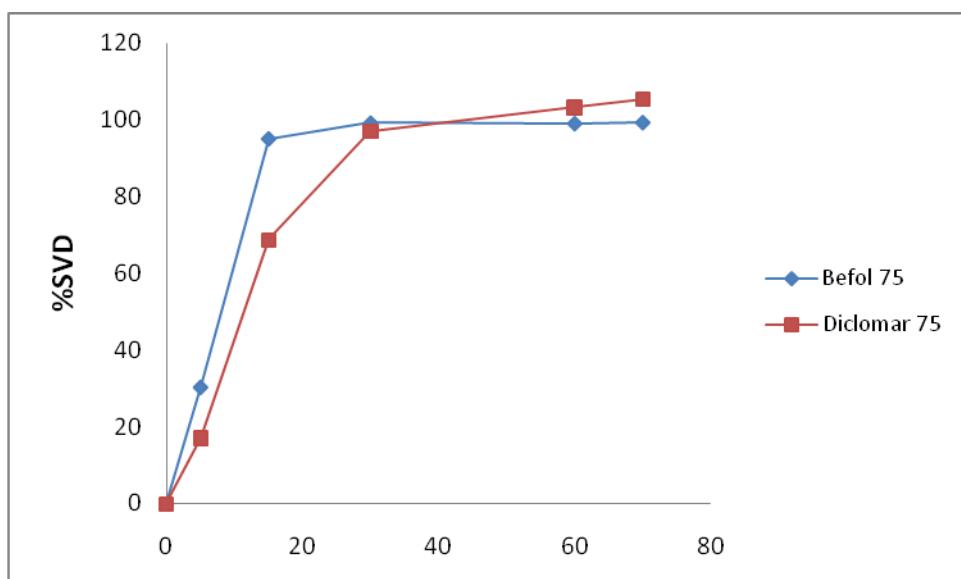
Luego, se hizo una comparación de los perfiles de disolución, mediante un modelo matemático que calcula un Factor de Similitud (f_2)⁵, entre cada producto y el “perfil de especificación”, obteniéndose similitud con Oxa 75 rapilent, Metaflex 75 y Diclofenac Hexa 75 Retard (hospitalario).

TABLA V. Resultados del ensayo de disolución de los comprimidos de liberación inmediata de Diclofenac potásico.

PRODUCTO	ETAPA 1
BEFOL 75	CUMPLE
DICLOMAR 75	CUMPLE

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 1 (E1): sobre 6 comprimidos ensayados, cada uno de ellos debe disolver a los 60 minutos no menos de 80% SVD de Diclofenac, en fluido intestinal simulado, sin enzimas, de pH 6,8.

FIGURA 2. Perfiles de disolución de los comprimidos conteniendo Diclofenac Potásico.



Se realizó una comparación de los perfiles de disolución, mediante un modelo matemático que calcula un Factor de Similitud (f_2)⁵ entre los dos productos. Los resultados determinan la no similitud entre los mismos.

CONCLUSIONES

- 1) No todos los comprimidos conteniendo 75 mg de Diclofenac, disponibles en el mercado argentino a la fecha del presente estudio, son equivalentes con respecto a la información brindada sobre las condiciones de almacenamiento. Se considera que la indicación correcta sería: "Conservar entre 15-30° C, protegido de la luz y la humedad" y debería indicarse tanto en la caja (envase secundario) como en el prospecto. Ninguno de los productos cumple correctamente con ésta pauta.
- 2) Respecto a los productos que contienen Diclofenac sódico, de acuerdo a los ensayos realizados para los de liberación retardada, no existe equivalencia entre sí, ya que Diastone (Lote: 010026), Disipan 75 mg y Silfox 75 mg no cumplen con la etapa buffer del Ensayo de Disolución. Por otra parte, Diastone (Lote: 010026) tampoco cumple con el Ensayo de Uniformidad de Unidades de Dosificación.
- 3) Respecto a los productos que contienen Diclofenac sódico, de acuerdo a los ensayos realizados para los de liberación prolongada, sólo cumple el Ensayo de Disolución el Oxa 75 rapilent. Sin embargo, comparando respecto al "perfil de especificación", existe equivalencia farmacéutica entre Oxa 75 rapilent, Metaflex 75 y Diclofenac Hexa 75 retard (hospitalario)
- 4) Respecto a los productos que contienen Diclofenac Potásico, de acuerdo a los ensayos de calidad realizados, en especial los perfiles de disolución, no resultan equivalentes entre sí.
- 5) Respecto de la cubierta de los comprimidos: Existe una falta de uniformidad y de veracidad en la rotulación del tipo de forma farmacéutica de los comprimidos. Los comprimidos de liberación retardada conteniendo Diclofenac sódico, figuran como "comprimidos recubiertos", sin indicar que dicha cubierta es entérica, hecho verificado analizando el tipo de excipientes que contienen y aplicando el ensayo de disolución correspondiente. Respecto a los comprimidos de liberación prolongada conteniendo Diclofenac sódico, no figuran como "comprimidos recubiertos de liberación prolongada" excepto el Dolofenac 75 y el Metaflex 75. Se verificó dicha liberación haciendo el estudio correspondiente y analizando el tipo de excipientes que contienen.
- 6) En cuanto a los comprimidos conteniendo Diclofenac potásico, si bien ambos indican "comprimidos recubiertos", solamente Befol 75 aclara en el prospecto que la cubierta es gastosoluble, Diclomar no lo especifica por lo cual se verificó que no posee cubierta entérica y que por lo tanto es de liberación inmediata.
- 7) Es notoria la diferencia de los comprimidos de Diastone lote 090402, cuyo peso medio es de 188,825 mg y su color rosa, con el lote 010026 del mismo producto y del mismo laboratorio, que presentan un peso medio de 434,04 mg y son de color celeste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman y Gilman. Cap 26, pág 698 (2007).
2. World Health Organization. *Quality Assurance of Pharmaceuticals. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*, pág. 97, Ginebra (1997).
3. USP 32. Monografía Diclofenac tabletas (2009)
4. Farmacopea Argentina VII ed. Vol. 1 <740> Uniformidad de Unidades de Dosificación, pág. 279 (2003).
5. Doménech Berrozpe J., Martínez Lanao J., Plá Delfina J.M. "Biofarmacia y Farmacocinética" Vol. II, Ed. Síntesis S.A., Madrid, pág. 271-2 (1998).