

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

BOLETIN No. 9

**EQUIVALENCIA FARMACEUTICA DE COMPRIMIDOS
CONTENIENDO DICLOFENAC 50 mg**

INTRODUCCIÓN

El Diclofenac es un derivado del ácido fenilacético que actúa específicamente como agente antiinflamatorio. Es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa (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 15 marcas de comprimidos conteniendo 50 mg de Diclofenac Sódico y 3 marcas conteniendo 50 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, identidad y contenido de Diclofenac, uniformidad de unidades de dosificación para todos los comprimidos. Se aplicó el ensayo de disolución para comprimidos de liberación retardada (con cubierta entérica) a los comprimidos conteniendo Diclofenac Sódico. Con los comprimidos conteniendo Diclofenac Potásico se realizaron perfiles de disolución (liberación inmediata) y ensayo de disolución para comprimidos de liberación retardada.

Si bien en las Farmacopeas se codifican a los comprimidos conteniendo Diclofenac Potásico como de liberación inmediata, las tres marcas ensayadas cumplieron el test de comprimidos de liberación retardada, es decir poseen cubierta entérica.

Nota: Este trabajo fue realizado por las pasantes Srtas. Melisa Gantner, María Rosa Peyré, 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 y características del envase primario (Blister), realizada en base a las indicaciones de la OMS.²

DICLOFENAC SÓDICO:

PRODUCTO	LABORATORIO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	BLISTER
VOLTARÉN 50	NOVARTIS	Caja: conservar entre 2° y 30° C y libre de humedad. Prospecto: no se indican condiciones de almacenamiento.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DICLOFENAC NORTHIA	NORTHIA	Caja: conservar en lugar fresco y seco y a temperatura ambiente controlada entre 10° y 25° C. Prospecto: ídem. En su envase original.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DICLOGESIC 50	TRB PHARMA S.A	Caja: conservar entre 15° y 25° y al abrigo de la luz. Prospecto: ídem. En su envase original.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
VESALIÓN	ARGENTIA	Caja: Conservar en lugar seco a temperatura ambiente entre 15° y 30° C. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta PVC transparente.
VOLFORTE 50	OMICRÓN	Caja: conservar entre 15° y 30° C al abrigo de la luz. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DOLVAN 50	GADOR	Caja: conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30° C y protegido de la humedad. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
METAFLEX 50	MONTPELLIER	Caja: conservar en lugar seco a temperatura ambiente de 25° C. Variación permitida entre 15° y 30° C. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DOXTRAN	PHOENIX	Caja: no exponer a temperatura mayor de 30° C. Conservar en lugar fresco y seco. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DICLOFENAC DENVER FARMA	DENVER FARMA	Caja: no se indican condiciones de almacenamiento.	Base de aluminio y

		Prospecto: proteger del calor y la humedad.	cubierta de PVC transparente.
DICLOFENAC HEXA 50	FADA PHARMA	Caja: lugar fresco y seco. Preferentemente entre 15° y 30° C. Conservar en envase bien cerrado y proteger de la luz y la humedad. Prospecto: idem	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
SILFOX	IVAX	Caja: 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.
DIOXAFLEX	BAGÓ	Caja: Conservar al abrigo del calor (no mayor a 30° C) y de la humedad excesiva. Prospecto: Idem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
TOMANIL	NYCOMED	Caja: Conservar a temperatura entre 0 y 30°C, en lugar seco. Prospecto: Idem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
BLOKIUUM	CASASCO	Caja: Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30° C. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DICLOFENAC TRB PHARMA*	TRB PHARMA S.A	Caja: No se cuenta con la caja. 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.

*Presentación hospitalaria.

DICLOFENAC POTÁSICO:

PRODUCTO	LABORATORIO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	BLISTER
DICLOFENAC CEVALLOS	CEVALLOS	Caja: mantener alejado de la luz y calor. Conservar a temperatura ambiente (15°-30° C). Prospecto: idem.	Base de aluminio y cubierta PVC transparente.

RODINAC 50	GÉMINIS FARMACÉUTICA	Caja: en lugar fresco (15°-30° C) y seco al abrigo de la luz. Prospecto: idem. Proteger de la humedad y del calor.	Base de aluminio y cubierta PVC transparente.
OXA 50	BETA	Caja: Conservar en su envase original entre 15° y 25° C. Proteger de la humedad Prospecto: Idem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.

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

PRODUCTO	CONTENIDO DE DICLOFENAC SÓDICO	UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	
		ETAPA 1	ETAPA 2
VOLTARÉN 50	CUMPLE	CUMPLE	-
DICLOFENAC NORTHIA	CUMPLE	CUMPLE	-
DICLOGESIC 50	CUMPLE	CUMPLE	-
VESALIÓN	CUMPLE	CUMPLE	-
VOLFORTE 50	CUMPLE	CUMPLE	-
DOLVAN 50	CUMPLE	CUMPLE	-
METAFLEX 50	CUMPLE	CUMPLE	-
DOXTRAN	CUMPLE	CUMPLE	-
DICLOFENAC DENVER FARMA	CUMPLE	CUMPLE	-
DICLOFENAC HEXA 50	CUMPLE	CUMPLE	-
SILFOX	CUMPLE	CUMPLE	-
DIOXAFLEX	CUMPLE	CUMPLE	-
TOMANIL	CUMPLE	CUMPLE	-
BLOKIUM	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE
DICLOFENAC TRB PHARMA	CUMPLE	CUMPLE	-

PRODUCTO	CONTENIDO DE DICLOFENAC POTÁSICO	UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN
		ETAPA 1
DICLOFENAC CEVALLOS	CUMPLE	CUMPLE
RODINAC 50	CUMPLE	CUMPLE
OXA 50	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 Nivel 1	ETAPA BUFFER Nivel 1	ETAPA BUFFER Nivel 2
VOLTARÉN 50	CUMPLE	CUMPLE	-
DICLOFENAC NORTHIA	CUMPLE	CUMPLE	-
DICLOGESIC 50	CUMPLE	CUMPLE	-
VESALIÓN	CUMPLE	CUMPLE	-
VOLFORTE 50*	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE
DOLVAN 50	CUMPLE	CUMPLE	-
METAFLEX 50	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE
DOXTRAN	CUMPLE	CUMPLE	-
DICLOFENAC DENVER FARMA	CUMPLE	CUMPLE	-
DICLOFENAC HEXA 50	CUMPLE	CUMPLE	-
SILFOX	CUMPLE	CUMPLE	-
DIOXAFLEX**	CUMPLE	CUMPLE	-
TOMANIL	CUMPLE	CUMPLE	-
BLOKIUM	CUMPLE	CUMPLE	-
DICLOFENAC TRB PHARMA	CUMPLE	CUMPLE	-

*Al realizar la etapa buffer del ensayo de disolución se obtuvieron valores menores al 50% de principio activo disuelto en todos los comprimidos ensayados. No se pudo conseguir otro lote del producto para repetir el ensayo.

** En la etapa ácida del ensayo de disolución se observó que todos los comprimidos se desintegraban por completo, si bien el % disuelto era menor al 10%, por lo cuál, para pasar a la etapa buffer se utilizó el Método I descrito en la Farmacopea Argentina VII ed.

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

PRODUCTO	ETAPA ACIDA Nivel 1	ETAPA BUFFER Nivel 1
DICLOFENAC CEVALLOS	CUMPLE	CUMPLE
RODINAC 50	CUMPLE	CUMPLE
OXA 50	CUMPLE	CUMPLE

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.

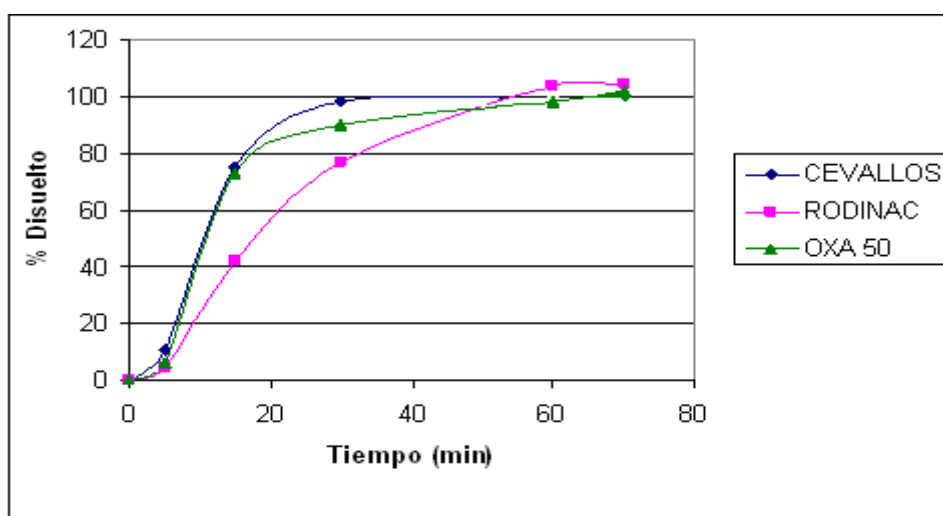
ETAPA BUFFER (pH 6,8), NIVEL 2: Sobre 12 comprimidos ensayados el valor promedio de la cantidad disuelta de Diclofenac debe ser $\geq 75\%$ svd y ninguno $< 60\%$ svd de Diclofenac.

TABLA V. Resultados del ensayo de disolución para comprimidos de liberación inmediata (Diclofenac potásico).

PRODUCTO	ETAPA 1
DICLOFENAC CEVALLOS	CUMPLE
RODINAC 50	CUMPLE
OXA 50	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 1. 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 todos los productos. Los perfiles de disolución de los productos Rodinac 50 y Oxa 50 resultaron similares ($f_2 > 50$), al igual que Diclofenac Cevallos y Oxa 50, en cambio no se obtuvo similitud entre Rodinac 50 y Diclofenac Cevallos ($f_2 < 50$).

CONCLUSIONES

1) No todos los comprimidos conteniendo 50 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. Solamente el producto Diclofenac Hexa 50 cumple correctamente con esta pauta.

El producto que no posee ninguna información en la caja es: Diclofenac Denver Farma.

2) Respecto a los productos que contienen Diclofenac sódico, de acuerdo a los ensayos realizados, no existe equivalencia entre sí, ya que el producto Blockium 50 no cumple con el Ensayo de Uniformidad de Unidades de Dosificación y el producto Volforte no cumple con la etapa buffer del Ensayo de Disolución

3) 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.

4) 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, salvo uno (Diclofenac TRB Pharma) que indica explícitamente: “comprimidos de cubierta entérica”, en todos los demás 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.

En cuanto a los comprimidos conteniendo Diclofenac potásico, se indica “comprimidos recubiertos”, verificándose que poseen cubierta entérica y por lo tanto son de liberación retardada.

Este análisis nos indica una falta de cumplimiento del requerimiento codificado en Farmacopeas, respecto a la denominación de los comprimidos, lo cual es coincidente con datos bibliográficos ⁶

6) El Laboratorio TRB Pharma elabora dos productos conteniendo Diclofenac sódico 50 mg, uno de ellos se denomina Diclogesic 50 (envase ético) y el otro Diclofenac TRB Pharma (envase hospitalario). Ambos productos tienen distinto Número de Certificado. Solamente Diclogesic 50 declara los excipientes que contiene y en su rótulo se puede leer: “Comprimidos recubiertos”, mientras Diclofenac TRB Pharma especifica “Comprimidos de cubierta entérica”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (2006)
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).
6. Olivera M. E. et al. *Acta Farm Bonaerense* 22(2): 143-6 (2003)