

## Revista Médica del Hospital General de México

Volumen  
Volume **66**

Número  
Number **2**




Abril-Junio  
April-June **2003**

*Artículo:*




### Estudio *in vivo* del diclofenaco de liberación prolongada. Un perfil farmacocinético

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



## Estudio *in vivo* del diclofenaco de liberación prolongada. Un perfil farmacocinético

Fernández-Santos A,\*\* Martínez-Rossier L,\*\* Amancio-Chassin O,\*\*  
Gómez-Sánchez M,\*\*\* Marcellin-Jiménez G,\*\*  
P Ángeles-Moreno A,\*\* Martín-Campo A,\*\* Higuera-Ramírez F\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** El diclofenaco sódico es un antiinflamatorio no esteroideo que se administra por vía oral en enfermedades reumáticas. **Objetivos:** Evaluar la farmacocinética del diclofenaco sódico de 100 mg como una formulación de liberación prolongada, producido por un laboratorio nacional y cuantificar los efectos adversos. **Material y métodos:** El estudio experimental se realizó en 24 voluntarios sanos masculinos. Se administraron cinco dosis de diclofenaco para obtener el estado estacionario. El diseño del estudio fue un tratamiento, un período, una secuencia, randomizado, longitudinal y prospectivo. Se utilizó cromatografía líquida de alta resolución como método analítico, empleando detector UV visible. Los parámetros farmacocinéticos fueron calculados con el software WINNONLIN v 3.1 para un modelo no compartimental. **Resultados:** Se encontraron los siguientes parámetros: Área bajo la curva concentración plasmática –tiempo (AUC0-t)  $2318 + 182.84$  ng h/mL, concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>)  $1120.98 + 191.82$  ng/mL y tiempo máximo (T<sub>máx</sub>)  $1.96 + 0.35$  h. Los efectos adversos fueron dolor abdominal y pirosis. **Conclusiones:** La absorción del medicamento se presentó en forma rápida, con un T<sub>máx</sub> similar a lo reportado, previo a la C<sub>máx</sub> se observó una meseta de 1.5 h y presentó un modelo de dos compartimientos, que podría explicar el efecto antiinflamatorio, esto se debe demostrar con otro estudio. El diclofenaco tiene concentraciones terapéuticas adecuadas lo que permite inferir que la forma farmacéutica se comporta como de liberación prolongada.

**Palabras clave:** Farmacocinética, área bajo la curva, liberación prolongada.

### ABSTRACT

Sodic diclofenac is nonsteroid anti-inflammatory agent that administered by oral route in rheumatic disorders. **Objective:** to evaluate pharmacokinetic of the sodic diclofenac of 100 mg with pharmaceutical form of prolonged liberation produced by a national pharmaceutical laboratory and quantify the adverse events. **Material and methods:** the experimental test was made in 24 masculine healthy subjects. 5 doses of diclofenac were administered to obtain the steady state. Study design consisted of a treatment, a period, a sequence, randomized, longitudinal and prospective. The analytical method by high performed liquid chromatography was used with UV-visible detector. The pharmacokinetic parameters were calculated with software WINNONLIN v. 3.1, through a model noncompartmental. **Results:** The area under the plasma drug concentration-time curve from 0 to t (AUC0-t)  $2318 + 182.84$  ng h/ml, maximum plasma drug concentration (C<sub>max</sub>)  $1120.98 + 191.82$  ng/ml and time maximum concentration (T<sub>max</sub>)  $1.96 + 0.35$  h. The adverse events were abdominal pain and pyrosis. **Conclusions:** In relation to the absorption of diclofenac this one appeared in fast form with a similar T<sub>máx</sub> to the reported, previous the C<sub>máx</sub> was observed a plateau of 1.5 h and having a two compartmental model could bring with himself a better antiinflammatory effect, which would have to be demonstrated with some study with patients. Diclofenac has therapeutic concentrations with to say that the studied pharmaceutical form is delayed release.

**Key words:** Pharmacokinetic, diclofenac, delayed-release.

\* Dirección General. Hospital General de México.

\*\* Servicio de Investigación de Farmacología Clínica. Hospital General de México.

\*\*\* Dirección Médica. Laboratorios farmacéuticos Rayere.

## INTRODUCCIÓN

Para conocer la farmacocinética de los medicamentos es necesario determinar el comportamiento del fármaco en el organismo; es decir, establecer la proporción y velocidad, respecto a la dosis administrada, de un principio activo que llega a la circulación general, así como verificar si la forma farmacéutica y la vía de administración elegidas fueron las adecuadas.<sup>1</sup>

Desde hace varias décadas en México se comercializan y han sido registrados ante la Secretaría de Salud medicamentos semejantes a productos innovadores cuya patente ha vencido. Hasta este momento sólo se solicita a la industria farmacéutica que cumpla con la normatividad vigente, que tiene como requisito indispensable presentar en forma documental la equivalencia química, farmacéutica y, en su caso, la equivalencia farmacológica<sup>2</sup> de los productos a registrar.

La equivalencia química se define como la semejanza de un mismo principio activo con una dosis nominal idéntica, en dos medicamentos destinados a una vía de administración común, en general la forma farmacéutica de estos medicamentos es parecida (por ejemplo cápsulas y tabletas) y cumplen con las mismas normas fisicoquímicas oficiales, por ejemplo la valoración de principio activo y tiempo de disgregación.

Por otro lado, se considera equivalencia farmacéutica cuando dos formas farmacéuticas de la misma especie, contienen el mismo principio activo a una dosis nominal idéntica. Estos equivalentes deben satisfacer, por otra parte, el conjunto de normas oficiales establecidas en el ámbito de la farmacopea, por ejemplo la cinética de liberación *in vitro* del principio activo.

La equivalencia farmacológica se circunscribe a la incorporación de moléculas químicamente distintas en dos medicamentos, que conducen a una misma actividad intrínseca, lo que indica la presencia *in vivo* de un mismo substrato molecular activo. Las sales o ésteres de un mismo principio activo poseen esta equivalencia, en la medida de que una parte de la actividad no es imputable al agente salificante o esterificante.

Por último, se entiende por equivalencia terapéutica a los medicamentos equivalentes farmacológicos, químicos o farmacéuticos, que a una posología idéntica, se obtiene la misma eficacia terapéutica controlada.<sup>1</sup>

El determinar la farmacocinética de un medicamento permite conocer los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción, que rigen la evolución *in vivo* de los principios activos y de las respuestas biológicas correspondientes. El estudio de farmacocinética requiere del cumplimiento de diversas condiciones experimentales como: la elección de los sujetos, las modalidades de administración y, por último, los elementos para el análisis químico. Por lo tanto, debe establecerse en forma rigurosa la elección de los voluntarios, que para el caso son personas sanas con una variabilidad biológica mínima, ya que esta variabilidad no sólo se puede manifestar entre los sujetos seleccionados, sino también en un mismo sujeto en función del tiempo.

Por lo anterior, estos sujetos requieren de un examen clínico exhaustivo que además sirva para evitar o en su caso minimizar los riesgos al someterlo al ensayo. En este contexto la utilización de sujetos sanos, en lugar de pacientes, se debe a que estos últimos están expuestos a las asociaciones medicamentosas y las alteraciones en el organismo, debido a la enfermedad que pueden modificar la farmacocinética del medicamento.

La elección de la modalidad de administración es crucial y hay que decidir entre la dosis única o múltiple, es así que el ensayo con dosis única está delineado para aquellos medicamentos que poseen una amplia ventana terapéutica y para los cuales la magnitud de la dosis no influye en su absorción intestinal o carece de relevancia clínico-terapéutica, lo que permite la rapidez, la comodidad y la seguridad de su administración; sin embargo, dependiendo de la dosis y la disponibilidad del fármaco, las cantidades del principio activo presentes en la circulación sanguínea pueden plantear problemas analíticos de cuantificación.

En cambio, la dosis múltiple tiene por características el trazado de un ensayo en el cual la administración repetida de la dosis lleva a los sujetos al estado de equilibrio; por lo tanto, los niveles plasmáticos del fármaco se mantienen estables, de tal forma que permiten reducir la variabilidad intraindividual, además el modelo farmacocinético corresponde a la curva que se obtiene entre dos dosis, la cuantificación del fármaco es más sencilla y, en aquellos casos en que la farmacocinética sea dosis o tiempo dependiente, permite que estas características no influyan en los resultados. Además, este diseño es utilizado para estudiar la farmacocinética de los medicamentos de liberación modificada y en aquellos que po-

seen un margen terapéutico estrecho o que requieren de ajustes de dosis frecuentes. No obstante, los principales inconvenientes de la dosis múltiple son: la cantidad de medicamento necesario para el estudio, la obtención de sujetos sanos para el ensayo y los eventos adversos.

La dosis y forma farmacéutica deben ser iguales para evitar factores suplementarios de variabilidad y, de ser posible, el estudio debe conducirse respetando una misma hora para todos los voluntarios. El tiempo de muestreo debe contemplar cuando menos cinco vidas medias del medicamento con el objetivo de construir una curva tiempo-concentración plasmática que permita cubrir cuando menos el 80% del área bajo la curva.

Una condición importante para evitar otro tipo de variables es que, durante el ensayo, los sujetos deberán permanecer en ayuno 12 horas previas al estudio, bajo control de líquidos y con una dieta diseñada para evitar problemas de absorción del medicamento a administrar.

Para finalizar, el elemento de análisis que usualmente se utiliza es el plasma de los sujetos. La toma de las muestras sanguíneas conviene que se realicen en el tiempo preciso para describir los procesos farmacocinéticos, deben ser frecuentes, para limitar las interpolaciones de la cinética y prolongadas para limitar la extrapolación, lo que permite obtener una cinética correcta.<sup>3</sup>

El diclofenaco sódico es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que se administra por vía oral y que también tiene propiedades analgésicas. Sus indicaciones clínicas son en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante. El diclofenaco inhibe la síntesis de prostaglandinas, al bloquear a la ciclooxigenasa. El diclofenaco es rápidamente absorbido por vía oral, con los siguientes parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos, en condiciones de ayuno: Tiempo máximo (T<sub>máx</sub>) de 1.0 – 5.0 horas (h), Concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) después de una dosis de 25 mg de 0.5 a 1.0 µg/mL, con 50 mg de 0.9 a 1.5 µg/mL, con 75 mg de 1.9 a 2.0 µg/mL, Vida media (t<sub>1/2</sub>) = 0.5 – 4.3 h y con tiempo de meseta de concentraciones eficaces mínimas de 50 ng/mL en ayuno y 100 ng/mL posterior a la toma de alimentos.<sup>10</sup>

El diclofenaco sufre efecto del primer paso (se biotransforma en el hígado antes de pasar al compartimento central), alcanzando una biodisponibilidad de 50 a 60%. Los alimentos retardan la velocidad de absorción de las tabletas de liberación sostenida; sin embargo, no afectan de manera significativa el área

bajo la curva. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas y tiene un volumen aparente de distribución de 0.12 a 0.17 L/kg. La principal vía de eliminación es la biotransformación hepática. El 90% del diclofenaco se elimina en las primeras 96 horas como metabolitos conjugados.<sup>4-8</sup> El diclofenaco es bien tolerado; sin embargo, se han descrito los siguientes efectos adversos: náusea, vómito, dolor abdominal, pirosis, diarrea, ulceración y hemorragia gastrointestinal, acúfenos, cefalea, visión borrosa, en algunos casos reacciones alérgicas y erupciones cutáneas de diverso grado de severidad.<sup>4,5</sup>

El objetivo de este estudio fue evaluar la farmacocinética del diclofenaco sódico de 100 mg como una formulación de liberación prolongada producido por un laboratorio nacional y cuantificar los efectos adversos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en 26 voluntarios sanos, con los siguientes criterios de inclusión: edad entre 18 y 55 años. No fumadores o que hubieran dejado de fumar 72 horas previas al ingreso. Que se encontraran dentro del  $\pm 10\%$  del peso corporal ideal para su altura. Hallazgos normales en la historia clínica, signos vitales, electrocardiograma y telerradiografía de tórax. Resultados de exámenes de laboratorio clínico dentro del  $\pm 10\%$  de los valores normales, de los siguientes estudios: biometría hemática completa; perfil función hepática que incluyó: bilirrubina directa e indirecta, transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, proteínas totales, albúmina, globulina y relación albúmina/globulina; química sanguínea, que incluyó: glucosa, urea, creatinina y ácido úrico, y examen general de orina. Pruebas para detectar la presencia de virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B y hepatitis C.

Así mismo fueron aplicados los siguientes criterios de exclusión: Historia de hipersensibilidad al diclofenaco o a fármacos de la clase de los AINES, historia o presencia de enfermedad cardíaca, pulmonar, gastrointestinal, endocrina, neuromuscular, neurológica, hematológica, hepática o renal, asma, bronquitis crónica u otra condición broncoespástica. Cualquier enfermedad clínicamente significativa durante las cuatro semanas antes de entrar al estudio. Antecedentes de uso y abuso de sustancias psicotrópicas o estupefacientes. Uso de medicación sistémica prescrita por médico o por automedicación dentro de los 14 días anteriores al estudio. Los criterios de elimina-

ción fueron: presencia de signos y síntomas de hipotensión arterial, lipotimia, síncope o choque, dos o más muestras consecutivas perdidas o con concentraciones menores al límite inferior de cuantificación (100 ng/mL), sobre todo en la fase de absorción o aquellas que caracterizan el  $C_{máx}$ . Efectos adversos debidos al medicamento, indisciplina, transgresión dietética y por exceso de líquidos o alimentos, enfermedades concomitantes o tratamientos no permitidos en el protocolo.

Se utilizó el esquema de dosis múltiple, para obtener el estado estacionario; por lo tanto, a todos los voluntarios se les administró, durante cinco días previos al ensayo, una gragea de 100 mg de diclofenaco de liberación prolongada, por la mañana a la misma hora. El diseño del estudio consistió en un tratamiento, un periodo, una secuencia, aleatorizado, longitudinal y prospectivo.<sup>6</sup>

Antes de ingresar al estudio, todos los voluntarios firmaron carta de consentimiento informado, la cual fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de México. Los sujetos fueron internados a las 20 horas del día preliminar al estudio para asegurar el ayuno de cuando menos 12 horas previas al estudio. A las 7:00 horas del día siguiente se instaló el catéter y toma de muestra 0. A las 8:00 horas administración del diclofenaco a dosis de 100 mg con forma farmacéutica gragea de liberación prolongada con 250 mL de agua; de las 8 a 20 horas se tomaron muestras sanguíneas a los siguientes tiempos: 0.50, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 horas. Los voluntarios comieron a las 12, 16 y 19 horas. En cada uno de los tiempos de muestreo se evaluó la presencia de efectos adversos por interrogatorio directo y exploración física. Para establecer si los efectos estaban relacionados con el medicamento, así como su intensidad y manejo, se tomaron en cuenta los efectos adversos reportados en trabajos previos.<sup>3,4,5</sup>

Cada muestra fue de 8 a 10 mL, en tubos vacutainer con heparina, y centrifugada a 4000 revoluciones por minuto (rpm) durante 10 minutos. El volumen de plasma resultante fue dividido en dos criotubos de 4.5 mL. En un tubo se colocaron 3 mL de plasma y el plasma restante en un segundo tubo. Los tubos con el plasma fueron perfectamente identificados y mantenidos en congelación a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su entrega a la Unidad Analítica.

Para el análisis químico, se empleó el método analítico por cromatografía de líquidos de alta resolución con detector de UV-visible, utilizando hexano para la limpieza del plasma.<sup>7-8</sup> El análisis farmacoci-

nético consistió en la evaluación de los siguientes parámetros farmacocinéticos: área bajo la curva del tiempo cero al tiempo  $t$  que corresponde a la última muestra sanguínea de la fase de eliminación (tiempo  $t$ ), calculada por la regla de los trapezoides; área bajo la curva del tiempo cero al infinito, concentración máxima y el tiempo en que se alcanza la concentración máxima.<sup>9</sup> El método fue validado siguiendo los criterios de aceptación establecidos en la NOM 177-SSA1-1998.<sup>3</sup> La cantidad mínima cuantificable es de 100 ng/mL con un coeficiente de variación (CV) de 5.08%.

El diclofenaco resultó ser estable a cuatro ciclos de congelación-descongelación con un recobro final del 86% y un CV del 6.47%, es estable en congelación en la matriz biológica a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 30 días con un recobro final de 96.64%, con un CV del 3.2%. Es estable a temperatura ambiente hasta ocho horas, con un recobro final de 99.75 %, con un CV de 3.11%. Las variables continuas en el texto y tablas fueron expresadas como promedio y desviación estándar o error estándar. El cálculo de parámetros farmacocinéticos establecidos con el software WIN-NONLIN v. 3.1, a través de un modelo no compartimental. El área bajo la curva de 0 a  $t$  (ABC 0-t) fue obtenida con mediciones de concentraciones durante seis horas en promedio, utilizando la regla de trapezoides. La  $C_{máx}$  y el correspondiente tiempo en que se alcanzó ésta ( $T_{máx}$ ) fueron valores experimentales. Para este efecto, los valores por debajo del límite de cuantificación (100 ng/mL) no fueron considerados para el cálculo; esto se debe a que al establecer el método analítico se consideró que la sensibilidad se pierde por debajo de este valor y, por lo tanto, las concentraciones no son confiables.

## RESULTADOS

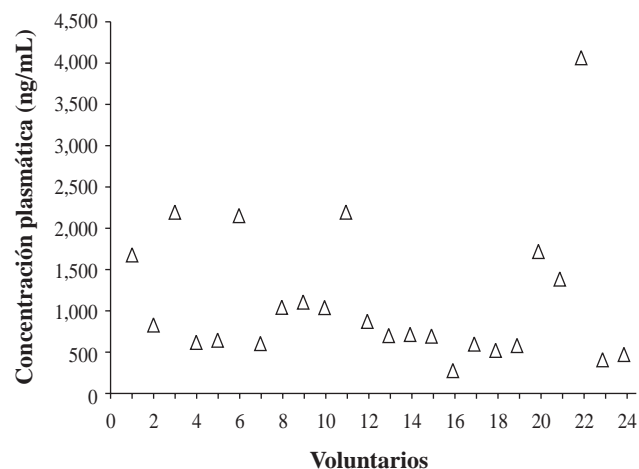
En el estudio participaron 26 voluntarios sanos del sexo masculino, de los cuales sólo 24 fueron considerados para el estudio de farmacocinética. Los voluntarios 17 y 21 fueron excluidos del análisis farmacocinético debido a que se perdieron dos muestras sanguíneas de manera consecutiva y no se pudo medir la concentración plasmática. Las características demográficas de los sujetos fueron: edad de  $22.0 \pm 3.0$  años, peso  $71.9 \pm 8.0$  kg, talla  $1.72 \pm 0.09$  m, índice de masa corporal (IMC)  $24.2 \pm 2.3$ .

Las concentraciones plasmáticas máximas de cada uno de los voluntarios se presentan en la figura 1; se observa que doce (50%) tuvieron valores entre 251-750 ng/mL, cinco (21%) entre 751-1,250 ng/mL,

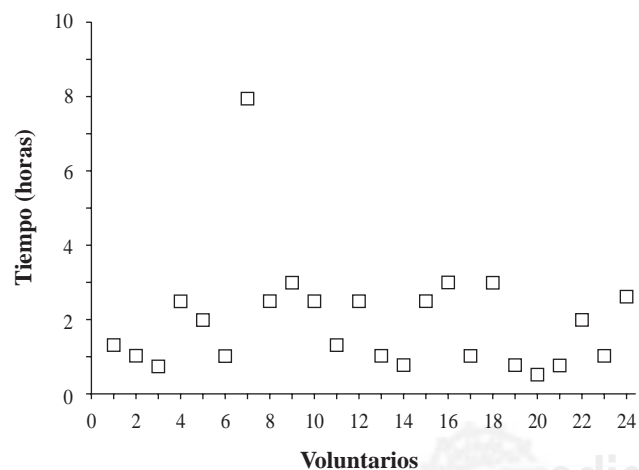


tres (12%) entre 1,251-1,750 ng/mL y cuatro (29%) por arriba de 1,750 ng/mL. El tiempo máximo de cada uno de los voluntarios se presenta en la *figura 2*; se observa que 10 (42%) lo obtuvieron entre 0.5-1 hora, dos (8%) entre 1.1-1.5 horas, 8%) entre 1.6-2 horas, seis (25%) entre 2.1-2.5 horas, tres voluntarios (13%) lo alcanzaron a las tres horas y sólo un paciente (4%) a las ocho horas.

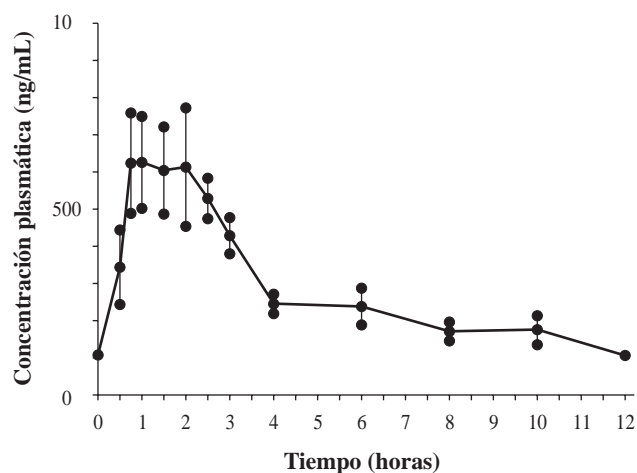
El perfil farmacocinético de la curva concentración plasmática contra tiempo muestra una fase de absorción rápida, con elevación de la concentración plasmática, alcanzando una concentración plasmática promedio de  $638.25 \pm 163.64$  ng/mL; seguida de una



**Figura 1.** Concentración plasmática máxima obtenidas en cada voluntario sano al administrar diclofenaco 100 mg, grageas de liberación prolongada.



**Figura 2.** Tiempo en el que se presenta la concentración plasmática máxima en cada voluntario sano.



**Figura 3.** Perfil farmacocinético (media  $\pm$  ES) de diclofenaco obtenido de 24 voluntarios sanos al administrar grageas de liberación prolongada con 100 mg.

**Cuadro I.** Parámetros farmacocinéticos promedio ( $\pm$  error estándar) en 24 voluntarios.

Parámetro farmacocinético	Promedio $\pm$ es
ABC 0-t (ng h/mL)	2318.3 $\pm$ 182.8
Cmax (ng/mL)	1121 $\pm$ 191.8
t 1/2 (h)	2.9 $\pm$ 0.59
Tmáx (h)	2.0 $\pm$ 0.35

fase de meseta de la primera hasta la segunda hora posdosis, seguida de una fase de distribución entre la segunda y cuarta horas y la fase beta, que corresponde a la eliminación, desde la cuarta hora hasta el último punto de muestreo, evidenciándose una cinética de dos compartimentos, cabe señalar que existe dispersión de los datos en los primeros tiempos de muestreo, lo cual disminuye a partir de la segunda hora posadministración (*Figura 3*).

En el *cuadro I* se muestra el promedio de los parámetros farmacocinéticos: Tmáx, ABC 0-t, Cmáx y t  $\frac{1}{2}$ . Es importante señalar que, debido a que los voluntarios mostraron distintas concentraciones plasmáticas máximas a diferentes tiempos, el promedio de Cmáx que se obtuvo fue de  $1121 \pm 191.8$  ng/mL, a un Tmáx de  $2.0 \pm 0.35$  horas.

Durante la conducción del estudio clínico, ocho pacientes presentaron efectos adversos relacionados con el medicamento, ardor epigástrico en el 23% de los casos (6/26) y mareo y pirosis con el 3.84% cada uno (1/26). Ninguno de ellos se consi-

deró grave para el voluntario y un paciente (sujeto 21) presentó febrícula y diarrea que no se relacionaron con el medicamento. El resto de los voluntarios (62.64%) no presentaron efectos adversos (*Cuadro II*).

## DISCUSIÓN

Desde hace varias décadas hasta la actualidad, la Secretaría de Salud tiene, dentro de sus atribuciones, ser la entidad reguladora encargada del registro de medicamentos. En este contexto, la industria farmacéutica para obtener el registro de un medicamento innovador debe de realizar múltiples estudios que cumplan con el rigor científico y que abarquen desde la fase preclínica y hasta las fases clínicas con la finalidad de demostrar la eficacia y seguridad del producto. En cambio, los productos que por lo regular son producidos en el país y que se encuentran libres de patente, son sometidos a un análisis documental que permite establecer la pureza, identidad de los componentes, analizar la formulación y si las indicaciones terapéuticas y dosis cumplen con las características suficientes para el consumo humano, junto con la determinación de la equivalencia química, farmacéutica o farmacológica, con lo que se puede inferir que estos productos cumplen con la eficacia y seguridad para la indicación médica para la que han sido diseñados.<sup>2</sup>

Un problema trascendental del médico que prescribe un medicamento es definir si el producto que está indicando cumple con las características farmacológicas que garanticen una respuesta terapéutica. Desde el punto de vista farmacocinético se puede evidenciar y garantizar la absorción óptima del principio activo, en un tiempo apropiado, con la concentración adecuada del mismo y una eliminación del producto que esté acorde con el diseño de la formula-

ción propuesta. Es decir, conocer la farmacocinética del medicamento permitirá al médico establecer la posología más adecuada para sus pacientes, pues tendrá la seguridad de alcanzar concentraciones terapéuticas y el tratamiento será satisfactorio, dentro de los límites de la tolerabilidad y con efectos adversos menores y poco frecuentes.<sup>1</sup>

En este estudio se muestra la farmacocinética de un diclofenaco de liberación prolongada, con forma farmacéutica gragea de 100 mg con un diseño del estudio que ha sido poco utilizado, debido a la administración del mismo en ayuno y en dosis múltiple.<sup>10</sup> Como puede observarse en los resultados, se puede apreciar que los voluntarios sanos que fueron utilizados para este estudio presentaron poca variabilidad en cuanto a la edad, sexo, talla e índice de masa corporal que es lo recomendado para evitar las variaciones interindividuales importantes.<sup>1</sup> Los efectos adversos más frecuente fueron: el dolor epigástrico y pirosis, que están en relación con la inhibición no selectiva de las ciclooxigenasas y a la administración del medicamento a dosis múltiple. Todos éstos correspondieron a efectos esperados, con la característica de tener incidencia poco frecuente y que no requirieron de atención médica; por otro lado, los efectos adversos no relacionados con el medicamento fueron un caso de diarrea y otro con febrícula. En relación con la absorción del medicamento, ésta se presentó en forma rápida con un T<sub>máx</sub> en promedio de dos horas 36 minutos y la C<sub>máx</sub> fue de 638.25 + 163.64 ng/mL semejante a lo reportado por otros autores,<sup>12,13</sup> cuando el medicamento se administra en ayuno a dosis múltiple. Durante 1.5 horas se mantuvo una meseta que indica que se encuentra el fármaco en concentraciones terapéuticas, lo que es producto de la formulación.<sup>11</sup> Cabe señalar que la farmacocinética del diclofenaco que se observa en la *figura 1* manifiesta que durante la mayor parte la curva

**Cuadro II.** Efecto adversos presentados durante la conducción de la fase clínica

Efectos adversos	Relacionado con diclofenaco	Voluntarios	
		n	%
Dolor epigástrico	Sí	6	23.0
Mareo	Sí	1	3.8
Pirosis	Sí	1	3.8
Diarrea	No	1	3.8
Febrícula	No	1	3.8
Sin efectos adversos		16	62.6

de tiempo concentración se aprecia por arriba de la concentración mínima efectiva,<sup>10</sup> además de que presenta un comportamiento bicompartimental, lo que al parecer sería indicativo de que se distribuye apropiadamente en tejidos específicos. Por lo que respecta al ABC se obtuvieron  $2,253 \pm 821.54$ , lo que indica que tiene consigo una disponibilidad en plasma apropiada parecido a lo reportado en productos semejantes. De tal forma que se concluye que el diclofenaco objeto del estudio alcanza las concentraciones plasmáticas necesarias para conseguir el efecto terapéutico y que la formulación se comporta como un producto de liberación prolongada.

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Laboratorio Farmacéuticos Rayere, S.A., el haber proporcionado el medicamento diclofenaco 100 mg de liberación prolongada, bajo el nombre comercial Dolflam Retard, así como el invaluable apoyo de las Srtas. Licenciadas en Enfermería: Georgina Hernández Cruz, Verónica González Chávez y Rebeca Loeza Reyes.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Aiache JM, Devissaguet JPh, Guyot-Herman AM. *Biofarmacia*. 2a ed. México, DF: El Manual Moderno, 1983.
2. Título Quinto, Investigación para la Salud. En: *Leyes y Códigos de México. Ley General de Salud*. 14a ed, México, DF: Editorial Porrúa, 1997; 18-20.
3. Norma Oficial Mexicana, No. 177, SSA-1, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar un medicamento intercambiable. Requisitos a que se deben sujetarse los terceros autorizados que realizan las pruebas. Publicada en el *Diario Oficial* el 7 de mayo de 1999, pp 44-67.
4. Roberts J, Morrow J. Analgesic antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LE (eds). *Goodman and Gilman. The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; 687-731.
5. Diclofenac sodium delayed release tablets –*In vivo* bioequivalence and *in vitro* dissolution testing. In: *In Vivo Bioequivalence Guidances The United States Pharmacopeia, The National Formulary*, 24: Philadelphia. United States Pharmacopeial Convention: 2000; 2070–2072.
6. Introduction. In: Shein-Chung Ch, Jen-Pei L. *Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 2000; 1-30
7. Brombacher PJ, Cremers HM, Verheesen PE, Quanjel-Schreurs RA. Quantitative determination of sodium -o-[(2,6-dichlorophenyl) -amino] phenylacetate (Diclofenac) in human blood plasma or serum. *Arzneim Forsch Drug Res* 1997; 27: 1597-1599.
8. Statistical methods for average bioavailability. In: *Shein-Chung Ch, Jen-Pei L. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 2000; 79-124.
9. El Sayed YM, Abdel Hamed ME, Suleiman MS, Najib NM. A rapid and sensitive high performance liquid chromatographic method for determination of diclofenac sodium in serum and its use in pharmacokinetic studies. *Pharma Pharmacol* 1998; 40: 727-729.
10. Scheidel B, Blume H, Walter K, Stanislaus F, Babej-Dolle RM. The bioavailability of enteric coated diclofenac formulations. Bioavailability following single administration of a multiple-unit formulation in comparison to a single-unit formulation under fasting and non-fasting conditions. *Arzneimittel-Forschung* 1994; 44: 544-550.
11. Macia MA, Frias J, Carcas AJ, Guerra P, Valiente R, Lucero ML. Comparative bioavailability of a dispersible formulation of diclofenac and finding of double plasma peaks. *Inter J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1995; 33: 333-339.
12. Honorato J, Montes B, Suárez J, Lucero ML, Valiente R. Comparative bioavailability and pharmacokinetics of Dolotren retard and Dolotren. *Rev Med Univer Nav* 1992; 37: 7-16.
13. Raz I, Hussein Z, Samara E, Ben-David J. Comparative pharmacokinetic analysis of a novel sustained-release dosage form of diclofenac sodium in healthy subjects. *Inter J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26: 246-248.

*Dirección para correspondencia:*

**Dr. Adolfo Fernández de los Santos**  
Dr. Balmis 148  
Col. Doctores.  
06726 México, D.F.  
Tel: 5999-6133, ext. 1083.  
Fax: 1035-0579.  
E-mail: martinezrossier@hotmail.com.