

# Biodisponibilidad y farmacocinética comparadas de Dolotrén® Retard frente a Dolotrén®

J. Honorato \*, B. Montes\*,  
J. Suárez\*, M.L. Lucero\* \*, R. Valiente\*\*

\* Servicio de Farmacología Clínica  
Centro de Investigación en  
Farmacobiología Aplicada Universidad  
de Navarra.

\*\* Departamento de Investigación,  
Laboratorios FAES.

**RESUMEN** Se ha realizado un estudio para la validación biofarmacéutica del preparado de liberación sostenida de diclofenaco, Dolotrén® Retard (DR) respecto a otro con cubierta entérica, Dolotrén® (D). Para ello se determinó la biodisponibilidad de ambas formulaciones administradas por vía oral, en dosis única y múltiples.

Participaron 9 voluntarios sanos que recibieron, de manera aleatoria y cruzada, 100 mg de D y 100 mg de DR, primero en dosis única y luego cada día, durante 15 días. Para la determinación analítica de diclofenaco se extrajeron muestras de sangre a intervalos de tiempo definidos, el día de la dosis única y los días 3º, 7º y 15º de la administración de dosis múltiples. Se determinaron los parámetros cinéticos:  $C_{max}$ ,

$t_{max}$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ , aclaramiento,  $k_a$ , área bajo la curva y biodisponibilidad absoluta y relativa.

Se pone de manifiesto la gran variabilidad interindividual existente en las características cinéticas del diclofenaco sódico, tanto cuando se le administra por vía endovenosa como por vía oral.

El período de latencia ( $t_{lag}$ ) de DR es de 0,4 h, más corto que el de D (2,2 h), indicando una más precoz absorción en tramos altos del tracto gastrointestinal. La  $t_{max}$ , también fue más corta para DR (1,9 h) que para D (4,3 h). La  $C_{max}$  alcanzada con D fue más alta que con DR.

Los procesos de desaparición del diclofenaco sódico del plasma son significativamente más lentos con DR que con D ( $t_{1/2\beta}$  de 18,1 h y 2,5 h, respectivamente). Ello trae como consecuencia el manteni-

miento de niveles plasmáticos cuantificables durante al menos 24 horas después de la administración de DR, lo que no ocurre con D.

La biodisponibilidad absoluta de los dos preparados es de aproximadamente un 80%, con grandes variaciones interindividuales, no se han podido demostrar diferencias significativas entre los dos preparados. La biodisponibilidad relativa entre DR y D fue del 91,5 %.

Con ninguno de los preparados se produce acumulación cuando se administra en dosis repetidas, D cada 12 horas y DR cada 24 horas, ni cambian sus características farmacocinéticas.

La tolerancia clínica y biológica de ambos preparados fue excelente, a las dosis utilizadas y durante el período de tiempo estudiado.

Dolotrén® Retard se absorbe por vía oral más pronto que Dolotrén® y mantiene niveles plasmáticos durante más tiempo, lo que permite su administración una sola vez al día, con una menor incidencia de efectos indeseables relacionados con la  $C_{max}$ .

**SUMMARY** A randomized crossover study was designed in order to evaluate the bioequivalence of a sustained-release preparation (DR) of diclofenac sodium (Dolotrén® RETARD) with respect to an enteric coated (D) tablet (Dolotren®). For this purpose the bioavailability of both formulations, orally administered in single and multiple doses, was determined.

Nine healthy volunteers were included in this study, receiving 100 mg of D and 100 mg of DR, firstly in single dose and then for 15 days b.i.d. for D group and once a day for DR group. For the analytical determination of diclofenac, blood samples at established time intervals, the day of the single dose and the 3rd, 7th and 15th day of multiple dose administration, were taken. The following kinetic parameters were determined:  $C_{mac}$ ,  $t_{max}$ ,  $\alpha$  and  $\beta$ , clearance,  $k_a$ , area under the curve and absolute and relative bioavailability.

When administered both endovenous and orally, the great interindividual variability in the kinetic characteristics of diclofenac sodium is evidenced.

The lag time ( $t_{lag}$ ) for DR is 0.4 h, shorter than for D (2.2 h), which indicates a faster absorption in the upper sections of the gastrointestinal tract. Also  $t_{max}$  was shorter for DR (1.9 h) than for D (4.3 h).  $C_{max}$  obtained with D was higher than with DR.

The diclofenac sodium elimination process from plasma is significantly slower with DR than with D ( $t^{1/2\beta}$ =18.1 h and 2.5 h, respectively). In consequence, quantifica-

ble plasmatic levels are maintained for at least 24 hours after administration of DR, but not of D.

Absolute bioavailability of both preparations is about 80%, with great interindividual variations. Significant differences between the two preparations could not be demonstrated. Relative bioavailability between DR and D was 91.5%.

None of the preparations when administered in repeated doses, D every 12 hours and DR every 24 hours, produced accumulation, neither their pharmacokinetic characteristics changed.

Clinical and biological tolerance of both preparations were excellent, at doses used and for the period of time studied.

Dolotren® Retard is absorbed orally faster than Dolotren® and maintains plasmatic levels longer, which allows it to be administered once a day, with a lesser incidence of undesirable effects related to  $C_{max}$ .

**INTRODUCCION** El diclofenaco sódico es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), derivado del ácido fenilacético, útil en el tratamiento del dolor y de la inflamación en diversas enfermedades reumáticas y no reumáticas. Es un potente inhibidor, competitivo y reversible, de la ciclooxigenasa (prostaglandin sintetasa), por lo que disminuye la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Sus propiedades analgésicas, antitérmicas y antiinflamatorias y su uso en la terapéutica de enfermedades reumáticas de origen diverso han sido revisados recientemente por Brogden y cols. (1) y Todd y Sorkin (2).

Su absorción es completa tanto si se administra por vía oral como rectal o intramuscular. Después de la administración endovenosa, el perfil plasmático del fármaco está descrito como triexponencial, siendo las semividas de cada una de las tres fases exponenciales las siguientes: 0,05,

0,26 y 1,1 horas (3). Después de la dosis oral de tabletas con cubierta entérica (50 mg), el tiempo transcurrido entre la administración y la aparición de concentraciones cuantificables de fármaco en plasma ( $t_{lag}$ ) varió entre 1,0 y 4,5 horas. La concentración plasmática máxima osciló entre 1,4 y 3,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . La semivida de la fase terminal del diclofenaco fue de 1,8 h después de la dosis oral. El 50% de la dosis oral de diclofenaco no alcanzó la circulación sistémica debido, principalmente, al fenómeno primer paso hepático (3).

El diclofenaco es eliminado principalmente por metabolismo, y la subsecuente excreción urinaria y biliar de los conjugados glucurónico y sulfato. La excreción renal es del 90% a las 96 horas (menos de un 0,7% es diclofenaco sin modificar). Igual que muchos otros AINEs, el diclofenaco a concentraciones en el rango terapéutico está unido en un 99,7% a las proteínas séricas; de ello, más del 99% está unido a la albúmina (4). El principal metabolito del diclofenaco en humanos es el 4'-hidroxi; en modelos animales de inflamación este metabolito tiene una actividad muy escasa (1/30 la del diclofenaco). El diclofenaco ha probado su utilidad en la terapéutica a largo plazo de diversas enfermedades reumáticas. En este contexto las formas de administración oral son de gran importancia; pero debido a su rápida eliminación, están particularmente indicadas las formulaciones galénicas que enlentezcan la liberación del principio activo de la matriz sólida. Diversas formulaciones de diclofenaco de liberación sostenida han sido introducidas en el mercado, con objeto de hacer la terapéutica más fácil para el paciente y para incrementar el grado de cumplimiento de la terapéutica. Estas formas de liberación sostenida han demostrado poseer similar eficacia clínica que las formulaciones estándar.

El objetivo del presente estudio fue la validación biofarmacéutica de un

preparado de liberación sostenida, Dolotrén® Retard (DR), respecto a otro con cubierta entérica, Dolotrén® (D). Para ello se determinó la biodisponibilidad de ambas formulaciones administradas por vía oral, en dosis única y múltiples en relación con la administración i.v. de una dosis de diclofenaco. Secundariamente se valoraron la tolerancia clínica y biológica en cada uno de los tratamientos a las dosis utilizadas y la posible acumulación del medicamento tras la administración de dosis repetidas.

## Sujetos y métodos

### Voluntarios

Participaron en el estudio 9 voluntarios, libres de enfermedad orgánica o psíquica, todos del sexo masculino, de edades comprendidas entre 19 y 33 años (media  $\pm$  D.E.,  $22,3 \pm 8,3$ ), cuyos pesos estaban comprendidos entre 67 y 85 kg ( $75,6 \pm 6,8$  kg) la talla estaba en el rango de 174 a 184 cm ( $178,6 \pm 4,2$  cm). Todos los sujetos otorgaron por escrito su consentimiento para participar en el estudio, una vez que recibieron información sobre el diseño, los fines del proyecto, los posibles riesgos que de él podían derivarse y de que en cualquier momento podían denegar su colaboración en el mismo. El ensayo fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos del Centro de Investigación en Farmacología Aplicada. Ninguno de los voluntarios tenía antecedentes de intolerancia digestiva a los AINES ni antecedentes de hipersensibilidad a fármacos. Ninguno de ellos recibió medicación alguna durante los 7 días precedentes al estudio o durante el mismo, salvo las dosis requeridas de diclofenaco sódico.

### Tratamiento y extracción de las muestras de sangre

Tratamiento A: diclofenaco inyectable, conteniendo 100 mg. de diclofenaco sódico.

Dosis por sujeto: Dosis única: 100 mg.

Vía de administración: endovenosa.

Tratamiento B: Dolotrén® comprimidos con cubierta entérica, conteniendo 50 mg de diclofenaco sódico.

Dosis por sujeto: Dosis única: 100 mg.

Dosis múltiples: 100 mg/día.

Vía de administración: oral.

Tratamiento C: Dolotrén® Retard, cápsulas conteniendo 100 mg. de diclofenaco sódico en gránulos microencapsulados.

Dosis por sujeto: Dosis única: 100 mg.

Dosis múltiples: 100 mg/día.

Vía de administración: oral.

Cada sujeto recibió los distintos tratamientos de forma randomizada y cruzada según diseño cuadrado latino, con unos períodos de lavado entre ellos de al menos una semana.

Cada tratamiento se inició por la dosis única, administración que se realizó a primera hora de la mañana, tras un período de 12 horas en ayunas. No se permitió la ingestión de alimento alguno, excepto agua, hasta pasadas 3 horas, momento en que cada sujeto tomó un almuerzo estándar. Para las formas orales (cubierta entérica y retard), tras la administración de la dosis única se continuó el tratamiento en dosis múltiples durante 15 días, administrando la forma retard una vez al día y la de cubierta entérica dos veces al día, acompañadas con 200 ml de agua mineral, sin gas.

### Extracción de sangre para la determinación de diclofenaco

Previamente a la administración de las dosis únicas de los tratamientos A, B y C, se colocó a cada sujeto una cánula intravenosa que se utilizó para las extracciones de sangre necesarias. Dicha cánula se mantuvo permeable mediante

suero fisiológico heparinizado. En cada extracción se recogieron 5 cc de sangre venosa. El plasma fue inmediatamente separado por centrifugación y congelado a  $-20^{\circ}$  C hasta su análisis. Las muestras de plasma fueron identificadas con una clave que sólo conocía el investigador clínico y que era desconocida para el laboratorio encargado de realizar su análisis.

Las muestras de sangre fueron extraídas el día de la dosis única (tratamiento A, B y C) y los días 3<sup>o</sup>, 7<sup>o</sup> y 15<sup>o</sup> de la administración de dosis múltiples (tratamiento B y C) con el siguiente horario: antes de la administración del medicamento y después a los 15 min., 30 min., 1 h., 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 7, 8, 10, 12, y 24 horas. Para el tratamiento A, se extrajeron muestras según el mismo horario hasta las 6 horas y además se recogieron a los 5 y 10 min. después de la inyección del medicamento.

### Método analítico

La determinación analítica del diclofenaco en plasma se realizó en la Sección de Biofarmacia del Departamento de Investigación de FAES, S.A., mediante el siguiente método: a 200  $\mu$ l de plasma se añaden 30  $\mu$ l de solución acuosa de  $SO_4Zn$  al 10% P/V y 150  $\mu$ l de solución de acenafteno (12  $\mu$ g/ml) en acetonitrilo, como patrón interno. Se sometieron a fuerte agitación durante unos 2 minutos y centrifugaron a 4000 r.p.m. durante 5 minutos. El sobrenadante se analizó mediante HPLC, en un sistema compuesto de bomba serie 10 Perkin-Elmer con válvula de inyección Rheodyne Mod. 7125 (loop de 100  $\mu$ l) y detector LC-95 P-E con célula de 4,5  $\mu$ l seleccionado a 276 nm (velocidad de respuesta de 2000 msec). Se empleó una columna metálica de 20 cm de longitud y 0,4 cm de diámetro

interno, rellena con Spherisorb C8 de 5 µm, con precolumna Guard Pak CN Waters y como fase móvil se utilizó una mezcla de acetonitrilo-acetato sódico 0.01 M pH=4 (46:54) a un flujo de 1.3 ml/min.

El cálculo de las concentraciones de diclofenaco sódico en las muestras plasmáticas se efectuó mediante el método de patrón interno, con medida de las áreas (Integrador P-E LCI-100) ajustando los parámetros de integración a un resultado óptimo, previa calibración con una solución standard en plasma que contenía 1 µg/ml de diclofenaco sódico tratado de igual forma que las muestras problema.

Previamente al ensayo, se comprobó la linealidad en la respuesta entre valores de 0 y 20 µg/ml de diclofenaco sódico y 5 µg/ml de acenafteno, en plasma testigo. El límite de sensibilidad del método se encontró en 10 ng/ml de diclofenaco sódico en plasma. El coeficiente de variación entre determinaciones fue inferior al 5% en concentraciones superiores a 1 µg/ml y del 5 al 10% en concentraciones inferiores a 1 µg/ml ( figura 1).

### Cálculos Farmacocinéticos

Para la dosis única se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- La concentración máxima ( $C_{max}$ ) y el tiempo en el que aparece ( $t_{max}$ )
- Las constantes de disposición,
- El volumen de distribución,
- El aclaramiento
- Las constantes de absorción con los tratamientos B y C,
- Area bajo la curva ( $AUC_{0-\infty}$ )
- Biodisponibilidad absoluta de los tratamientos B y C frente a A,
- Biodisponibilidad relativa del tratamiento C frente a B

Para la dosis múltiples se

determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- Area bajo la curva en estado de equilibrio ( $AUC_{ss}(0,\tau)$ )
- Concentración media en estado de equilibrio ( $C_{ss,av}$ )
- Concentración mínima ( $C_{ss,min}$ ) y máxima ( $C_{ss,max}$ ) en estado de equilibrio
- Fluctuaciones de los niveles máximo y mínimo
- Factor de acumulación del fármaco en los tratamientos B y C

Los datos de concentraciones plasmáticas fueron tratados según un modelo abierto tri-compartimental después de la administración endovenosa y de acuerdo a un modelo bicompartimental después de la administración oral. Los estimados iniciales de todas las constantes fueron obtenidos por técnicas estándar de ajuste de curvas (programa RSTRIP). Estos estimados, junto con los datos de niveles plasmáticos y la ecuación adecuada fueron utilizados como entradas para un análisis de regresión utilizando el programa NONLIN en un ordenador Ericsson PC. Las constantes y los parámetros farmacocinéticos fueron calculados según el método de Gibaldi y Perrier (5).

### Análisis Estadístico

Los resultados en las tablas y en el texto se expresan como media ± desviación estándar. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron: la prueba de la t de Student para dos medias y para datos apareados y el análisis de la varianza (ANOVA) cuando se trataba de varias medias. El nivel de significación se estableció para una  $p < 0,05$ . Todos los cálculos estadísticos se han realizado con un paquete estadístico EPIS-TAT, versión 3.2 (1985).

### Resultados y Discusión

#### Dosis única

Las concentraciones plasmáticas medias de diclofenaco sódico des-

pués de la administración endovenosa y la curva teórica a la que se ajustan se muestran en la figura 2. En prácticamente todos los sujetos el ajuste a una curva triexponencial teniendo en cuenta el criterio de Akaike es excelente, con coeficientes de regresión superiores a 0,900. Tan sólo en el caso del voluntario nº 6 el ajuste es más adecuado a una ecuación de dos exponenciales y por tanto los parámetros farmacocinéticos en este caso son particulares. Analizando detenidamente esta curva podemos comprobar que los niveles descienden rápidamente desde un valor máximo de  $13,1 \pm 4,3$  µg/mL a los 5 min. hasta aproximarse a valores indetectables a las 6 horas después de la dosis.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos después de la administración endovenosa de diclofenaco sódico se muestran

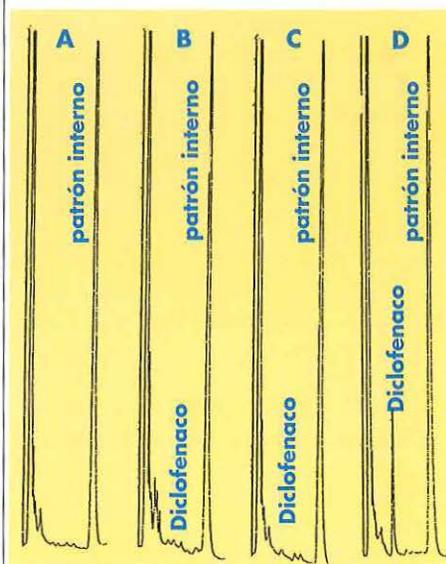


Fig. 1.- HPLC cromatogramas de plasmas humanas después de ser procesados para su análisis. (A) plasma blanco, (B) plasma con 50 ng/mL de diclofenaco sódico añadido, (C) plasma con 100 ng/mL y (D) plasma de uno de los voluntarios a la 1ª hora después de la administración endovenosa de 100 mg de diclofenaco sódico

en la tabla 1. Las áreas bajo la curva de niveles variaron desde 3,9 a 15,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  (media 7,12  $\pm$  3,45). La constante de disposición  $\beta$  fue de 0,53  $\pm$  0,17  $\text{h}^{-1}$  (rango: 0,30 a 0,84) correspondiendo a la variación en la semivida ( $t^{1/2} \beta$ ) desde 0,83 a 2,31 h (media 1,43  $\pm$  0,45 h). La constante de disposición rápida fue de 3,22  $\pm$  0,87  $\text{h}^{-1}$  y la de disposición ultrarrápida de 23,6  $\pm$  12,0  $\text{h}^{-1}$ .

El aclaramiento plasmático del diclofenaco osciló entre 106,4 y 426,3  $\text{mL}/\text{min}$  (media 269,4  $\pm$  93,7  $\text{mL}/\text{min}$ ) y el volumen aparente de distribución ( $V\beta$ ) entre 228,2 y 966,1  $\text{mL}/\text{kg}$  (media 460,7  $\pm$  240,0  $\text{mL}/\text{kg}$ ). En conjunto puede observarse una amplia variabilidad interindividual en prácticamente todos los parámetros farmacocinéticos calculados. A pesar de esta variabilidad los parámetros son muy similares a los encontrados en la bibliografía (3).

### Administración de diclofenaco sódico por vía oral

Las curvas de niveles plasmáticos de diclofenaco sódico tras la administración de una dosis única de D o de DR, individualizadas para cada uno de los voluntarios, se representan en la figura 3. Salvo en el caso del voluntario nº 8 en que, cuando tomó D, la curva se ajustaba mejor a un modelo monocompartimental. En el resto de los sujetos el ajuste a una de tres exponenciales era más adecuado.

Las concentraciones plasmáticas medias de diclofenaco sódico y sus errores estándar, tras la administración oral del preparado con cubierta entérica o del de liberación retardada, se muestran en las figuras 4 y 5. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos se detallan en la tabla 2.

El tiempo transcurrido ente la administración y la aparición de concentraciones cuantificables de

diclofenaco en plasma ( $t_{\text{lag}}$ ) osciló entre 1,5 y 3,3 horas (media 2,2  $\pm$  0,6 h) en el caso del D y entre 0 y casi 2 (media 0,4  $\pm$  0,6 h) en caso de DR, diferencia que fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Aunque con DR el ascenso de los niveles plasmáticos se produce más rápidamente ( $K_a = 1,30 \pm 0,74 \text{ h}^{-1}$ ) que con D ( $K_a = 0,87 \pm 0,53 \text{ h}^{-1}$ ), la diferencia no es estadísticamente significativa. Una vez alcanzada la concentración máxima  $\pm$  los niveles descienden siguiendo un modelo bicompartimental con una constante de disposición  $\alpha$  de 0,88  $\pm$  0,31 y de 0,94  $\pm$  0,33  $\text{h}^{-1}$  para D y DR, respectivamente, y una constante de eliminación  $\beta$  de 0,13  $\pm$  0,19  $\text{h}^{-1}$  y 0,42  $\pm$  0,27 para DR y D, respectivamente. Esta diferencia en la constante de eliminación es estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Una expresión

de estas distintas constantes  $\beta$  es la diferente semivida ( $t^{1/2} \beta$ ) que es de sólo 2,53 h para D y de 18,05 h para DR ( $p < 0,05$ ).

Una representación de las importantes variaciones interindividuales en las concentraciones de diclofenaco sódico tras dosis única se puede ver en las figuras 4 y 5, en ellas se representan los niveles plasmáticos con sus errores estándar.

### Biodisponibilidad

Tanto el  $\text{AUC}_{\infty}$  como el  $\text{AUC}_{\infty}$  normalizada por la dosis fueron claramente más bajas en las formas orales que en la administración endovenosa (tabla 3), por esta vía el  $\text{AUC}_{\infty}$  fue de 6,8  $\pm$  3,5; en el caso de D el  $\text{AUC}_{\infty}$  fue de 5,2  $\pm$  1,0 y en el caso de DR era de 4,4  $\pm$  1,1. La biodisponibilidad absoluta (F) de las dos preparaciones orales

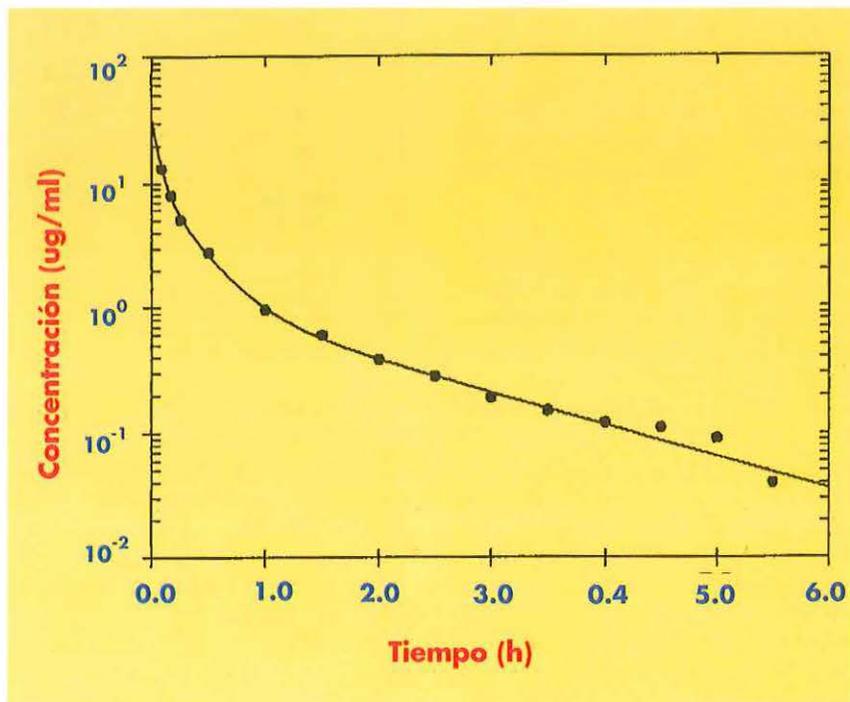


Fig. 2.- Concentraciones plasmáticas medias de diclofenaco sódico tras la administración endovenosa de 100 mg de diclofenaco sódico en voluntarios sanos (n=9) y curva teórica a la que se ajustan.

**PARAMETROS FARMACOCINETICOS MEDIA ± D. E.**

$\pi$ (h <sup>-1</sup> )	23.6 ± 12.0
$\alpha$ (h <sup>-1</sup> )	3.22 ± 0.87
$\beta$ (h <sup>-1</sup> )	0.53 ± 0.17
t <sub>1/2</sub> $\beta$ (h)	1.43 ± 0.45
C <sup>o</sup> (µg.mL <sup>-1</sup> )	87.2 ± 127.3
K <sub>12</sub> (h <sup>-1</sup> )	8.25 ± 4.92
K <sub>13</sub> (h <sup>-1</sup> )	2.32 ± 1.57
K <sub>10</sub> (h <sup>-1</sup> )	9.65 ± 8.41
K <sub>21</sub> (h <sup>-1</sup> )	6.60 ± 2.91
K <sub>31</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.73 ± 0.39
V (mL.Kg <sup>-1</sup> )	42.3 ± 30.1
V $\beta$ (mL.Kg <sup>-1</sup> )	460.7 ± 240.0
V <sub>a</sub> (mL.Kg <sup>-1</sup> )	231.5 ± 204.4
AUC <sup>o</sup> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	7.12 ± 3.45
CL (mL.min <sup>-1</sup> )	269.4 ± 93.7

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos del diclofenaco sódico después de la administración endovenosa de una dosis única de 100 mg de diclofenaco sódico a voluntarios sanos.

de diclofenaco sódico mostró marcadas variaciones interindividuales, como puede observarse en la tabla 4. Osciló, en el caso de D, entre 26,6% y 149,7% (media 89,5 ± 34,8%) y entre 18,8% y 100,2% (media 75,7 ± 26,2%), en el caso de DR. La diferencia entre las dos preparaciones no fue estadísticamente significativa. Por ello la biodisponibilidad relativa en magnitud entre DR y D fue del 91,5 ± 24% (tabla 4).

En cuanto a la biodisponibilidad relativa en velocidad (tabla 5) expresada como C<sub>max</sub> y t<sub>max</sub>, los resultados obtenidos son los siguientes: La C<sub>max</sub> alcanzada con D es de 1,83 ± 0,83 µg/mL, mientras que con DR es de 1,13 ± 0,72 µg/mL, significativamente más baja para el preparado retard. La t<sub>max</sub> fue significativamente más corta con DR (1,94 ± 1,13 h) que con D (4,33 ± 1,80 h), p<0,05.

**Dosis múltiples**

Con el preparado de cubierta

	DOLOTREN®	DOLOTREN® RETARD
$\beta$ (h <sup>-1</sup> )	0,42 ± 0,27	0,13 ± 0,19 *
$\alpha$ (h <sup>-1</sup> )	0,88 ± 0,31	0,94 ± 0,33
K <sub>a</sub> (h <sup>-1</sup> )	0,87 ± 0,53	1,30 ± 0,74
t <sub>lag</sub> (h)	2,16 ± 0,57	0,44 ± 0,60 **
t <sub>1/2</sub> $\beta$ (h)	2,53 ± 2,04	18,05 ± 13,76 *
t <sub>1/2</sub> $\alpha$ (h)	1,06 ± 0,60	0,68 ± 0,42
AUC <sup>o</sup> (µg.h.mL <sup>-1</sup> )	5,19 ± 0,99	4,38 ± 1,07

\* p<0,05; \*\* P<0,001; t-student para datos apareados, respecto a Dolotren®

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de diclofenaco sódico después de la administración de una dosis de 100 mg de Dolotren® o de 100 mg de Dolotren® Retard.

VOLUNTARIOS	DICLOFENACO SODICO	DOLOTREN®	DOLOTREN® RETARD
1	4,74	4,10	4,23
2	6,58	6,61	5,34
3	15,66	4,35	2,94
4	6,78	4,24	4,18
5	4,64	4,79	4,10
6	6,74	4,99	6,51
7	4,88	5,63	3,34
8	7,27	7,22	4,90
9	3,91	5,85	3,91
<b>Media (± D. E.)</b>	<b>6,80 3,53</b>	<b>5,20 0,99</b>	<b>4,38 1,08</b>

Tabla 3. Area bajo la curva tiempo-concentración (µg.h.mL<sup>-1</sup>) de diclofenaco sódico tras la administración de una dosis única de 100 mg de diclofenaco sódico, Dolotren® o Dolotren® Retard.

entérica (D) los niveles al final del intervalo de administración (C<sub>ss,min</sub>) están prácticamente por debajo del límite de sensibilidad del método analítico en los tres días estudiados, indicando que su eliminación es completa en un intervalo de administración, lo que concuerda con los valores obtenidos de t<sub>1/2</sub>  $\beta$  en los estudios de dosis única. No cabe esperar, por tanto, que se produzca un fenómeno de acumulación con D.

Con el preparado de liberación

sostenida (DR) y de acuerdo a los parámetros de eliminación calculados para la dosis única, tanto la C<sub>ss,max</sub> como la C<sub>ss,min</sub> aumentan ligeramente el día 7º y 15º respecto al día 3º, aunque no de una forma estadísticamente significativa. Analizando más detenidamente estos resultados parece que, respecto a la dosis única, al cabo de 3 días el nivel mínimo es un 46% más bajo, ascendiendo hasta el 7º día (50% más elevado) y estacionándose en esos rangos. Al 15º

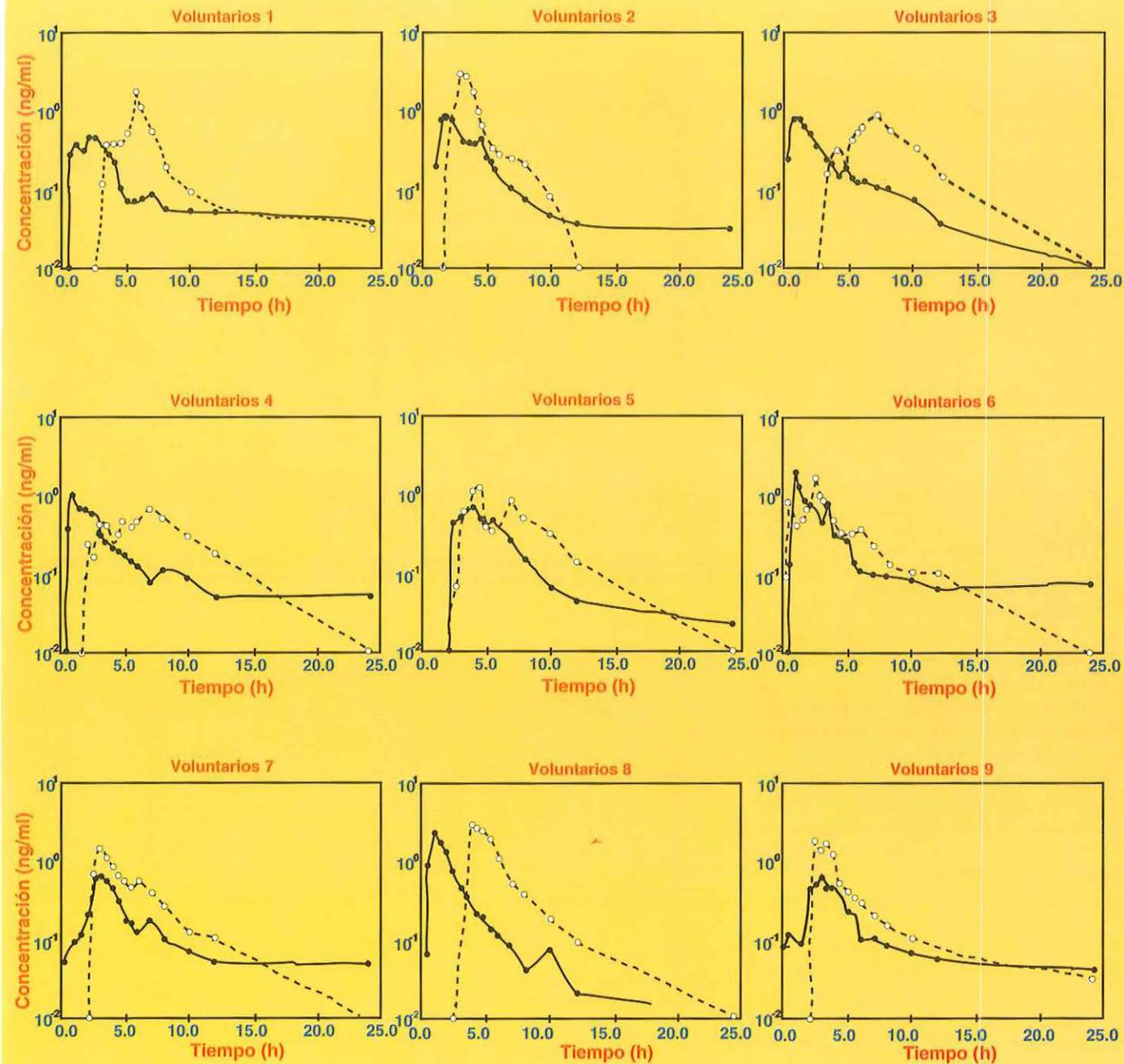


Fig. 3.- Curvas de niveles plasmáticos de diclofenaco sódico de cada voluntario individual, tras la administración de una dosis oral del 100 mg de Dolotren® (o—o) o Dolotren® Retard

día es del +37%, indicativo de que, al menos en algunos sujetos hasta, el 8º día no se alcanza el nivel estable, de acuerdo a sus

prolongadas  $t_{1/2\beta}$  (voluntarios 1, 2, 4 y 5).

Con valores calculados de  $AUC_{0-\infty}$  para cada individuo en los

distintos días de estudio (tabla 6) puede observarse una gran variabilidad inter e intraindividual tanto con D como con DR. No se

han encontrado diferencias estadísticamente significativas (prueba de Anova, doble vía) en las AUC<sup>∞</sup> ni en las áreas bajo la curva normalizadas, obtenidas en los tres días estudiados, con ninguno de los dos preparados.

Para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio estacionario se han considerado los datos correspondientes al 15º día de tratamiento, que quedan reflejados en la tabla 6.

Los niveles plasmáticos mínimos en estado de equilibrio estacionario en el caso del D oral, no son detectables en la mayoría de los casos debido a la rápida eliminación del plasma, lo que impide el cálculo de las fluctuaciones, según ya describió Willis y cols. en 1981 para Voltaren® (6).

**Valoración de la tolerancia clínica y analítica**

A lo largo de todo el período de estudio no se registró ningún tipo de efecto indeseable ni con el D ni con DR. Desde el punto de vista analítica no se observaron diferencias significativas en la tensión arterial sistólica o diastólica, en la frecuencia cardíaca, ni en la bioquímica de sangre y orina, así como en los parámetros hematológicos analizados.

**Conclusiones**

Tras la administración endovenosa de diclofenaco sódico los niveles plasmáticos del fármaco descienden siguiendo un modelo tricompartmental. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos confirman los ya establecidos en la bibliografía.

Se pone de manifiesto la gran variabilidad interindividual existente en las características cinéticas del diclofenaco sódico, tanto cuando se le administra por vía endovenosa como por vía oral.

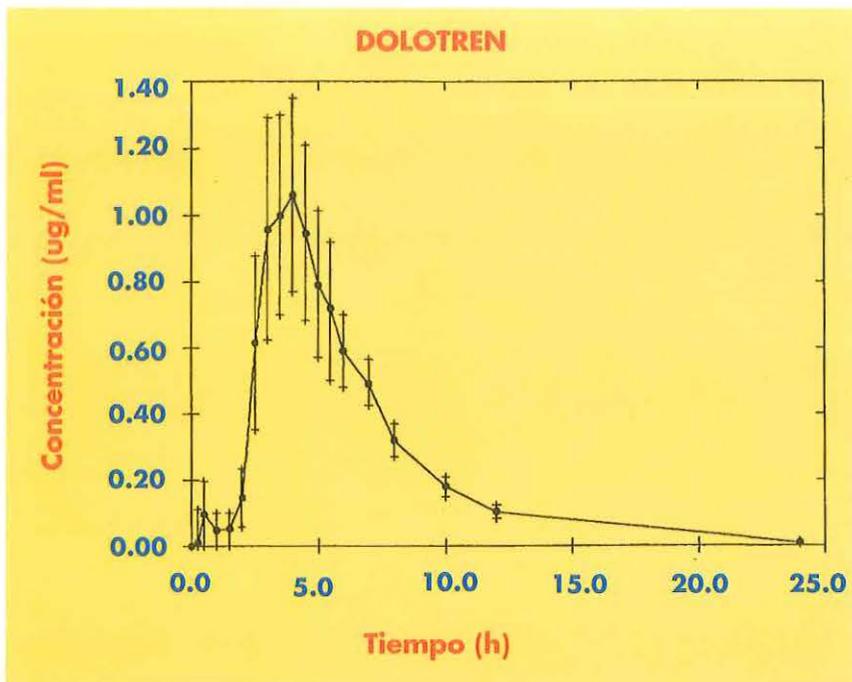


Fig. 4.- Curva de niveles plasmáticos de diclofenaco sódico (media ± error estándar de la media) tras la administración oral de una dosis de 100 mg de Dolotren®.

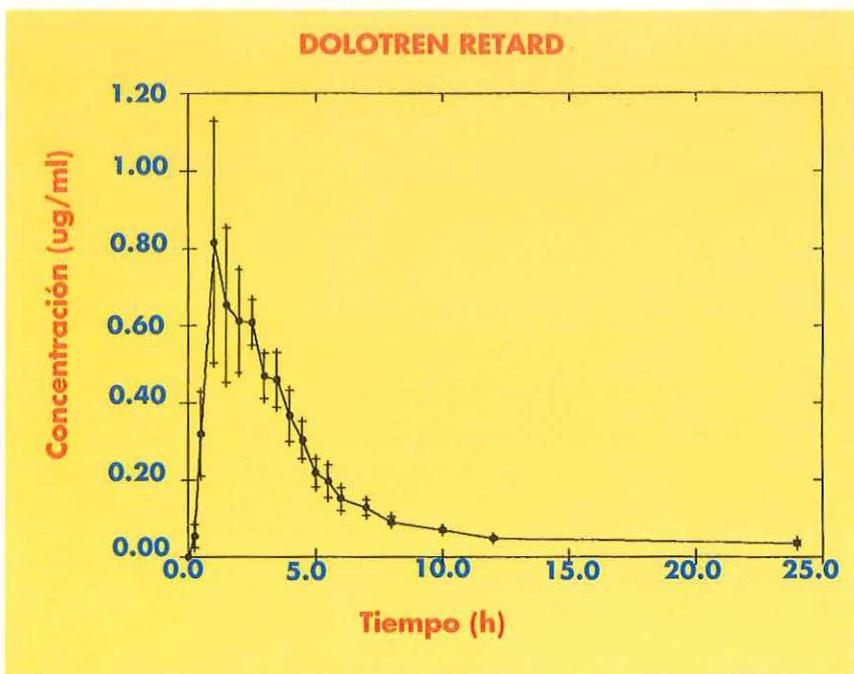


Fig. 5.- Curva de niveles plasmáticos de diclofenaco sódico (media ± error estándar de la media) tras la administración oral de una dosis de 100 mg de Dolotren® Retard.

AUC <sup>0-∞</sup> NORMALIZADA POR LA DOSIS				F%		f%
Vol. M <sup>o</sup>	Diclofenaco sódico (A)	Dolotrén® (B)	Dolotrén® referd (C)	$\frac{B}{A}$	$\frac{C}{A}$	$\frac{C}{B}$
1	4,09	3,50	3,78	85,6	92,4	108
2	4,42	3,84	3,78	86,8	87,4	101
3	11,09	2,95	2,80	26,6	18,8	94,9
4	5,20	3,32	3,23	63,8	62,1	97,4
5	3,51	3,60	3,22	102,6	91,7	89,4
6	5,59	4,05	5,50	72,4	98,4	136,0
7	3,39	4,03	2,39	119,2	59,4	59,3
8	4,91	4,86	3,46	99,0	70,4	71,1
9	3,40	5,09	3,41	149,7	100,2	66,9
Media	5,07	3,92	3,52	89,5	75,7	91,5
± DE	2,40	0,70	0,87	34,8	26,2	23,5

Tabla 4. Biodisponibilidad absoluta (F) y relativa (f) de Dolotrén® y Dolotrén® Retard tras la administración de una dosis única de 100 mg a voluntarios sanos.

VOLUNTARIO	C <sub>max</sub>		t <sub>max</sub>	
	DOLOTREN®	DOLOTREN® RETARD	DOLOTREN®	DOLOTREN® RETARD
1	2,04	0,50	5,5	2
2	3,10	0,93	3	1,5
3	0,89	0,86	7	1
4	0,64	0,91	7	1
5	1,32	0,74	4,5	4
6	1,85	2,27	2,5	1
7	1,73	0,79	3	3
8	2,95	2,47	4	1
9	1,95	0,68	2,5	3
Media	1,83	1,13*	4,3	1,9*
± D. E.	0,83	0,72	1,8	1,1

\* p < 0,05; t-student para datos aparecidos, respecto a Dolotrén®

Tabla 5. Concentración plasmática máxima y tiempo en que se alcanza, tras la administración oral de una dosis de 100 mg de Dolotrén® y Dolotrén® Retard, en voluntarios sanos.

El período de latencia (t<sub>lag</sub>) de Dolotrén® Retard es de 0,4 h, significativamente más corto que el de Dolotrén® (2,2 h), indicando una más precoz absorción en tramos altos del tracto gastrointestinal.

Los procesos de desaparición

del diclofenaco sódico del plasma son significativamente más lentos con el Dolotrén® Retard que con el preparado de liberación estándar (t<sup>1/2β</sup> de 18,1 h y 2,5 h, respectivamente). Ello trae como consecuencia el manteni-

miento de niveles plasmáticos cuantificables durante al menos 24 horas después de la administración de Dolotrén® Retard, hecho que no ocurre con el preparado con cubierta entérica.

El área bajo la curva de los niveles plasmáticos fue claramente más baja en las formas orales que en la administración endovenosa. La biodisponibilidad absoluta de los dos preparados es de aproximadamente un 80%, con grandes variaciones interindividuales. No se han podido demostrar diferencias significativas entre los dos preparados. Estas variaciones ya fueron señaladas por Fluehler en 1981 para diclofenaco (7).

La biodisponibilidad relativa entre Dolotrén® Retard y Dolotrén® fue del 91,5%.

La C<sub>max</sub> alcanzada con el preparado de liberación estándar fue significativamente más alta que con Dolotrén® Retard. Por otro lado la t<sub>max</sub>, fue significativamente más corta para Dolotrén® Retard que para Dolotrén®.

Con ninguno de los preparados se produce acumulación cuando se administra en dosis repetidas, Dolotrén® cada 12 horas y Dolotrén® Retard cada 24 horas.

La biodisponibilidad absoluta y relativa entre Dolotrén® Retard y Dolotrén® cuando se administran a dosis repetidas no difieren significativamente con los datos encontrados en la dosis única y son muy similares a los obtenidos en un ensayo de biodisponibilidad comparada Dolotrén® Retard/Voltrén realizado en voluntarios (8).

La tolerancia clínica y analítica, tanto del Dolotrén® Retard como del Dolotrén®, es excelente a las dosis utilizadas y durante el período de tratamiento estudiado.

VOLUNTARIO	DOLOTREN®				DOLOTREN® RETARD			
	C <sub>ss,max</sub>	C <sub>ss,min</sub>	C <sub>ss,av</sub>	AUC <sub>0-τ</sub>	C <sub>ss,max</sub>	C <sub>ss,min</sub>	C <sub>ss,av</sub>	AUC <sub>0-τ</sub>
1	1,03	0	0,35	4,15	0,58	0,06	0,12	2,90
2	3,27	0	0,52	6,27	0,79	0,07	0,17	4,02
3	0,59	0	0,17	2,05	--	--	--	--
4	2,87	0	0,36	4,35	0,73	0,01	0,13	3,00
5	1,41	0	0,18	2,21	1,15	0,01	0,14	3,28
6	3,23	0	0,48	5,76	2,84	0	0,20	4,83
7	1,21	0	0,31	3,77	1,72	0	0,13	3,08
8	2,16	0,16	0,60	7,14	0,98	0,05	0,19	4,51
9	1,35	0,01	0,22	2,69	0,86	0,06	0,14	3,26
Media ± D. E.	1,90 1,01	0,09 0,11	0,36 0,15	4,26 1,81	1,20 0,75	0,04 0,03	0,15 0,03	3,61 0,74

(1) τ es de 12 horas con Dolotrén® y de 24 horas con Dolotrén® Retard

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos del diclofenaco sódico en estado de equilibrio después de la administración oral durante 15 días de una dosis de 100 mg/día de Dolotrén y Dolotrén retard, en voluntarios sanos (1).

BIBLIOGRAFIA

1. Brogden RN, Heel RC, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Diclofenac Sodium: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. *Drugs* 1980; 20: 24-48.

2. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac Sodium. A reappraisal of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy. *Drugs* 1988; 35: 244-258.

3. Willis JV, Kendall MJ, Flinn RM, Thornhill DP, Welling PG. The Pharmacokinetics of Diclofenac Sodium Following Intravenous and Oral Administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16: 405-410.

4. Riess W, Stierlin H, Degen P, Faigle JW, Gérardin A, Moppert

J, Sallmann A, Schmid K, Schweizer A, Sulc M, Theobald W, Wagner J. Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent Voltaren. *Scand J Rheumat* 1978, suppl 22: 17-29.

5. Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. In: Gibaldi M, Perrier, *Drugs and the Pharmaceutical Science*, vol. 15. Marcel Dekker, New York, 1982.

6. Willis JV, Kendall MJ, Jack DB. The influence of food on the absorption of Diclofenac after single and multiple oral doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 33-37.

8. Ronzaud P. Etude comparative de la biodisponibilité de deux présentations de Diclofenac. 1981. Data on File.