



ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de la intercambiabilidad *in vitro* de diferentes marcas de tabletas de diclofenaco sódico disponibles en el mercado colombiano

Germán Eduardo Matiz¹, Mary Trujillo², Diana Alexandra Pérez¹ (q.e.p.d.), Yolima Baena¹

¹ Grupo de Investigación en Sistemas para la Liberación Controlada de Moléculas Biológicamente Activas, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

² Grupo de Aseguramiento de la Calidad, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. El diclofenaco sódico se clasifica como un antiinflamatorio no esteroide. Dado que es de venta libre, el paciente no tiene ningún seguimiento por parte de los equipos de salud, y como sus fuentes son múltiples, es necesario establecer la equivalencia entre ellas en estudios *in vitro*, que son los más prácticos y plantean un menor compromiso ético.

Objetivos. Determinar la intercambiabilidad de diferentes marcas comerciales de diclofenaco sódico comparadas con el producto innovador mediante un estudio *in vitro* de tabletas comerciales de 50 mg, según los lineamientos del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).

Materiales y métodos. Se desarrollaron pruebas físicas y químicas siguiendo las indicaciones de la edición 39 de la *United States Pharmacopeia* (USP). Para la cuantificación, se validó una metodología analítica según lo establecido en la mencionada farmacopea y la guía Q2 del *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Los perfiles de disolución y sus análisis se rigieron por lo establecido por la Organización Mundial de la Salud y las normas nacionales.

Resultados. Todos los productos aprobaron las pruebas físicas. En cuanto a la disolución, la etapa ácida también fue superada por todas las marcas, pero una marca falló en la etapa alcalina. El análisis de similitud reveló que solo un producto fue equivalente al innovador y tres fueron supradisponibles, aunque dichas marcas también podrían considerarse equivalentes al producto innovador.

Conclusiones. De las ocho marcas evaluadas, tres no cumplieron totalmente con la prueba de valoración del principio activo y del porcentaje de disolución; solo una marca fue intercambiable con el producto innovador y tres fueron supradisponibles comparadas con este, por lo cual no constituyen un riesgo para el paciente.

Palabras clave: diclofenaco; medicamentos bioequivalentes, intercambiabilidad de medicamentos; liberación de fármacos; disolución.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3988>

***In vitro* evaluation of the interchangeability of different brands of diclofenac sodium tablets available in the Colombian market**

Introduction: Diclofenac sodium is classified as a non-steroidal anti-inflammatory drug. As diclofenac is an over-the-counter drug, its use among patients cannot be monitored by health teams in follow-up sessions. Given the multiple sources of diclofenac sodium, their interchangeability must be investigated, particularly in the form of *in vitro* studies, which are the most practical research type and entail minimal ethical commitment.

Objectives: To determine the interchangeability of the different commercial brands of diclofenac sodium relative to the innovative product, this work carries out an *in vitro* study of eight commercial products of diclofenac sodium (50 mg) following the guidelines of the Biopharmaceutical Classification System.

Contribución de los autores:

Germán Eduardo Matiz: análisis matemáticos y estadísticos, y ensayos de laboratorio

Mary Trujillo: validación de las metodologías analíticas y ensayos de laboratorio

Diana Alexandra Pérez: ensayos de laboratorio

Yolima Baena: soporte técnico, orientación teórica y revisión del artículo

Materials and methods: Physical and chemical tests were developed following the guidelines of the 39th edition of the United States Pharmacopoeia. An analytical methodology was validated for the quantification of diclofenac according to the current pharmacopoeia and the Q2 guideline of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Dissolution profiles and their analyses were governed by the regulations established by the World Health Organization and the national regulations.

Results: All the products passed the physical tests. In the dissolution assays, the acid stage was overcome by all brands, but in the alkaline stage, one brand failed. The analysis of the similarities revealed that only one product was equivalent to the innovator and that three were supra-available, although these brands could also be considered equivalent to the innovator.

Conclusions: Of the eight brands evaluated, three failed the test for the active principle and the percentage of dissolution. Only one brand was found to be interchangeable with the innovator, and three were identified to be supra-available and, thus, they do not present a risk for patients.

Key words: Diclofenac; bioequivalent drugs; interchange of drugs; drug liberation; dissolution.
doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3988>

El concepto de biodisponibilidad fue acuñado en 1945 por Oser, *et al.* (1), para indicar el tiempo y la fracción que un fármaco requiere para alcanzar la circulación general, y la velocidad con que esto ocurre, mediciones que los autores hicieron originalmente con vitaminas en solución y en tabletas (2,3). En Colombia, la definición oficial de 'biodisponibilidad' incluida en la Resolución 1124 de 2016 (4), alude a la tasa y la extensión con las que un principio activo es absorbido y llega a la circulación general.

Dos medicamentos se consideran equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad molar de principio activo con la misma forma farmacéutica y vía de administración y, además, si cumplen con los estándares de comparación. Se denominan alternativas farmacéuticas a aquellos productos que, conteniendo el mismo principio activo, pueden diferir en la forma de dosificación, la concentración o la especie química del ingrediente activo. Se considera que dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si, siendo equivalentes o alternativas farmacéuticas, su biodisponibilidad en términos de velocidad y magnitud de la absorción después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones, es similar en un grado tal que se puede esperar que sus efectos, en lo esencial, también lo sean (4,5). De esta manera, es posible confirmar la equivalencia terapéutica y establecer la intercambiabilidad entre el producto 'multifunte' y el producto de

referencia, garantizar la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos, y asegurar el acceso a los medicamentos (6).

La demostración de la bioequivalencia o la equivalencia terapéutica entre productos farmacéuticos puede hacerse empleando métodos *in vivo* e *in vitro*. Los primeros son idóneos cuando hay un riesgo de que las posibles diferencias en la bioequivalencia puedan resultar en la falta de equivalencia terapéutica, e incluyen estudios comparativos farmacocinéticos, farmacodinámicos y ensayos clínicos (7). Por otra parte, en los ensayos *in vitro* se comparan los perfiles de disolución de un producto de referencia, generalmente el innovador, y uno multifunte, lo que puede ser suficiente para establecer la equivalencia en determinados casos.

Cabe resaltar que los ensayos clínicos comparativos son los menos utilizados debido a que, por lo general, requieren un gran número de pacientes, tienden a ser poco sensibles frente a las diferencias en la formulación, son costosos y, eventualmente, poco éticos. No obstante, aunque los estudios de biodisponibilidad *in vivo* son los métodos de elección para demostrar la bioequivalencia de productos administrados por vía oral (4), los estudios *in vitro*, ajustados a los lineamientos del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), son una alternativa práctica y económica para evaluar la intercambiabilidad (8).

Una de las categorías de medicamentos de mayor consumo en Colombia, son los analgésicos no narcóticos y los antipiréticos (9,10), los cuales incluyen los denominados analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (11). La mayoría es de venta libre, lo que determina el tipo de publicidad y los canales de comercialización, dejando al criterio del paciente la elección del medicamento.

Correspondencia:

Germán Eduardo Matiz, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Carrera 30 No 45-03, edificio 450, oficina 217, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: 316 5000, extensión 14620
gematizm@unal.edu.co

Los principios activos de primera elección de los pacientes son, en su orden, el diclofenaco, el ibuprofeno y el piroxicam. El primero de estos es el que más se consume, por lo cual se eligió para comparar la disolución de las diversas marcas de tabletas disponibles en el mercado colombiano (12). Asimismo, el hecho de que el diclofenaco sódico pertenezca a la clase II del SCB (baja solubilidad, alta permeabilidad) (13), representa un reto para los formuladores, que deben orientar sus esfuerzos a reducir el tiempo de disolución para lograr el mejor resultado terapéutico.

Materiales y métodos

Materiales

Se utilizaron el acetato de sodio trihidrato, el ácido acético, el ácido clorhídrico, el fosfato monobásico de potasio y acetonitrilo de Merck®, el hidróxido de sodio de Panreac®, y el diclofenaco sódico estándar primario de Sigma-Aldrich®, los cuales se mantuvieron almacenados bajo rigurosas condiciones de control de temperatura (20 °C) y humedad (40 %).

Equipos e instrumentos

Se emplearon los siguientes equipos: equipo de disolución Sotax™ (Allschwil, Suiza); potenciometro-pH Beckman 50™ (Fullerton, CA, USA); balanza analítica con sensibilidad de 0,1 mg de Mettler Toledo AB204™ (Greifensee, Suiza); calibrador digital Mitutoyo™ (São Paulo, Brasil); espectrofotómetro UV-VIS Spectroquant™ Merck (Darmstadt, Alemania); durómetro Kraemer HC 6.2™ (Darmstadt, Alemania); equipo de desintegración Copley™, serie DTG 2000 (Nottingham, UK); baño ultrasonido Elma E30H™ (Hohentwiel, Alemania), y cromatógrafo HPLC, modelo V2100™, Merck-Hitachi (Tokio, Japón).

Muestras

Se adquirieron tabletas de 50 mg de diclofenaco sódico con revestimiento entérico, distribuidas por ocho marcas en los establecimientos comerciales farmacéuticos de Bogotá. Las tabletas adquiridas se identificaron de manera aleatoria con letras de la A a la H. Entre las marcas, se contaba el producto innovador (F) y otros siete de denominación genérica. De cada marca evaluada, se obtuvieron dos lotes identificados como 1 y 2, con 60 tabletas cada uno.

Validación de la metodología analítica para la cuantificación

La validación de la metodología se hizo en términos de selectividad, linealidad, precisión, exactitud y

límite de cuantificación, según las especificaciones de la edición 39 de la United States Pharmacopeia (USP 39) (14) para ensayos de categoría III y de la guía de validación de procedimientos analíticos Q2 (R1) del International Committee for Harmonization (ICH) (15), empleando espectrofotometría UV-VIS. Para el estudio de la selectividad, se tuvieron en cuenta la variedad de sustancias auxiliares de formulación empleada comúnmente en la elaboración de las formas sólidas del diclofenaco (13) con revestimiento entérico, entre las que se cuentan la croscarmelosa de sodio, la celulosa microcristalina, la povidona K29, la lactosa, el estearato de magnesio, el polisorbato 80, el almidón de maíz y el Eudragit® L-30D y L-100. En el cuadro 1 se presentan los criterios de aceptación para la validación del método analítico.

Valoración del principio activo

La valoración del principio activo se hizo en un cromatógrafo HPLC con detector UV, según la monografía oficial de la USP 39 para el diclofenaco sódico en tabletas de liberación retardada.

Dimensiones

Se determinaron las dimensiones de diez tabletas de cada lote con ayuda del calibrador digital de Vernier, y se calcularon el promedio y la desviación estándar.

Desintegración

Esta se desarrolló según el capítulo <701> de la USP: se colocaron seis tabletas de un mismo lote, una por cada celda de la canastilla del equipo de desintegración, y como medio de inmersión se empleó inicialmente el ácido clorhídrico 0,1 N, y en la segunda etapa, una solución amortiguadora de fosfato con pH de 6,8 a una temperatura de 37±2°C. Se registró el tiempo que tardó cada tableta en desintegrarse en su totalidad, y se determinó el tiempo promedio de desintegración para cada lote y cada producto.

Dureza

La prueba se desarrolló según las indicaciones de la monografía <1217> de la USP. Se tomó una muestra de seis tabletas de cada lote, y se colocaron una por una en un durómetro digital. Se midió la fuerza (kgf) necesaria para provocar la ruptura, y se calcularon el promedio y la desviación estándar para cada lote y cada marca.

Prueba de disolución

Esta se desarrolló según las indicaciones de la monografía de la USP 39 para el diclofenaco en tabletas de liberación retardada: aparato II

Cuadro 1. Evaluación de las características de desempeño de la metodología

Característica de desempeño	Parámetro	Criterio de aceptación	Valor obtenido con pH 1,2	Valor obtenido con pH 4,5	Valor obtenido
Linealidad del sistema	r	r>0,99	con pH 6,8	0,9995	0,9991
	r ²	r ² > 0,99	0,9989	0,9989	0,9980
	ta	tc=2,1604	1,0936	1,3182	2,0368
	tb	tc=2,1604	113,9716	113,9228	84,2762
	tr	tc=2,1604	55,4187	55,7663	42,0614
	F	Fc=4,670	12989,5208	12978,4056	7102,4800
Reproducibilidad del método	CV	CV≤2 %	0,0341	0,0252	0,0158
Precisión intermedia	CV	CV≤ 2 %	0,5054	0,2920	0,4286
Exactitud	R	90-110 %	99,0-101,2	98,4-100,4	99,5-101,2
	tR	tc=2,3060	0,5019	1,4299	0,5288

r: coeficiente de correlación; r²: coeficiente de determinación; t: prueba tv de Student ($\alpha=0,05$; gl=n-2); ta: t para intercepto; tb: t para pendiente; tr: t para la regresión; tc: t calculado; F: prueba de Fisher ($\alpha=0,05$); Fc: F calculado; CV: coeficiente de variación; R: recuperación (%); tR: t para la recuperación

(paletas), velocidad de rotación de 50 rpm y, como medios de disolución, ácido clorhídrico 0,1 N (900 ml) a 37±0,5 °C durante dos horas en la primera fase, y en la segunda, solución tampón de fosfato de potasio con pH de 6,8 durante 45 minutos a la misma temperatura. Al final de los respectivos tiempos, se tomaron alícuotas y, tras las diluciones necesarias en el mismo medio, se hicieron las lecturas de espectroscopia UV-VIS a 260 nm, comparando los resultados con las curvas de calibración construidas en los respectivos medios de disolución. Las mismas tabletas de la primera fase se emplearon en la segunda.

Perfiles de disolución

Los perfiles de disolución se determinaron en tres niveles de pH, usando como medios de disolución ácido clorhídrico con pH de 1,2, y soluciones tampón de acetato de sodio con pH de 4,5 y de fosfato de potasio con pH de 6,8 a 50 rpm, según las condiciones experimentales establecidas para el ensayo de disolución en el anexo técnico 1 de la Resolución 1124 del Ministerio de Salud (4); se tomaron alícuotas a los 5, 10, 15, 30, 45, 60 y 90 minutos. Se evaluaron 12 unidades de dosificación por cada lote, tomando alícuotas de 6 ml de los vasos de disolución y sin reemplazar el volumen muestreado para evitar cualquier interferencia en el medio de disolución. Al igual que en la prueba de disolución, las curvas de calibración se construyeron con un estándar secundario, disuelto

en cada uno de los tres valores de pH, y las lecturas se hicieron en la misma longitud de onda (260 nm).

Análisis estadístico

Los datos se organizaron y analizaron matemáticamente, empleando el programa MS Excel 365. Los análisis estadísticos se hicieron con el programa GraphPad Prism, V. 5.00. Los perfiles de disolución se compararon mediante modelos matemáticos independientes (16) basados en el cálculo de los factores de diferencia f_1 y de similitud f_2 (17). Además, se calculó el área bajo la curva por el método de los trapecios (ABC) (18) y, a partir de dichos valores, se calcularon la eficiencia de la disolución (19-21) y el tiempo medio de disolución (22,23).

Resultados

Validación de la metodología analítica

Los resultados de la validación de la metodología analítica en los diferentes medios de disolución (ácido clorhídrico, pH 1,2; acetato de sodio, pH 4,5; y fosfato de potasio, pH 6,8), se presentan en el cuadro 1.

La selectividad se evaluó con respecto a los excipientes y los productos generados por la degradación forzada del activo en los tres valores de pH del estudio (1,2, 4,5 y 6,8). El análisis cromatográfico de las muestras permitió concluir que, ni los excipientes de la matriz ni los productos de degradación, generaron señales que pudieran interferir con las correspondientes al diclofenaco.

Cuadro 2. Resultados de las pruebas de control de calidad de las tabletas de diclofenaco sódico de 50 mg

Producto	Medidas		Peso (mg)	Dureza (kgf)	Desintegración (minutos) (Etapa alcalina)	Contenido % (90-110)	Disolución (%Q 120 min, etapa ácida)	Disolución (%Q 45 min, etapa alcalina)
	Diámetro (mm)	Altura (mm)					Maximo 10 %	Mínimo 75 %
A1	8,25±0,04	4,06±0,06	219,9±4,48	15,4±1,67	15,9±1,78	108,85±2,45	2,07±1,49	111,25±9,87
A2	8,26±0,03	3,95±0,07	217,6±5,85	15,2±1,25	12,0±2,37	110,25±1,64	2,33±1,81	116,13±7,87
B1	6,67±0,03	3,95±0,02	139,6±1,92	15,3±1,18	25,5±1,71	102,22±1,58	1,05±0,22	116,14±4,28
B2	6,70±0,02	3,97±0,02	140,8±2,09	15,4±0,89	26,9±2,54	97,91±1,19‡	1,70±0,30¥	115,09±5,44
C1	7,81±0,03	3,99±0,04	205,8±1,94	19,7±0,28	21,8±0,96	98,98±6,28	3,17±1,14	111,73±5,26
C2	7,82±0,02	3,91±0,03‡	199,0±1,86‡	15,5±0,65*	18,2±0,68*	104,99±3,03	3,15±0,98	112,69±2,54
D1	8,16±0,03	3,57±0,07	204,0±5,69	12,7±0,47	19,1±4,09	92,89±5,17	1,43±0,25	104,6±7,26
D2	8,21±0,02	3,70±0,06	212,9±4,26‡	18,8±1,09*	19,6±3,67	110,97±1,62‡	0,87±0,27¥	119,69±4,96¥
E1	8,96±0,02	4,26±0,07	221,1±5,41	10,4±0,70	17,6±1,96	103,73±1,24	2,04±2,13	111,73±6,08
E2	8,91±0,03	3,84±0,07‡	209,7±3,43	11,5±1,41	18,9±2,20	95,29±6,33‡	1,79±0,50	54,94±19,83¥
F1	8,34±0,03	3,60±0,03	220,3±2,52	17,5±1,11	21,5±2,10	102,31±2,26	2,58±0,54	111,78±6,63
F2	8,24±0,03	3,79±0,04‡	216,1±2,33	15,6±0,88	13,4±1,03*	103,96±0,97	2,41±0,47	112,03±6,54
G1	7,11±0,02	3,54±0,05	153,0±2,30	7,30±0,60	18,0±5,19	96,77±8,27	1,31±0,18	40,86±27,19
G2	7,07±0,01	3,52±0,03	148,7±1,80‡	9,0±0,53*	20,2±4,06	112,87±3,24‡	6,19±3,81¥	32,45±17,71
H1	8,22±0,03	4,33±0,07	248,1±3,48	14,0±1,32	15,9±2,71	103,86±0,90	0,82±0,39	97,53±7,76
H2	8,20±0,01	4,17±0,03‡	248,4±2,26	21,9±1,76*	19,7±3,29	103,98±8,21	1,72±0,49	104,28±6,64

Q: porcentaje de disolución del fármaco declarado en la etiqueta. Los valores corresponden al promedio ± desviación estándar.

‡Lotes 1 y 2, estadísticamente diferentes ($p < 0,05$; $n = 10$); *Lotes 1 y 2, estadísticamente diferentes ($p < 0,05$; $n = 6$)

¥Lotes 1 y 2, estadísticamente diferentes ($p < 0,05$; $n = 12$)

Como se muestra en el cuadro 1, la prueba t con un nivel de confianza de 95 % y $n-2$ grados de libertad indicó que, estadísticamente, había proporcionalidad entre la concentración y la reacción analítica para el rango comprendido entre los 27,5 y 82,5 $\mu\text{g/ml}$, tanto para el sistema como para el método. Asimismo, se evidenció que la pendiente era estadísticamente diferente a cero y que el intercepto no lo era. Por otro lado, la prueba F corroboró que, para el modelo lineal propuesto, los errores sistemáticos no afectaban la linealidad.

En cuanto a la precisión de la metodología, se observó que los coeficientes de variación eran inferiores al 2 %, es decir, que los resultados eran confiables en cuanto a la posibilidad de replicarlos. El mismo resultado se observó con los datos obtenidos en días diferentes (precisión intermedia).

Los porcentajes de recuperación para los tres niveles de pH evaluados, fueron: de 99,0 a 101,2 % con pH 1,2; de 98,4 a 100,4 % con pH 4,5, y 99,5 a 101,2 % con pH 6,8. Con la prueba t de Student se encontró que con ninguno de estos valores existía una diferencia significativa entre la recuperación promedio y el 100 %. Por lo tanto, el método tenía la exactitud requerida para el estudio.

Pruebas de control de calidad

Los resultados obtenidos en las pruebas de control de calidad para los dos lotes de los ocho productos evaluados, se presentan en el cuadro 2.

Los productos evaluados eran tabletas circulares, lisas y uniformes, con diámetro promedio de 6,67 a 8,96 mm y altura promedio de 3,53 a 4,33 mm. El peso promedio osciló entre 139,6 y 248,1 mg, lo cual indicaba que el porcentaje de principio activo en la composición estaba entre 20 y 36 % del peso total de las tabletas. Por otro lado, los valores de dureza oscilaron entre 7,3 y 21,9 kgf. En cuanto a los tiempos de desintegración, ninguno de los lotes de los ocho productos se desintegró en el medio ácido, en tanto que, con pH 6,8, todos los lotes lo hicieron en menos de 30 minutos.

Según la cuantificación del contenido, todos los productos se encontraban dentro del rango de 90 a 110 % establecido en la monografía sobre diclofenaco de la USP 39, con excepción del lote 2 de los productos D y G, los cuales se situaron por encima del límite superior, con valores de 110,97 % y 112,87 %, respectivamente. En cuanto a la prueba de disolución en fosfato, la farmacopea establece que, con pH 1,2, no tendría que disolverse más del

Cuadro 3. Porcentaje promedio de disolución de tabletas de diclofenaco sódico de 50 mg con pH 1,2

Tiempo (minutos)	A1 (%) Q	A2 (%) Q	B1 (%) Q	B2 (%) Q	C1 (%) Q	C2 (%) Q	D1 (%) Q	D2 (%) Q
5	0,19 ± 0,19	0,12 ± 0,16	6,56 ± 3,87	4,18 ± 2,13	0,28 ± 0,15	0,71 ± 0,27	5,32 ± 4,67	6,7 ± 5,37
10	0,29 ± 0,16	0,18 ± 0,20	1,54 ± 0,51	1,52 ± 0,57	0,63 ± 0,21	1,01 ± 0,33	0,94 ± 0,40	0,67 ± 0,65
15	0,37 ± 0,37	0,24 ± 0,21	1,00 ± 0,20	1,00 ± 0,63	0,92 ± 0,27	1,26 ± 0,36	0,75 ± 0,22	0,42 ± 0,29
30	0,44 ± 0,44	0,39 ± 0,28	1,25 ± 0,43	1,19 ± 0,50	1,19 ± 0,34	1,48 ± 0,41	0,87 ± 0,13	0,75 ± 0,50
45	0,57 ± 0,57	0,52 ± 0,41	1,15 ± 0,25	1,38 ± 0,68	1,61 ± 0,62	2,04 ± 0,73	1,01 ± 0,27	0,52 ± 0,33
60	1,04 ± 1,04	0,70 ± 0,56	1,33 ± 0,57	1,65 ± 0,66	2,14 ± 1,02	2,07 ± 0,58	1,11 ± 0,21	0,43 ± 0,38
90	1,77 ± 1,77	1,80 ± 1,49	1,24 ± 0,28	1,82 ± 0,27	2,58 ± 1,17	2,51 ± 0,81	1,12 ± 0,20	0,61 ± 0,51
Tiempo (minutos)	E1 (%) Q	E2 (%) Q	F1 (%) Q	F2 (%) Q	G1 (%) Q	G2 (%) Q	H1 (%) Q	H2 (%) Q
5	2,99 ± 0,95	7,11 ± 4,89	0,17 ± 0,15	0,87 ± 0,63	1,34 ± 0,40	1,23 ± 0,51	6,45 ± 5,65	6,94 ± 4,62
10	1,39 ± 0,45	2,03 ± 0,82	0,45 ± 0,26	0,77 ± 0,33	0,64 ± 0,49	1,44 ± 0,55	1,18 ± 0,62	1,66 ± 0,28
15	1,40 ± 0,89	2,13 ± 0,81	0,86 ± 0,37	0,91 ± 0,34	0,92 ± 0,50	1,42 ± 0,93	0,97 ± 0,8	1,14 ± 0,24
30	1,64 ± 0,41	1,65 ± 0,61	1,39 ± 0,59	1,06 ± 0,32	1,52 ± 2,65	1,70 ± 0,80	1,31 ± 1,49	1,71 ± 0,49
45	3,19 ± 6,02	1,66 ± 0,83	1,62 ± 0,47	1,21 ± 0,36	0,87 ± 0,13	1,85 ± 1,20	0,9 ± 0,32	1,67 ± 0,41
60	1,23 ± 0,15	1,37 ± 0,51	1,79 ± 0,51	1,37 ± 0,41	1,16 ± 0,28	1,96 ± 0,97	0,98 ± 0,4	1,71 ± 0,61
90	1,51 ± 0,33	1,81 ± 0,38	2,19 ± 0,54	1,92 ± 0,66	1,28 ± 0,20	1,54 ± 0,24	0,7 ± 0,2	1,61 ± 0,54

Q: porcentaje de disolución del fármaco declarado en la etiqueta. Cada valor corresponde al promedio ± desviación estándar (n=12).

10 % del contenido declarado en 120 minutos y, con pH 6,8, tendría que hacerlo, como mínimo, un 75 % del contenido declarado en 45 minutos. Se encontró que todos los lotes de los ocho productos cumplían con la especificación en medio ácido; sin embargo, con pH 6,8, el lote 2 del producto E, y los lotes 1 y 2 del producto G, presentaron valores inferiores al mínimo exigido a los 45 minutos.

Es importante resaltar que las pruebas de disolución para el control de calidad tienen dos objetivos principales: verificar la reproducibilidad de los lotes según las especificaciones y detectar desviaciones de fabricación (24). Los resultados obtenidos en este ensayo sugieren que los productos en mención pueden presentar diferencias en la formulación o en el proceso de manufactura.

Los perfiles de disolución se desarrollaron según las indicaciones de la Resolución 1124 (4) con valores de pH 1,2, 4,5 y 6,8 durante 90 minutos en cada medio, en el aparato de disolución II a 50 rpm, velocidad de agitación con la que se logran mejores resolución y escrutinio (25) (cuadros 3-5).

Con pH 1,2 y 4,5, se evidenciaron valores de disolución inferiores al 10 %, con excepción del lote 2 del producto E, el cual presentó un porcentaje de disolución de 21,57 % con pH 4,5. Con pH 6,8, los productos A, B, C, F, H, D (lote 2) y E (lote 1),

lograron el 85 % de la disolución del fármaco a los 30 minutos de iniciado el ensayo. En los productos D (lote 1), E (lote 2) y G, no se alcanzó el 85 % de la disolución a los 30 minutos del ensayo. En el lote 2 de la marca E, es evidente que no se alcanzó el porcentaje de liberación porque, con pH 4,5, más de 27 % ya había sido liberado.

Para comparar los perfiles de disolución, se emplearon modelos matemáticos independientes, entre ellos, los factores de diferencia f_1 y de similitud f_2 (17), el área bajo la curva (ABC), la eficiencia de la disolución y el tiempo medio de disolución (cuadro 6). Los perfiles de disolución de todas las marcas se compararon con el del producto innovador (F) con pH 6,8, valor con el que se libera el fármaco. Para que dos perfiles de disolución se consideren similares, el factor f_1 debe estar entre 0 y 15, y el factor f_2 , entre 50 y 100 (diferencia menor de 10 %) (26,27). De los productos evaluados, solo el B presentó un valor f_1 entre 0 y 15, y un f_2 superior a 50.

Al comparar los valores de la eficiencia de disolución, se evidenció que los productos A, B, C, E y H presentaron valores iguales o superiores al 80 %.

Los valores de tiempo medio de disolución (TMD) oscilaron entre 10,42 y 30,85 minutos, a partir de los cuales se puede determinar el tiempo promedio

Cuadro 4. Porcentaje promedio de disolución de las tabletas de diclofenaco sódico de 50 mg con pH 4,5

Tiempo (minutos)	A1 (%) Q	A2 (%) Q	B1 (%) Q	B2 (%) Q	C1 (%) Q	C2 (%) Q	D1 (%) Q	D2 (%) Q
5	0,08 ± 0,06	0,12 ± 0,16	0,56 ± 0,26	0,63 ± 0,45	0,08 ± 0,07	0,11 ± 0,10	0,82 ± 0,61	0,34 ± 0,17
10	0,14 ± 0,07	0,25 ± 0,19	0,59 ± 0,23	0,56 ± 0,84	0,30 ± 0,20	0,39 ± ,20	0,74 ± 0,40	0,36 ± 0,22
15	0,19 ± 0,07	0,37 ± 0,22	0,66 ± 0,28	0,45 ± 0,27	0,55 ± 0,26	0,67 ± 0,16	0,59 ± 0,27	0,48 ± 0,33
30	0,32 ± 0,12	0,47 ± 0,25	0,74 ± 0,22	0,76 ± 0,22	0,82 ± 0,29	0,95 ± 0,16	0,74 ± 0,31	0,48 ± 0,19
45	0,42 ± 0,15	0,85 ± 0,45	0,71 ± 0,21	1,00 ± 0,33	1,04 ± 0,29	1,25 ± 0,11	0,96 ± 0,40	0,43 ± 0,31
60	0,60 ± 0,27	1,31 ± 0,59	0,70 ± 0,14	0,94 ± 0,36	1,17 ± 0,28	1,42 ± 0,14	0,94 ± 0,46	0,63 ± 0,61
90	0,95 ± 0,52	2,08 ± 0,32	1,60 ± 2,97	1,02 ± 0,49	1,54 ± 0,29	1,61 ± 0,16	1,24 ± 0,21	0,70 ± 0,14
Tiempo (minutos)	E1 (%) Q	E2 (%) Q	F1 (%) Q	F2 (%) Q	G1 (%) Q	G2 (%) Q	H1 (%) Q	H2 (%) Q
5	0,82 ± 0,36	10,20 ± 5,21	0,24 ± 0,18	0,27 ± 0,09	0,63 ± ,57	1,63 ± 1,71	0,19 ± 0,22	0,62 ± 1,65
10	0,63 ± 0,46	19,57 ± 11,2	0,39 ± 0,21	0,39 ± 0,18	0,66 ± ,56	1,19 ± 0,76	0,29 ± 0,19	1,06 ± 1,61
15	1,16 ± 1,08	19,57 ± 12,5	0,61 ± 0,19	0,55 ± 0,15	0,84 ± 0,52	2,25 ± ,26	0,27 ± 0,28	0,40 ± 0,36
30	1,53 ± 1,52	19,51 ± 10,0	0,83 ± 0,14	0,82 ± 0,29	0,72 ± 0,39	1,80 ± 1,48	0,64 ± 0,80	0,85 ± 1,33
45	0,77 ± 0,39	18,68 ± 8,02	0,97 ± 0,14	1,05 ± 0,17	0,74 ± 0,65	1,99 ± ,24	0,32 ± 0,17	0,50 ± 0,26
60	1,21 ± 0,59	17,67 ± 5,96	1,16 ± 0,17	1,27 ± 0,32	1,01 ± 0,90	2,90 ± ,92	0,43 ± 0,35	0,30 ± 0,35
90	1,95 ± 1,37	21,57 ± 6,72	1,31 ± 0,21	1,42 ± 0,25	0,95 ± ,86	1,74 ± 0,98	0,49 ± 0,28	0,14 ± 0,19

Q: porcentaje de disolución del fármaco declarado en la etiqueta.
Cada valor corresponde al promedio ± desviación estándar (n=12).

Cuadro 5. Porcentaje promedio de disolución de tabletas de diclofenaco sódico de 50 mg con pH de 6,8

Tiempo (minutos)	A1 (%) Q	A2 (%) Q	B1 (%) Q	B2 (%) Q	C1 (%) Q	C2 (%) Q	D1 (%) Q	D2 (%) Q
5	76,73 ± 18,48	70,49 ± 23,78	4,63 ± 6,11	0,93 ± 0,79	6,93 ± 5,57	5,52 ± 2,42	3,64 ± 5,85	8,79 ± 24,85
10	99,40 ± 10,85	94,10 ± 15,01	36,55 ± 8,47	12,82 ± 1,218	42,55 ± 9,69	43,99 ± 5,45	2,51 ± 2,06	17,86 ± 29,00
15	104,00 ± 10,60	106,54 ± 12,18	69,40 ± 12,56	43,23 ± 22,96	87,43 ± 7,38	89,09 ± 7,57	2,78 ± 2,63	39,78 ± 4,72
30	108,72 ± 10,44	114,03 ± 9,09	108,11 ± 6,64	99,90 ± 14,24	107,18 ± 5,88	105,22 ± 3,71	46,91 ± 14,68	109,05 ± 9,73
45	111,25 ± 9,87	116,13 ± 7,87	116,14 ± 4,28	115,09 ± 5,44	111,73 ± 5,26	112,69 ± 2,54	104,60 ± 7,26	119,69 ± 4,96
60	112,55 ± 9,38	117,61 ± 7,33	114,67 ± 4,16	116,85 ± 4,81	115,96 ± 4,00	116,55 ± 2,25	107,22 ± 11,92	120,99 ± 5,84
90	113,89 ± 8,91	118,79 ± 7,75	114,84 ± 4,38	116,86 ± 4,39	119,39 ± 3,34	120,36 ± 1,78	105,64 ± 2,87	120,09 ± 5,19
Tiempo (minutos)	E1 (%) Q	E2 (%) Q	F1 (%) Q	F2 (%) Q	G1 (%) Q	G2 (%) Q	H1 (%) Q	H2 (%) Q
5	31,73 ± 33,39	49,88 ± 14,16	3,39 ± 1,25	4,50 ± 1,65	5,41 ± 3,27	3,84 ± 4,34	55,04 ± 14,09	63,76 ± 20,15
10	50,17 ± 38,20	54,19 ± 15,77	21,23 ± 9,16	15,70 ± 7,60	8,03 ± 7,77	8,48 ± 9,03	81,75 ± 6,76	88,73 ± 12,34
15	67,49 ± 38,51	59,33 ± 17,21	49,60 ± 18,02	42,70 ± 11,14	15,4 ± 18,51	14,6 ± 14,31	88,49 ± 5,97	96,99 ± 10,04
30	104,07 ± 9,59	55,14 ± 19,53	92,73 ± 24,73	95,93 ± 9,94	28,56 ± 24,01	24,56 ± 17,09	95,19 ± 8,07	101,85 ± 8,42
45	111,73 ± 6,08	54,94 ± 19,83	111,78 ± 6,63	112,03 ± 6,54	40,86 ± 27,19	32,45 ± 17,71	97,53 ± 7,76	104,28 ± 6,64
60	114,71 ± 6,41	55,16 ± 19,93	116,68 ± 4,21	117,48 ± 1,96	75,62 ± 23,67	41,23 ± 17,64	98,46 ± 8,65	105,28 ± 8,04
90	116,85 ± 5,59	59,27 ± 18,88	119,39 ± 3,78	120,43 ± 1,75	47,38 ± 28,23	47,97 ± 14,47	98,77 ± 8,33	106,84 ± 6,72

Q: porcentaje de disolución del fármaco declarado en la etiqueta.
Cada valor corresponde al promedio ± desviación estándar (n=12).
Las celdas sombreadas indican el momento en que se alcanzó el valor de disolución de Q=85 %.

Cuadro 6. Valores de f_1 , f_2 , área bajo la curva (ABC), eficiencia de la disolución (ED) y tiempo medio de disolución (TMD) de los productos A a H. Cada valor corresponde al promedio de 24 unidades. F corresponde al producto de referencia (innovador).

Producto	f_1	f_2	ABC	ED	TMD
A	45,23	16,88	9 614,83	91,82	10,42
B	7,09	60,12	8 337,25	80,00	23,11
C	16,07	36,00	8 820,25	81,75	20,47
D	12,12	45,86	7 407,00	72,92	30,85
E	38,12	26,89	6 775,04	85,48	17,23
F	-	-	8 100,08	75,06	28,20
G	61,73	13,60	3 192,38	74,40	27,28
H	42,27	20,73	8 476,08	91,61	10,61

requerido para la disolución del fármaco y el efecto de retardo en las presentaciones farmacéuticas con revestimiento entérico (28). Ello permite inferir que algunas marcas pueden emplear uno o varios excipientes que retardan la liberación del fármaco. Este indicador fue muy similar en las marcas F y G.

Discusión

El diclofenaco pertenece a la clase II del SCB (13) (baja solubilidad, alta permeabilidad), es decir que si la disolución es eficiente, la absorción no limita su biodisponibilidad. La normatividad establece que, si el fármaco libera el 85 % o más en 15 minutos (productos de liberación muy rápida), la comparación f_2 es innecesaria; sin embargo, se debe contemplar el riesgo de una decisión de intercambiabilidad incorrecta cuando el producto multifuente evaluado es suprabiodisponible. En el cuadro 5 se observa que, con pH 6,8, los productos A, C y H presentaron porcentajes de disolución superiores al 85 % a los 15 minutos (25,29), lo cual sería un criterio para considerar la intercambiabilidad. No obstante, en este caso, dichos productos no deben considerarse equivalentes biofarmacéuticos del producto de referencia, dado que este alcanzó el 85 % a los 30 minutos. Al disolverse de esta forma, las marcas A, C y H tienen una liberación rápida, y son equivalentes e intercambiables entre sí, pero no con el producto F. La conclusión, entonces, es que los productos mencionados son supradisponibles y que la única marca intercambiable con la de referencia sería la B.

En ciertos casos, la condición de supradisponibilidad puede asociarse con la toxicidad dada la llegada masiva del fármaco a la biofase. Esto es poco

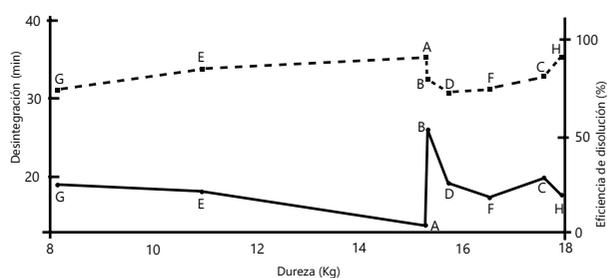


Figura 1. Descripción esquemática de la dureza (eje X), la desintegración (línea sólida, eje Y izquierda) y la eficiencia de la disolución (línea punteada, eje Y derecha) de las tabletas de diclofenaco de 50 mg

probable en el caso del diclofenaco: primero, porque su biodisponibilidad es de alrededor del 60 % por la extensión del primer paso; segundo, porque tiene un tiempo de vida media corto, de cerca de una hora (29), y tercero, porque se administra cada 12 horas. Además, su farmacocinética es lineal (13), y en el mercado se ofrecen tabletas de 75 mg. Los resultados sugieren que, si los ensayos de los perfiles de disolución se hubiesen desarrollado a 75 rpm, todas las marcas, con la posible excepción de la G, serían equivalentes biofarmacéuticos. Debe hacerse énfasis en que se trata de equivalencia biofarmacéutica (*in vitro*) y no de bioequivalencia, pues siendo el diclofenaco de clase II según el SCB, se requieren estudios *in vivo* para demostrar esta última (30).

Por otra parte, se quiso establecer si había alguna correlación entre dureza, desintegración y eficiencia de la disolución en este fármaco. La teoría básica enseña que, cuanto mayores sean los valores de dureza, mayor es el tiempo de desintegración y menores los porcentajes de disolución (24). La figura 1 muestra esquemáticamente la relación entre estas variables. Si se cumple lo anterior, se esperaría un incremento en los tiempos de desintegración a medida que aumenta la dureza de las tabletas, y una disminución de la eficiencia de disolución, cosa que no ocurrió.

Por ejemplo, la marca A tuvo una de las durezas más altas, pero el más bajo tiempo de desintegración, y la mayor eficiencia de disolución, en tanto que la marca B, cuya dureza es igual a la de la marca A, registró el mayor tiempo de desintegración, pero una eficacia de disolución comparable con la del producto de referencia.

En investigaciones previas se había llegado a la misma conclusión (18,19).

El presente estudio permitió validar la metodología analítica para la cuantificación del principio activo del diclofenaco sódico, empleando espectrofotometría UV en pruebas de disolución *in vitro*, y comprobar el cumplimiento de los parámetros de especificidad, linealidad, precisión, exactitud y límite de cuantificación en tres medios de disolución con pH 1,2, 4,5 y 6,8. Las pruebas de control de calidad del producto de referencia, así como de los productos multifuente, permitieron establecer que los productos D y E no cumplieron cabalmente con las pruebas de valoración del principio activo y del porcentaje de disolución especificadas en la farmacopea vigente, y que el producto G fue el único que no cumplió con ninguna de las pruebas mencionadas.

La comparación de los perfiles de disolución empleando el modelo independiente, permitió demostrar la intercambiabilidad *in vitro* del producto B y del producto de referencia F. Las marcas A, C y H fueron supradisponibles comparadas con la F, pero esta condición no supone que el fármaco represente un peligro. Además, dadas las propiedades farmacocinéticas del diclofenaco, estas marcas también podrían ser intercambiables con la F.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, por el apoyo recibido para la culminación de la presente investigación, tesis de maestría de Diana Alexandra Pérez Beltrán, quien nos dejó prematuramente.

Conflicto de intereses

Los autores manifestamos no tener ningún conflicto de intereses con respecto al desarrollo del estudio ni a la publicación de sus resultados.

Financiación

Los recursos empleados en el presente trabajo provinieron de los recursos propios de los grupos de investigación participantes.

Referencias

1. **Oser B, Melnick D, Hochberg M.** Physiological availability of the vitamins. Study of methods for determining availability of vitamins in pharmaceutical products. *Ind Eng Chem Anal Ed.* 1945;17:405-11. <https://doi.org/10.1021/i560143a001>
2. **Melnick D, Oser BL.** Physiological availability of the vitamins. *Vitamins & Hormones.* 1947;5:39-92. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)60806-7](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)60806-7)
3. **Wagner JG.** History of pharmacokinetics. *Pharmacol Ther.* 1981;12:537-62. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(81\)90097-8](https://doi.org/10.1016/0163-7258(81)90097-8)
4. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Resolución 1124, anexo técnico 1. Guía de biodisponibilidad y bioequivalencia - 2016. Fecha de consulta: 21 de julio de 2017. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/images/bioequivalencia/Resoluci%C3%B3n%201124%20de%202016.pdf>
5. **Organización Panamericana de la Salud.** Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y El Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a los medicamentos - 2011. Fecha de consulta: 9 de abril de 2018. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19196es/s19196es.pdf>
6. **Lawrence XY, Li BV.** FDA Bioequivalence Standards. 1ª ed. New York: Springer; 2014. p. 465.
7. **Food and Drugs Administration.** Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products—general considerations. FDA – 2003. Fecha de consulta: 21 de julio de 2017. Disponible en: https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3995B1_07_GFI-BioAvail-BioEquiv.pdf
8. **Pérez M, Orobio Y, Baena Y.** Estudio comparativo de la liberación *in vitro* de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata, comercializados en Colombia. *Rev Colomb Cienc Quím Farm.* 2013;42:169-89.
9. **Asociación Nacional de Empresarios de Colombia – ANDI.** Cifras de la industria farmacéutica -2016. Fecha de consulta: 22 de mayo de 2016. Disponible en: http://www.andi.com.co/pages/proyectos_paginas/proyectos_detail.aspx?pro_id=62&Id=12&clase=8&Tipo=2
10. **Oficina Económica y Comercial de la Embajada de España en Bogotá, Bairexport.** El sector de productos farmacéuticos para uso humano en Colombia - 2005. Fecha de consulta: 20 de mayo de 2016. Disponible en: http://www.icex.es/icex/cda/controller/page ICEX/0,6558,5518394_5518983_5547593_577641_0_-1,00.html
11. **Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA.** Normas farmacológicas - 2017. Fecha de consulta: 21 de julio de 2017. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/documentos-tecnicos/P-Normas-farmacologicas-2017.pdf>
12. **Solano M, Garavito G.** Condición de venta de analgésicos antiinflamatorios no esteroides, legalmente autorizados para su comercialización en Colombia. Estrategias de uso racional. *Rev Colomb Cienc Quím Farm.* 2013;42:145-68.
13. **Chuasuan B, Binjesoh V, Polli J, Zhang H, Amidon G, Junginger H, et al.** Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Diclofenac sodium and diclofenac potassium. *J Pharm Sci.* 2009;98:1206-19. <https://doi.org/10.1002/jps.21525>
14. **United States Pharmacopeial Convention.** Farmacopea de los Estados Unidos de América : USP 39 : Formulario

- nacional : NF 34. Formulario Nacional, USP, USP 39 – NF 34. Rockville, Md. : United States Pharmacopeial Convention, 2016.
15. **International Committee for Harmonization, ICH.** Guidance for Industry: Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology - 1996. Fecha de consulta: 21 de julio de 2017. Disponible en: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/validation-of-analytical-procedures-text-and-methodology.html>
 16. **O'Hara T, Dunne A, Butler J, Devane J.** A review of methods used to compare dissolution profile data. *Pharm Sci Technol Today.* 1998;1:214-23. [https://doi.org/10.1016/S1461-5347\(98\)00053-4](https://doi.org/10.1016/S1461-5347(98)00053-4)
 17. **Shah VP, Tsong Y, Sathe P, Liu J-P.** *In vitro* dissolution profile comparison—statistics and analysis of the similarity factor, f2. *Pharm Res.* 1998;15:889-96. <https://doi.org/10.1023/A:1011976615750>
 18. **Matiz GE, Rodríguez E.** Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentes de tabletas de captopril y losartán del mercado colombiano. *Rev Colomb Ciencias Quim Farm.* 2014;43:217-33. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa>
 19. **Franco LA, Matiz GE, Pájaro I.** Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de ciprofloxacino disponibles en el mercado colombiano. *Rev Salud Pública (Bogotá).* 2012;14:695-709.
 20. **Khan K.** The concept of dissolution efficiency. *J Pharm Pharmacol.* 1975;27:48-9. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1975.tb09378.x>
 21. **Serra C, Storpirtis S.** Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED por cento). *Rev Bras Ciênc Farm.* 2007;43:79-88. <https://doi.org/10.1590/S1516-933220070010100010>
 22. **Villaroel A, Clement Y, Sealy P, Löbenberg R, Montane L, Maharaj R, et al.** Comparing the dissolution profiles of seven metformin formulations in simulated intestinal fluid. *Dissolution Technologies.* 2015;22:17-22. <https://doi.org/10.14227/DT220115P17>
 23. **Podczeczek F.** Comparison of *in vitro* dissolution profiles by calculating mean dissolution time (MDT) or mean residence time (MRT). *Int J Pharm.* 1993;97:93-100. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(93\)90129-4](https://doi.org/10.1016/0378-5173(93)90129-4)
 24. **Azarmi S, Roa W, Löbenberg R.** Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *Int J Pharm.* 2007;328:12-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.10.001>
 25. **Food and Drugs Administration.** Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system: Guidance for industry. Fecha de consulta: 21 de julio de 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>
 26. **Frutos G, Ocaña J.** Técnicas de remuestreo en la comparación de curvas de disolución de fármacos. *An Real Acad Farm.* 2011;77:1-19.
 26. **Stevens R, Gray V, Dorantes A, Gold L, Pham L.** Scientific and regulatory standards for assessing product performance using the similarity factor, f2. *AAPS J.* 2015;17:301-6. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9723-y>
 27. **Wadher KJ, Kakde RB, Umekar MJ.** Development of a sustained-release tablet of metformin hydrochloride containing hydrophilic eudragit and ethyl cellulose polymer. *International Journal of Comprehensive Pharmacy.* 2011;2:1-6.
 28. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Lineamientos para la implementación de la política de seguridad del paciente en la República de Colombia - 2008. Fecha de consulta: 21 de julio de 2017. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/LINEAMIENTOS_IMPLEMENTACION_POLITICA_SEGURIDAD_DEL_PACIENTE.pdf
 29. **Hinz B, Chevts J, Renner B, Wuttke H, Rau T, Schmidt A, et al.** Bioavailability of diclofenac potassium at low doses. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:80-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02226.x>
 30. **World Health Organization Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.** Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability.. WHO Technical Report Series, No. 992, Annex 7. Fecha de consulta: 9 de abril de 2018. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex7-TRS992.pdf