

## La importancia de la micronización. Diferencias en la eficacia entre el producto original (Daflon®) y los productos similares en el mercado<sup>1</sup>

Artículo N°2

Los bioflavonoides se asocian con múltiples acciones farmacológicas y representan uno de los métodos conservadores de terapia para la EVC; por ejemplo, la fracción flavonoide de diosmina y hesperidina ejerce fuertes efectos flebotónicos y antiinflamatorios, entre otras acciones. Sin embargo, la diosmina es poco soluble en agua, motivo por el cual esta fracción se absorbe poco en el tracto gastrointestinal. En consecuencia, y con la finalidad de aumentar la biodisponibilidad y la eficiencia de la diosmina, este factor

es ampliamente micronizado mediante flujo de aire a velocidad supersónica, con lo cual se generan colisiones repetitivas entre las partículas; el resultado final es la formación de partículas de menos de 2 µm en promedio.<sup>1</sup>

La eficacia de la fracción flavonoide purificada micronizada (FFPM), con 90% de diosmina y 10% de hesperidina, se demostró en estudios clínicos y preclínicos. Por ejemplo, en un ensayo, la administración de 500 mg de la FFPM dos veces por día durante dos meses mejoró los síntomas clínicos y redujo los índices de reflujo venoso, en comparación con la administración de 300 mg de diosmina no micronizada, administrada tres veces por día. Por ende, la micronización es fundamental para lograr la absorción de los principios activos. El objetivo del estudio de Zupanets y col. fue comparar el grado de micronización de la fracción bioflavonoide (90% de diosmina y 10% de hesperidina) del producto original Detralex/Daflon® (FFPM) con el de otros fár-

macos de diversas industrias farmacéuticas de Ucrania.<sup>1</sup>

El tamaño de los gránulos de la FFPM en los fármacos en estudio fue de 1 a 50 µ, mientras que en el producto Detralex/Daflon®, la mayoría de los gránulos tuvo entre 1 y 5 µm (93% del total de los gránulos), en tanto que en los preparados D y N el tamaño de los gránulos estuvo mayormente entre 5 y 10 µm (43% y 69%, respectivamente). El análisis de la matriz de Detralex/Daflon® mostró que esta estuvo formada por la FFPM, con un tamaño predominante inferior a los 5 µm; en cambio, el diámetro de la mayoría de los gránulos del sustrato de los micropreparados fue de 2 µm. El porcentaje de gránulos de 1 a 5 µm en el preparado de referencia y en los productos D y N fue del 92.8%, 12.9% y 10%, respectivamente. En el mismo orden, el porcentaje de gránulos de 5 a 10 µm fue del 7.2%, 42.5% y 68.5%, en tanto que el porcentaje de partículas de más de 50 µm fue del 0%, 1.2%

LA MICRONIZACIÓN INCREMENTA EL ÍNDICE DE DISOLUCIÓN DE LA DIOSMINA Y MEJORA SU METABOLISMO, CON LO CUAL MEJORA LA ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA.

EL MAYOR GRADO DE MICRONIZACIÓN DE LA FFPM CORRESPONDIÓ AL PREPARADO DETRALEX/DAFLON®, EN EL CUAL LA MAYORÍA DE LAS PARTÍCULAS FUE DE 2 µM, UN FACTOR DECISIVO EN TÉRMINOS DE SU EFICACIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD VENOSA Y HEMORROIDAL.

y 3.3%, en igual orden. Los resultados del estudio ponen de manifiesto importantes diferencias en el tamaño de las partículas de la matriz de los preparados D y N de la industria farmacéutica ucraniana, respecto del Detralex/Daflon® de Laboratorios Servier, Francia. Los hallazgos revelan diferencias en la calidad del proceso de micronización entre los distintos productos, un fenómeno de máxima relevancia farmacológica, ya que el área de superficie de los gránulos o la fracción de la matriz, luego de la disolución, son determinantes importantes de la solubilidad y la absorción digestiva del producto y, en defi-

nitiva, de la concentración plasmática máxima. En conclusión, el mayor grado de micronización de la FFPM correspondió al preparado Detralex/Daflon®, en el cual la mayoría de las partículas fue de 2 µm, un factor decisivo en términos de su eficacia para el tratamiento de la enfermedad venosa y hemorroidal. Los preparados D y N no pueden considerarse equivalentes en eficacia al producto original Detralex/Daflon®. ■

#### Referencias bibliográficas

1. Zupanets I, Shebeko S, Zimin S. Comparative study of the original technology of micronization of the purified flavonoid fraction of "Detralex®" and the technology of micronization of drugs D and N of the Ukrainian manufacturers. *Asian J Pharm Clin Res*, Vol 11, Issue 10, 2018.

**daflon® 1000**mg  
fracción flavonoide  
purificada micronizada

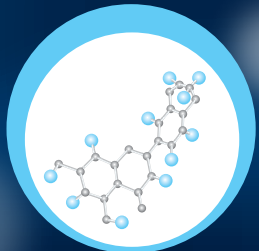
# daflon® 1000 mg

fracción flavonoide  
purificada micronizada

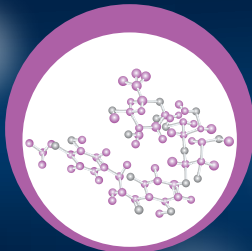


**Poder y rapidez de acción**

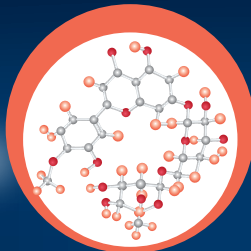
Su **exclusiva composición de 5 flavonoides** y su **única micronización<sup>1</sup>** le permiten actuar desde la **primera hora<sup>2,3</sup>** brindando una potente eficacia.



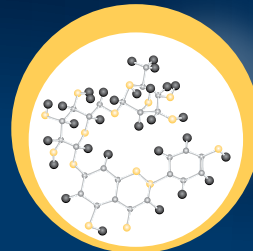
Diosmetina



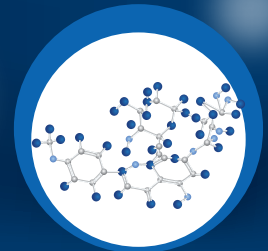
Hesperidina



Diosmina



Linarina

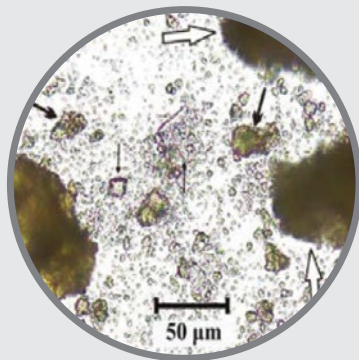
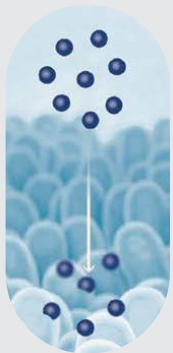


Isorhoifolina

La micronización Servier permite la **máxima absorción +58%**

Cualquier producto que no pueda asegurar la micronización de **daflon® 1000** tampoco podrá extrapolar su grado de eficacia.<sup>4,5</sup>

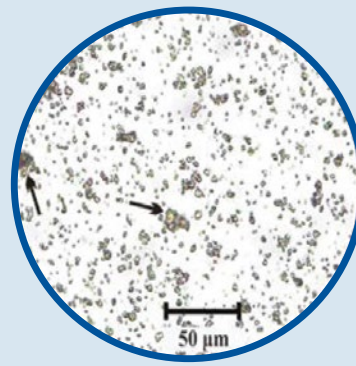
## Productos similares\*



Presencia total de gránulos:

10-20 micras (flecha angosta negra) - 20-30 micras (flecha ancha negra)  
más de 50 micras (flechas huecas) - X400

## daflon®



2 µm

Mayor número de gránulos con un tamaño no mayor a 5 micras.  
Ausencia de gránulos con tamaño mayor a 10 micras. - X400

\*Estudio realizado por el Dpto. de Farmacología Clínica y Farmacia Clínica, Universidad Nacional de Farmacia, Jarkov, Ucrania comparando dos productos similares a Daflon en dicho país.

### DAFLON 1000 mg comprimidos recubiertos y DAFLON 1000 mg Suspensión Oral

**Composición Daflon 1000 mg comprimidos recubiertos:** Cada comprimido recubierto de Daflon 1000 mg contiene: Fracción flavonoide purificada y micronizada: 1000 mg (Correspondiendo a: Diosmina 90 %: 900 mg y Flavonoides expresados en hesperidina 10%: 100 mg). **Excipientes:** Carboximetilalmidón sódico, celulosa microcristalina, gelatina, estearato de magnesio, talco. **Recubrimiento:** dióxido de titanio (E 171), glicerol, laurilsulfato de sodio, macrogol 6000, hipromelosa, óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro rojo (E 172), estearato de magnesio. **Composición DAFLON 1000 mg Suspensión Oral:** Cada sachet de 10 ml de Daflon 1000 mg contiene: Fracción flavonoide purificada micronizada: 1000 mg (Correspondiendo a: Diosmina 90%: 900 mg y Flavonoides expresados en Hesperidina 10%: 100 mg). **Excipientes:** Malitol en polvo, goma xantán, benzoato de sodio, aromatizante de naranja, ácido cítrico, agua purificada. **Acción terapéutica:** Vasculoprotector. **Indicaciones:** Tratamiento de las manifestaciones de la insuficiencia venosa crónica de los miembros inferiores, funcional y orgánica. Sensación de pesadez, dolor, calambres nocturnos. Tratamiento de los signos funcionales relacionados con la crisis hemorroidal. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones de empleo:** La administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado. **Embarazo:** No hay datos o estos son limitados relativos al uso de fracción flavonoide purificada micronizada en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Daflon durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si el principio activo/los metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Reacciones adversas:** **Trastornos del sistema nervioso:** Raras: mareos, dolor de cabeza, malestar. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: colitis. Frecuencia no conocida: dolor abdominal. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Raras: erupción cutánea, prurito, urticaria. Frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados. Excepcionalmente, edema de Quincke. **Posología y forma de administración:** Posología usual: un comprimido recubierto/ sachet por día preferiblemente por la mañana. Crisis hemorroidal: 3 comprimidos recubiertos/ sachets al día durante los primeros cuatro días y después 2 comprimidos recubiertos/sachets al día durante tres días. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales. MAMS Cert Nº 40.987. Daflon 1000 comprimidos: Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie, Gidy, Francia. Daflon 100 mg suspensión oral: Elaborado en 1-3 allée de la Neste - COLOMIERS Francia. Importado por: SERVIER ARGENTINA S.A. Av. Castañares 3222 (C1406HS) C.A.B.A. - Tel.: 0800-777-SERVIER (7378437) Directora Técnica: Nayla D. Sabbatella - Farmacéutica. Versión: Enero/2020

### Referencias:

1. Nicolaidis, A., et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. *Int. Angiol.* 2018 Jun;37(3):181-254. 2. Barbe, R., & Amiel, A., (1992). Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg. *Phlebology*, 7(suppl 2), 41-44. 3. Garner RC et al. *J Pharm Sci*, 2002;91:32-40. 4. Lyseng-Williamson, K.A., Perry, C.M. Micronised Purified Flavonoid Fraction. *Drugs* 63, 71-100 (2003). <https://doi.org/10.2165/00003495-200363010-00005>. 5. Zupanets, I., S. Shebeko, and S. Zimin. "Comparative study of the original technology of micronization of the purified flavonoid fraction of "detralex" and the technology of micronization of drugs d and n of the ukrainian manufacturers". *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, Vol. 11, no. 10, Oct. 2018, pp. 504-8, doi:10.22159/ajpcr.2018.v11i10.28140.



SERVIER ARGENTINA S.A.  
Av. Castañares 3222 - C.A.B.A.  
Tel: 0800-777 SERVIER (7378437)  
[www.servier.com.ar](http://www.servier.com.ar)

**Líder indiscutible en flebología**