

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA



ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCION DE
FENILBUTAZONA EN FORMAS FARMACEUTICAS
SOLIDAS ORALES DEL MERCADO NACIONAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A:

ARACELI DEL CARMEN CABRERA HERNANDEZ

1 9 8 2



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE



Presidente.- Prof. ETELVINA MEDRANO DE JARA
Vocal.- Prof. ALFREDO GARZON SERRA
Secretario.- Prof. ARTURO LOPEZ ANAYA
1er. Suplente.- Prof. HECTOR JESUS JARA FARJEAT
2o. Suplente.- Prof. ISAURA LUISA CARRERA GARCIA

F.C.
ESTUDIOS PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Departamento de Química Farmacéutica y Productos Naturales.

División de Estudios de Postgrado y Laboratorio de Control Analítico.

División de Estudios Profesionales. Facultad de Química, U.N.A.M.

Sustentante:


Araceli del Carmen Cabrera Hernández

Asesor del tema:


M. en C. Arturo López Anaya

Al M. en C. Arturo López Anaya

Con gratitud y reconocimiento
a sus valores humanos y profesionales
puestos de manifiesto en la dirección
de este trabajo.

A mis Maestras:

Q.F.B. Ma. Luisa García Padilla
Q.F.B. Isaura L. Carrera García
Q.F.B. Rosa Lorenia Mora
Q.F.B. Consuelo Ayala

Con gratitud y cariño por la va-
liosa orientación brindada en la
realización de este trabajo.

A mis queridos padres

Con todo cariño porque gracias
a ellos he logrado mi realización profesional.

A mis abuelitos:
Ignacio y Paulina

A mi abuelito Cele

A mis Hermanos

A mis Amigas:
Tere, Pati y Martha

INDICE

I.	INTRODUCCION	1
II.	GENERALIDADES	4
III.	PARTE EXPERIMENTAL.....	8
IV.	RESULTADOS	18
V.	ANALISIS DE RESULTADOS ...	34
VI.	CONCLUSIONES	50
VII.	APENDICE	52
VIII.	BIBLIOGRAFIA	58

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.- Curva Patrón de Fenilbutazona.
- Figura 2.- Por ciento Disuelto promedio \pm D.S. (N=6) de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales de Fenilbutazona del Mercado Nacional.
- Figura 3.- Cantidad remanente sin disolver promedio de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales de Fenilbutazona.
- Figura 4.- Correlación Lineal (por mínimos cuadrados) entre el Por ciento Disuelto de Fenilbutazona a los 30 min, y el tiempo de Desintegración (min) de grageas de capa entérica del Mercado Nacional.
- Figura 5.- Correlación Lineal entre la Eficiencia de Disolución (%/min) y el Tiempo de Desintegración (min) en grageas de capa entérica de Fenilbutazona del Mercado Nacional.
- Figura 6.- Correlación Lineal entre la Constante de Disolución (min^{-1}) y el Tiempo de Desintegración (min) en grageas de capa entérica de Fenilbutazona del Mercado Nacional.
- Figura 7.- Correlación Lineal entre el Por Ciento Disuelto a los 120 min. y el Tiempo de Desintegración (min) en grageas de capa entérica de Fenilbutazona del Mercado Nacional.

LISTA DE TABLAS

- I.- Medicamentos estudiados de Fenilbutazona del Mercado Nacional.
- II.- Peso promedio de los medicamentos estudiados de Fenilbutazona.
- III.- Variación de peso de los medicamentos E, F y G en mg. y %.
- IV.- Tiempo de Desintegración de los medicamentos estudiados de Fenilbutazona.
- V.- Contenido de Fenilbutazona en Medicamentos del Mercado Nacional
Método B.P.
- VI.- Contenido de Fenilbutazona en Medicamentos del Mercado Nacional
Método. U.S.P. XX.
- VII.- Contenido de Fenilbutazona en Medicamentos del Mercado Nacional
Método. Cromatografía de Gases.
- VIII.- Uniformidad de Contenido en Medicamentos de 200 mg. de Fenilbutazona. Método U.S.P. XX.
- IX.- Uniformidad de Contenido en Medicamentos de 100 mg. de Fenilbutazona. Método U.S.P. XX.
- X.- Uniformidad de Contenido en Medicamentos de 50 mg. de Fenilbutazona. Método U.S.P. XX.
- XI.- Absorbancia de 4 Curvas Patrón de Fenilbutazona.
- XII.- Por Ciento Disuelto Promedio (N=6) en Productos que contienen -
200 mg. de Fenilbutazona.
- XIII.- Por Ciento Disuelto Promedio (N=6) en Productos que contienen -
100 mg. de Fenilbutazona.
- XIV.- Por Ciento Disuelto Promedio (N=6) en Productos que contienen -
50 mg. de Fenilbutazona.

- XV.- Análisis estadístico del Tiempo de Desintegración entre productos de Fenilbutazona considerados farmacéuticamente equivalentes del mismo fabricante.
- XVI.- Análisis estadístico del Tiempo de Desintegración entre Grageas de Fenilbutazona consideradas farmacéuticamente equivalentes de diferente fabricante.
- XVII.- Contenido de Fenilbutazona del Producto "B" por los Métodos - Analíticos oficiales.
- XVIII.- Uniformidad de Contenido en Productos de Fenilbutazona Método U.S.P. XX
- XIX.- Correlaciones entre parámetros de Disolución y Tiempo de Desintegración en Grageas de capa entérica de Fenilbutazona.
- XX.- Resultado de las Pruebas Oficiales realizadas en Productos de Fenilbutazona.

APENDICES

- I.- Cantidad disuelta en miligramos de cada forma farmacéutica sólida.
- II.- Cantidad remanente sin disolver promedio de formas farmacéuticas sólidas orales de fenilbutazona.

I. INTRODUCCION

Actualmente muchos fármacos se presentan en formas farmacéuticas sólidas orales debido a la facilidad de dosificación y administración al paciente, por lo tanto es necesario realizar en éstas, las pruebas físicas, fisicoquímicas y químicas que garanticen su calidad y eficacia terapéutica. Entre las pruebas más importantes se encuentran: - Determinación de contenido, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración, y prueba de disolución. Esta última prueba es de gran importancia debido a que es uno de los parámetros "in vitro" que permite predecir la biodisponibilidad del fármaco cuando se correlaciona con estudios "in vivo".

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los E.U.A. (F.D.A.) impone una serie de requisitos denominados "Requerimientos de Bioequivalencia" que deben cumplir algunos medicamentos como condición para su venta, dichos requerimientos incluyen pruebas "in vitro" y/o "in vivo". Los requerimientos de bioequivalencia se establecen con base en reportes clínicos de ineficacia terapéutica, a estudios de biodisponibilidad que demostraron problemas de bioequivalencia y en general a fármacos que presentan un índice terapéutico estrecho, también existen evidencias fisicoquímicas que es necesario considerar para el establecimiento de estos requerimientos tal como: baja solubilidad en agua, cuando el tamaño de partícula y área superficial afecta la biodisponibilidad. Cuando menos del 50% del fármaco se disuelve en 30 minutos usando los métodos oficiales. Los requerimientos de bioequivalencia pueden establecerse también para medicamentos que presenten una alta proporción de excipientes con relación al fármaco (5:1) para fármacos que sean biotransformados rápidamente en el intestino, en el hígado o para aquéllos que necesiten un recubrimiento especial por su naturaleza.

Con base en lo expresado anteriormente es necesario realizar estudios "in vitro" y/o "in vivo" en la Fenilbutazona, debido a que es un fármaco que presenta baja solubilidad en agua, toxicidad y al hecho -

de existir en la literatura datos sobre algunos casos de ineficacia terapéutica y problemas de bioinequivalencia.

Desde 1953 se tiene información sobre problemas de biodisponibilidad ya que en algunos casos se observó que las tabletas de fenilbutazona permanecían intactas después de su administración (1). El primer estudio definitivo sobre bioinequivalencia fué publicado en 1967, en donde se evaluaron 23 medicamentos "Farmacéuticamente Equivalentes" entendiéndose por esto, aquellos medicamentos que contienen el mismo principio activo en idéntica cantidad y en la misma forma farmacéutica, pero no necesariamente contienen los mismos excipientes y satisfacen los mismos requerimientos oficiales de identidad, contenido, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración y/o prueba de disolución. Los resultados de las determinaciones demostraron que aproximadamente el 22% de estos medicamentos no cumplían con los requerimientos mínimos establecidos para pruebas "in vitro" por la Canadian Food Directorate. Los niveles plasmáticos de 3 de estos medicamentos observados "in vivo" se compararon con las de uno farmacéuticamente aceptable, observándose que los primeros no producían niveles sanguíneos cuantificables de fenilbutazona hasta las 6 u 8 horas después de su administración. (2)

En otro estudio se evaluó la biodisponibilidad de 9 diferentes medicamentos en forma de tabletas en 10 voluntarios; el por ciento de absorción observado y comparado con el obtenido por una solución oral varió desde 56.8% hasta 100.6% (3,4)

Al realizar otra investigación sobre fenilbutazona, Burns y colaboradores encontraron que de los productos estudiados, cinco no alcanzaban los niveles sanguíneos hasta las 4 u 8 horas después de su administración (5). Recientemente en la India (17) se probó la bioequivalencia de Fenilbutazona en cinco marcas comerciales de grageas, encontrándose problemas de biodisponibilidad.

Debido a los problemas que se han mencionado sobre la fenilbutazona y considerando que es uno de los antiinflamatorios más potentes y su administración al paciente se realiza en tratamientos prolongados es importante evaluar los medicamentos existentes en el mercado

nacional que la contienen.

El presente trabajo tiene como objetivo determinar la calidad y equivalencia farmacéutica de los medicamentos sólidos orales que contienen fenilbutazona como único principio activo. Se incluye la prueba de disolución por ser una prueba "in vitro" que permite conocer la liberación del principio activo de la forma farmacéutica en que se presenta.

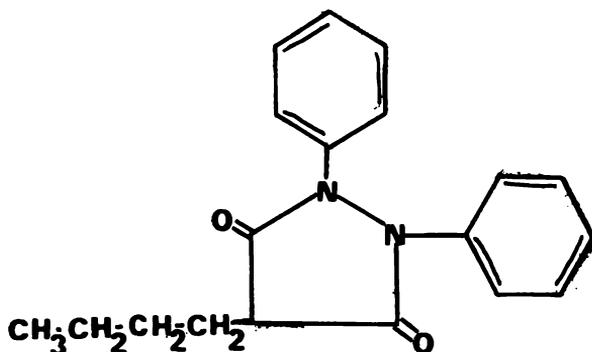
II. GENERALIDADES

2.1 PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS DE LA FENILBUTAZONA.

2.1.1 Nombre Químico: 4-Butil-1,2 difenil-3,5 pirazolidindiona

2.1.2 Fórmula Condensada: $C_{19}H_{20}N_2O_2$

2.1.3 Fórmula desarrollada:



2.1.4 Descripción:

Es un ácido débil cuyo pKa es 4.5. Es un polvo blanco fino, cristalino, inodoro, insaboro a la primera prueba, quedando después un ligero sabor amargo.

Es muy poco soluble en agua, su solubilidad en solución amortiguadora pH=7 es de 188 mg/100 ml. Es soluble en alcohol (1 en 28), en cloroformo (1 en 25), en éter (1 en 15) y en soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos. (6,7)

2.1.5 Punto de fusión: 104- 107°C.

2.1.6 Peso Molecular: 308.38

2.1.7. Obtención:

Se obtiene por medio de la condensación del cloruro de butilmalonilo con hidrazobenceno en solución de éter a 0°C en presencia de piridina. Después de la extracción de la piridina con solución acuosa de HCl; la fenilbutazona se extrae con solución de Na₂CO₃ precipitando por adición de HCl. (8)

2.1.8 Absorción U.V. (9)

- En etanol presenta un máximo a 240nm. $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 534$
- En NaOH (0.01 N) presenta un máximo a 264 nm

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 660$$

2.2. CLASIFICACION Y USO CLINICO:

La fenilbutazona es producto de la investigación Europea, con género de la aminopirina y antipirina, con actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Como analgésico y antipirético es menos efectiva que la aspirina, pero es dentro de su grupo uno de los antiinflamatorios más potentes.

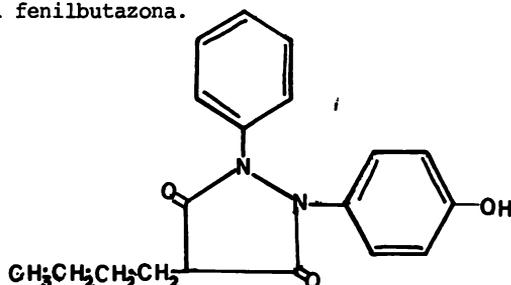
Generalmente está indicada en los procesos reumáticos crónicos en los de tipo inflamatorio como la artritis reumatoide, en la que no sólo disminuye el dolor sino la tumefacción y rigidez articular.

2.2.1. Farmacocinética:

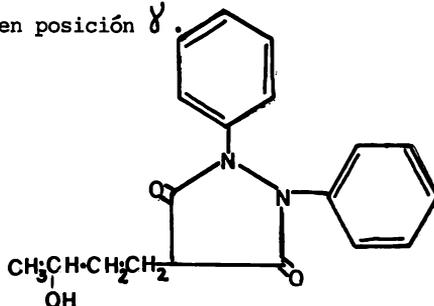
La fenilbutazona se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal. Después de ser administrada por vía oral, en el hombre alcanza el máximo nivel plasmático a las 2 horas, la caída es muy lenta, alrededor del 20% por día, de manera que su vida media es de alrededor de 72 horas. Una administración diaria repetida lleva a un aumento en la concentración plasmática o sea una acumulación hasta alcanzar un nivel máxi

mo al tercer o cuarto día para mantenerse así. La causa de ésta caída lenta en la sangre es la unión de la fenilbutazona con las proteínas plasmáticas en un 98%, de manera que - éstas constituyen un depósito desde donde se libera para - pasar a todos los órganos.

En el organismo la fenilbutazona se convierte en dos metabolitos: La Oxifenbutazona y la γ -hidroxifenilbutazona. A Oxifenbutazona, por hidroxilación de un anillo bencénico en posición para . Presenta acción antiinflamatoria semejante a la fenilbutazona.



A γ -hidroxifenilbutazona, por hidroxilación en la cadena lateral butilo en posición γ .



Estas biotransformaciones son lentas y se llevan a cabo en el hígado. Los estudios de excreción urinaria revelan sólo pequeñas cantidades de fenilbutazona en la orina sin metabolizar. Aproximadamente el 3% de una dosis oral aparece como oxifenbutazona, y un 4% como γ -hidroxifenilbutazona en la orina. (6,10,11)

2.2.2. Reacciones Adversas:

La fenilbutazona es considerada como un fármaco tóxico porque las reacciones adversas son bastante frecuentes. Los trastornos pueden ser, gastrointestinales, edemas erupciones cutáneas, hepatitis, alteraciones nerviosas y hemáticas.

Entre los trastornos gastrointestinales tenemos: estomatitis ulcerosa, náusea, vómito, diarrea, es posible la producción de úlceras gastroduodenales con hemorragia digestiva y aún perforación.

Los edemas no son muy frecuentes. Las erupciones cutáneas - pueden ser eritematosas, papulosas, vesiculosas y purpúricas de origen alérgico. La hepatitis con ictericia puede ser grave. Entre los trastornos nerviosos se tienen: vértigos, alteraciones visuales excitación o depresión nerviosa. En los - trastornos sanguíneos se puede producir anemia aplásica, leucopenia, agranulocitosis.

2.2.3. Dosis:

La fenilbutazona es administrada en forma oral después de los alimentos o con leche, en una dosis inicial de 300 a 600 mg. diarios dividida en 3 ó 4 tomas diarias. La máxima respuesta terapéutica en muchas ocasiones puede alcanzarse sin exceder la dosis de 400 mg. diarios. Un período de prueba de una semana de terapia se considera adecuado para determinar el efecto del fármaco, en ausencia de una respuesta favorable, la terapia deberá ser descontinuada, si por el contrario se obtiene una respuesta terapéutica favorable la dosis se reduce al nivel más bajo que dé alivio, ésta no deberá excederse de 400 - mg. diarios y en algunas ocasiones puede ser entre 100 y 200 mg. diarios.

III.- PARTE EXPERIMENTAL.

Para este estudio se emplearon grageas de 50 y 200 mg. de fenilbutazona; comprimidos y cápsulas de 100 mg. de fenilbutazona.

Se estudiaron 12 muestras de lotes (muestras de 100 unidades - de dosificación) correspondientes a 4 laboratorios.

La lista de los productos estudiados se presenta en la Tabla I.

Las pruebas a las que fueron sometidos los medicamentos fueron las siguientes:

- | | |
|---------------------------------------|---------------------|
| 1.- Peso promedio y Variación de Peso | Método U.S.P. XX |
| 2.- Tiempo de Desintegración | Método U.S.P. XX |
| 3.- Contenido | Método Br. Ph. 1973 |
| 4.- Uniformidad de contenido | Método U.S.P. XX |
| 5.- Prueba de Disolución | Método U.S.P. XX |

3.1 Peso Promedio.

Pesar individualmente 20 comprimidos y obtener el peso promedio.

3.1.1. Variación de Peso.

Esta prueba nos da límites de la variación permisible en el peso de las unidades de dosificación expresada en términos de una desviación del peso promedio de la muestra.

Las grageas están exentas de esta prueba, pero deben cumplir con la prueba de uniformidad de contenido.

Pesar individualmente 20 comprimidos y calcular el peso promedio, el peso de no más de 2 comprimidos difieren del peso promedio por más del 5%, y ninguna difiere por más del doble del 5%.

T A B L A I

MEDICAMENTOS ESTUDIADOS DE FENILBUTAZONA DEL MERCADO NACIONAL

FABRICANTE	CLAVE	FORMA FARMACEUTICA	CONTENIDO ESPECIFICADO EN EL MARBETE
1	A	Grageas *	200 mg.
	B	Grageas *	200 mg.
	C	Grageas *	200 mg.
2	D	Grageas *	200 mg.
3	E	Comprimidos	100 mg.
	F	Comprimidos	100 mg.
3 U.S.A.	G	Cápsulas	100 mg.
4	H	Grageas *	50 mg.
	I	Grageas *	50 mg.
2	J	Grageas *	50 mg.
	K	Grageas *	50 mg.
	L	Grageas *	50 mg.

* Capa entérica

3.2. TIEMPO DE DESINTEGRACION

El tiempo de desintegración de las tabletas, no implica la solubilización completa de sus principios activos, se define como:

El tiempo necesario para que las tabletas muestra se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba, un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro.

3.2.1. Equipo: Desintegrador "KINET"

Se sometieron a la prueba las siguientes formas farmacéuticas:

- 1.- Grageas con capa entérica
- 2.- Comprimidos
- 3.- Cápsulas

3.2.2. Método

3.2.2.1. Grageas con capa entérica:

En cada uno de los 6 tubos de la cesta gradilla se coloca una gragea. Si las grageas están cubiertas con una capa de sustancias solubles, la cesta gradilla se sumerge en agua a la temperatura ambiente, durante cinco minutos. Se pone en movimiento el aparato usando como líquido de inmersión jugo gástrico simulado a $37^{\circ}\text{C} \pm 2$; transcurrida una hora, la cesta gradilla se eleva para separarla del líquido de inmersión y las grageas se observan, no debe haber evidencia alguna de su desintegración, rompimiento o ablandamiento. En seguida se coloca un disco a cada tubo y el aparato se pone en movimiento usando jugo intestinal simulado a $37^{\circ}\text{C} \pm 2$; durante un período de tiempo total igual a dos horas (incluyendo el tiempo de prueba con jugo gástrico simulado). La cesta gradilla se eleva para obser-

eleva para observar las grageas, todas las grageas deben haberse desintegrado completamente. Si no ha sucedido así con una o - dos grageas, la prueba se repite con otras 12, de un total de 18 grageas, cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.

3.2.2.2. Comprimidos:

En cada uno de los 6 tubos de la cesta gradilla se deposita un comprimido, se coloca un disco y el aparato se pone en movimiento usando agua como líquido de inmersión a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$. Cuando ha transcurrido el tiempo especificado, la cesta gradilla se eleva y se observan los comprimidos, todos los comprimidos deben haberse desintegrado completamente. Si no es así la prueba se repite con otros 12 comprimidos; de un total de 18 ensayados, cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.

3.2.2.3. Cápsulas: Ver método de Comprimidos.

3.3. Contenido (VALORACIÓN)

Todos los productos fueron analizados de acuerdo al método de la British Pharmacopeia, por ser más sencillo y rápido que el método de la U.S.P. XX. Sin embargo al analizar los resultados se observó que 5 de los productos estaban fuera de las especificaciones .

Por tal motivo y a fin de comprobar los resultados, 4 de estos productos fueron también analizados de acuerdo al método U.S.P. XX. Se realizó la prueba de Contenido del producto 'B' 4 veces por el método B.P. y 4 veces por el método U.S.P. XX.

No conformes con esto y dada la importancia de obtener resultados confiables y exactos se procedió a determinar el contenido de estos 4 productos por cromatografía de gases, siendo el método de cromatografía más específico que los anteriores.

3.3.1. Método de la British Pharmacopeia (11)

3.3.1.1. Material y Reactivos

Morteros de porcelana con pistilos, probetas de 50 ml., vasos de pp de 150 ml., matraces erlemeyer de 250 ml., embudos de filtración rápida, bureta de 25 ml., cronómetro. Acetona - Merck (R.A.), solución de NaOH 0.1N solución indicadora de azul de bromotimol.

3.3.1.2. Método

Reducir a polvo fino, 20 tabletas y extraer una cantidad equivalente a 500 mg. de fenilbutazona con 30, 10 y 10 ml. de acetona caliente, filtrar los extractos, enfriar y titular con solución de NaOH 0.1N usando solución azul de bromotimol como indicador, y continuar la titulación hasta que el color azul persista por un mínimo de 30 seg. Cada ml. de NaOH 0.1N es equivalente a 30.84 mg. de fenilbutazona.

Especificaciones: no menos del 95% y no más de 105% de lo especificado en el marbete.

3.3.2. Método U.S.P. XX (12)

3.3.2.1. Material y Reactivos

Matraces volumétricos de 100 ml., embudos de separación de 250 ml., vasos de pp de 250 ml., pipetas volumétricas de 5 y 10 mililitros, matraces erlemeyer de 125 ml., pipeta graduada de 5 ml., celdas de cuarzo. Acido clorhídrico concentrado, éter Merck (R.A.) fenilbutazona U.S.P. estándar de referencia, agua destilada, solución de NaOH 0.1N.

3.3.2.2. Equipo

Espectrofotómetro: Perkin- Elmer, modelo Hitachi 200

Baño de agua: Thelco . modelo 83

3.3.2.3. Método

- a) Preparación de la Solución Patrón: disolver aproximadamente 50 mg. de fenilbutazona U.S.P. patrón de referencia, perfectamente pesada en una solución de NaOH 0.1N en un matraz volumétrico de 100 ml. y llevar a volumen. Transferir 20 ml. de esta solución a un segundo matraz volumétrico de 100 ml. y adicionar NaOH 0.1N a volumen y mezclar. Transferir 10 ml. de la solución resultante a un matraz volumétrico de 100 ml. adicionar agua a volumen para obtener una solución de concentración de 10 mcg/ml.
- b) Preparación de la muestra: Reducir a polvo fino, 20 tabletas y pesar una cantidad de polvo equivalente a 500 mg. de fenilbutazona. Transferir a un matraz volumétrico de 250 ml. con la ayuda de 150 ml. de NaOH (0.1N) mezclar vigorosamente durante 45 min. adicionar NaOH 0.1N a volumen, mezclar y filtrar, desechar los primeros 20 ml. de filtrado. Transferir 5 ml. del filtrado a un embudo de separación y adicionar 50 ml. de agua y 4 ml. de HCL. Extraer con 3 porciones de éter de 30 ml. cada una, combinar los extractos en un segundo embudo de separación. Extraer el éter con 3 porciones de solución NaOH 0.1N de 30 ml. c/u. y recibirlos en un vaso de precipitados de 250 ml. para remover el éter residual bajo corriente de Nitrógeno. Transferir a un matraz volumétrico de 100 ml. lavar el vaso con solución de NaOH 0.1N y coleccionar los lavados en el matraz. Llevar a volumen con la misma solución y mezclar. Transferir 10 ml. de esta solución a un matraz volumétrico de 100 ml. y diluir con agua a volumen, determinar la absorbancia tanto de la muestra como del Patrón en celdas de 1cm, a la longitud de onda de máxima absorción que es 264 nm, en un espectrofotómetro, usando como blanco una solución de NaOH 0.1N.

3.3.3. Método de Cromatografía de Gases

3.3.3.1. Material y Reactivos

Matraces volumétricos de 25 ml. morteros de porcelana con pistilo, matraz volumétrico de 250 ml., microjeringa de 10 mcl., fenilbutazona U.S.P. patrón de referencia, diazepam, cloroformo Merck (R.A.).

3.3.3.2. Equipo

Ultrasonido Mettler Electronics. Modelo NE4.6
Cromatógrafo de gases. Marca Varian Modelo 3700

3.3.3.3. Método

- a) Preparación del Patrón. Se seleccionó el diazepam como - patrón interno, por haber encontrado una resolución adecuada entre éste y la fenilbutazona. Pesar 100 mg. de diazepam y llevarlos a un matraz volumétrico de 250 ml. con cloroformo. Conc. final (0.4 mg/ml).
- b) Pesar 25 mg. de fenilbutazona patrón de referencia y llevarlos a un matraz volumétrico de 25 ml. con cloroformo, concentración final 1 mg/ml.
- c) Preparación de la muestra: Una vez pulverizadas las tabletas, pesar el equivalente a 25 mg. de fenilbutazona y llevarlos a un matraz volumétrico de 25 ml. con la solución de diazepam en cloroformo (a) Concentración final 1 mg/ml.

Agitar los matraces por 15 min. en el ultrasonido. Inyectar 1 mcl. de las muestras correspondientes en el cromatógrafo de gases, bajo las siguientes condiciones:

- Columna: 3% OV-17
- Temperatura del inyector: 270°C
- Temperatura del detector: 300°C

- Temperatura de la columna: 210°C-4 min.-20°C/min-250°C-4 min.
- Flujo de nitrógeno (gas acarreador):25 ml/min.

3.4. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

La prueba de uniformidad de contenido mide la variación en contenido (principio activo) de tableta a tableta. Esta prueba consiste en analizar individualmente 10 tabletas de 30 seleccionadas - para esta prueba. Si una de las 10 tabletas contiene menos del 85% o más del 115% de fenilbutazona, entonces las 20 tabletas - restantes deber ser analizadas. El producto es considerado bueno si no más de una de las 30 tabletas analizadas contiene menos de 85% o más de 115% de la cantidad que marca el marbete. (12)

El análisis de cada unidad dosificada se realizó de acuerdo al método de la British Pharmacopeia.

3.5. PRUEBA DE DISOLUCION

La prueba de disolución se efectuó de acuerdo a las condiciones especificadas en la monografía de la U.S.P. XX para comprimidos de fenilbutazona. En esta investigación se aplica la prueba a grageas con capa entérica con el objeto de evaluar estas formas farmacéuticas por medio de los perfiles de disolución que se - obtengas, así como el efectuar una comparación de la velocidad de disolución entre medicamentos de un mismo fabricante y de - diferente fabricante.

Las condiciones de la prueba son:

Aparato U.S.P.

- 6 vasos de vidrio con capacidad de un litro
- 6 canastillas de acero inoxidable
- Baño de agua para 45 litros con termostato
- Motor con velocidad variable de 20 a 250 rpm.

Medio: Fluido intestinal simulado sin enzimas.

(Solución amortiguadora de fosfatos, pH= 7.5 \pm 0.1)

Temperatura: $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Velocidad de agitación: 100 rpm

3.5.1. Material y Reactivos:

Matraces volumétricos de 100 ml, vasos de pp de 250 ml, pipetas volumétricas de 1,2,3,4 y 5 ml. Fenilbutazona U.S.P. patrón de referencia, solución amortiguadora de fosfatos $\text{pH}=7.5 \pm 0.1$.

3.5.2. Equipo

Espectrofotómetro Varian modelo 6345

3.5.3. Método Analítico

Se preparó una curva patrón de fenilbutazona de la siguiente forma. Pesar 30 mg. de fenilbutazona patrón de referencia, llevar a un matraz volumétrico de 100 ml. y adicionar solución amortiguadora de fosfatos a volumen, la concentración final es de $300 \mu\text{g/ml}$. De esta solución tomar las siguientes alicuotas: 1,2,3,4 y 5 ml. y llevar a matraces volumétricos de 100 ml. con solución amortiguadora de fosfatos, las concentraciones obtenidas son 3,6,9, 12 y $15 \mu\text{g/ml}$.

Determinar la absorbancia de cada una de las soluciones en el espectrofotómetro a 264 nm, usando solución amortiguadora de fosfatos como blanco.

A cada uno de los vasos adicionar 900 ml. de medio de disolución y dejar equilibrar la temperatura a $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Colocar en cada una de las canastillas una forma farmacéutica sólida, introducir la canastilla en el medio de disolución y accionar el motor regulando la velocidad de agitación a 100 rpm. Se tomaron alicuotas filtradas de 1 ml. a los siguientes tiempos 5,15,30,60,90 y 120 minutos.

Las muestras se analizan determinando su absorbancia en el -
espectrofotómetro a 264 nm usando como blanco solución amor-
tiguadora de fosfatos. Por medio de la curva patrón de fenili
butazona se obtiene la cantidad disuelta a cada tiempo.

IV. R E S U L T A D O S

El resultado de las pruebas realizadas en los medicamentos de fenilbutazona se presenta en las siguientes tablas.

4.1. PESO PROMEDIO Y VARIACION DE PESO

T A B L A II

PESO PROMEDIO DE LOS MEDICAMENTOS ESTUDIADOS DE FENILBUTAZONA (N=20)

FABRICANTE	FORMA FARM.	CLAVE	PESO PROMEDIO EN mg.	CANTIDAD DE FE NILBUTAZONA - (mg.)
1	Grageas *	A	407.0	200
	Grageas *	B	381.3	
	Grageas *	C	368.5	
2	Grageas *	D	453.4	200
3	Comprimidos	E	537.8	100
	Comprimidos	F	543.9	
3 (U.S.A.)	Cápsulas	G	470.7	100
4	Grageas *	H	367.8	50
	Grageas *	I	335.3	
2	Grageas *	J	198.3	50
	Grageas *	K	212.3	
	Grageas *	L	220.9	

* Capa entérica

T A B L A III

VARIACION DE PESO DE LOS MEDICAMENTOS E, F Y G EN mg.

E (Comprimidos)	F (Comprimidos)	G (Cápsulas)
Media 537.8 mg.	543.9 mg.	470.7 mg.
Máximo 560.7 mg. - 4.25%	556.3 mg. - 2.27%	492.1 mg. - 4.54%
Mínimo 520.1 mg. - 3.29%	521.1 mg. - 4.2%	452.5 mg. - 3.87%

4.2 TIEMPO DE DESINTEGRACION

T A B L A IV

TIEMPO DE DESINTEGRACION DE LOS MEDICAMENTOS ESTUDIADOS DE FENILBUTAZONA

Tiempo (minutos)						
F.F. Sólida	A*	B*	C*	D*	E**	F**
1	90	90	85	70	5	5
2	90	105	120	70	6	5
3	90	105	120	75	5	6
4	75	120	88	75	6	5
5	90	100	-	70	6	6
6	90	75	-	78	7	5
Media	87.5	99.1	103.2	73	5.8	5
D. std.	6.12	15.30	19.38	3.46	0.75	0.51

Tiempo (minutos)						
F.F. Sólida	G°	H*	I*	J*	K*	L*
1	75	90	85	67	66	70
2	75	85	85	69	65	69
3	85	85	85	95	66	70
4	80	80	75	72	65	72
5	100	85	75	72	65	70
6	85	85	75	77	66	70
Media	82	85	80	75	65	70
D. std.	9.35	3.16	5.47	10.21	0.51	0.98

* Grageas con capa entérica.- La prueba se realizó en jugo gástrico simulado durante una hora, y después en jugo intestinal simulado, se reporta el tiempo total al cabo del cual se desintegró el producto.

** Comprimidos.- La prueba se realizó en agua

° Cápsulas.- la prueba se realizó en agua.

4.3. CONTENIDO

En las tablas siguientes se presentan los resultados de contenido de fenilbutazona en cada método usado.

4.3.1. Método British Pharmacopeia

Especificaciones; no menos de 95% y no más de 105% de fenilbutazona.

T A B L A V

CONTENIDO DE FENILBUTAZONA EN MEDICAMENTOS DEL MERCADO NACIONAL. METODO B.P.

CLAVE	mg. DE FENILBUTAZONA/COMP.	%
A	188.08	94.0 *
B	182.7	91.3 *
C	195.8	97.9
D	191.2	95.6
E	99.01	99.01
F	103.0	103.0
G	99.4	99.4
H	52.5	105.0
I	52.14	104.0
J	47.3	94.6 *
K	53.5	107.0 *
L	60.8	121.0 *

* No cumplen las especificaciones de la B.P.

4.3.2. Metodo U.S.P. XX

Especificaciones: no menos de 93% y no más de 107%.

T A B L A VI

CONTENIDO DE FENILBUTAZONA EN MEDICAMENTOS DEL MERCADO NACIONAL. METODO U.S.P. XX

CLAVE	mg. DE FENILBUTAZONA/GRAGEA	%
B	188.28	94.1
J	42.96	85.0 *
K	48.89	97.7
L	51.99	104.0

* No cumplen las especificaciones U.S.P. XX

4.3.3. Método Cromatografía de Gases

T A B L A VII

CONTENIDO DE FENILBUTAZONA EN MEDICAMENTOS DEL MERCADO NACIONAL. METODO CROMATO-
GRAFIA DE GASES

CLAVE	mg. DE FENILBUTAZONA/GRAGEA	%
B	186.4	93.2
J	44.15	88.3
K	50.9	101.8
L	57.7	115.4

4.4. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

En las tablas que se presentan a continuación se muestra el contenido de fenilbutazona de 10 formas farmacéuticas sólidas analizadas - individualmente.

T A B L A VIII

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO EN MEDICAMENTOS DE 200 mg. DE FENILBUTAZONA. METODO U.S.P. XX

ESPECIFICACIONES: 85 - 115%

Form. Farm.	A %	B %	C %	D %
1	83 *	91.3	99.4	96.1
2	85	86.0	98.7	96.6
3	87.4	92.4	99.9	96.8
4	86.5	92.6	95.7	93.7
5	89.7	88.9	94.5	102.0
6	91.3	91.0	104.0	93.5
7	89.3	89.5	98.0	89.0
8	-	93.5	98.0	99.8
9	-	93.1	95.8	94.5
10	-	94.0	99.0	91.7
Media	87.4	91.2	98.3	95.3
D.Std.	2.87	2.48	2.677	3782

* No cumplen las especificaciones de la U.S.P. XX.

T A B L A IX

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO EN MEDICAMENTOS DE 100 mg. DE FENILBUTAZONA. METODO
U.S.P. XX

ESPECIFICACIONES: 85 - 115%

Form. Farm.	E %	F %	G %
1	99.2	101.4	96.0
2	94.3	97.4	99.9
3	99.0	101.7	98.6
5	94.7	101.3	96.6
6	98.4	96.2	92.7
7	95.4	106.8	97.3
8	94.5	98.0	95.9
9	100.0	107.3	96.6
10	101.1	93.5	99.1
Media	97.89	99.97	96.54
D.Std.	2.947	4.552	2.423

T A B L A X

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO EN MEDICAMENTOS DE 50 mg DE FENILBUTAZONA. METODO U.S.P.

XX.

ESPECIFICACIONES: 85 -115%

Form. Farm.	H %	I %	J %	K %	L %
1	111.0	110.0	98.3	114.0	100.8
2	112.9	97.5	97.9	104.0	108.0
3	110.0	107.0	90.0	97.6	108.0
4	104.0	105.0	93.0	107.0	108.0
5	112.0	106.1	96.0	97.5	103.0
6	100.4	103.9	96.0	111.0	119.0 *
7	102.0	112.0	98.4	107.0	116.0 *
8	98.4	110.0	98.1	97.4	100.7
9	104.9	102.0	96.9	108.0	117.0 *
10	104.4	105.0	92.0	102.0	117.0 *
Media	105.9	105.8	95.6	104.5	109.7
D.Std.	5.186	4.261	2.876	5.876	7.043

* No cumplen las especificaciones de la U.S.P. XX

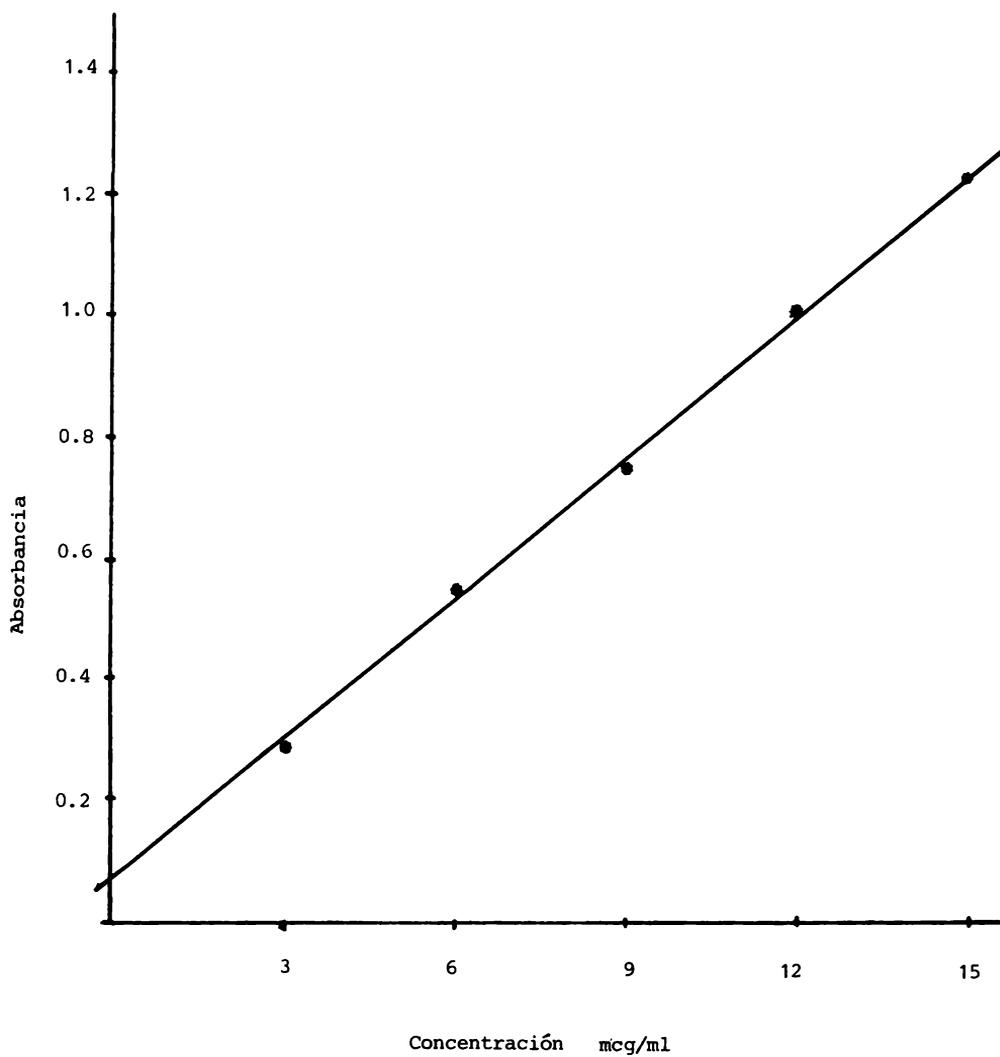


Figura 1. Curva Patrón de Fenilbutazona.

- 4.5.2. En las tablas siguientes se presenta el por ciento promedio disuelto a diferentes tiempos de los productos de Fenilbutazona.

T A B L A XII

POR CIENTO DISUELTO PROMEDIO (N=6) EN PRODUCTOS QUE CONTIENEN 200 mg.
DE FENILBUTAZONA

% Disuelto				
Tiempo (min)	A	B	C	D
5	0	0	0	0
15	0.705	1.85	0	3.67
30	28.44	21.72	0.131	45.76
60	79.94	43.75	2.67	76.28
90	87.52	62.59	5.18	94.70
120	101.3	76.59	10.05	101.8

T A B L A XIII

POR CIENTO DISUELTO PROMEDIO (N=6) EN PRODUCTOS QUE CONTIENEN 100 mg.
DE FENILBUTAZONA

% Disuelto			
Tiempo (min)	E	F	G
5	9.92	0.020	0
15	49.22	20.32	0
30	81.14	48.79	0
60	99.76	86.53	0.215
90	107.0	98.95	0.215
120	100.0	104.0	0.323

T A B L A XIV

POR CIENTO DISUELTO PROMEDIO (N=6) EN PRODUCTOS QUE CONTIENEN 50 mg.
DE FENILBTUAZONA

% Disuelto					
Tiempo (min)	H	I	J	K	L
5	0	0	0	0	0
15	0	1.73	2.65	23.69	0
30	0	3.16	68.05	75.36	21.19
60	46.89	72.98	103.98	98.31	62.46
90	77.19	97.60	112.50	103.30	78.05
120	89.67	100.40	113.60	103.40	82.80

Con la finalidad de tener una mejor comparación, en la Fig. 2 se presenta el por ciento disuelto de fenilbutazona, promedio de 6 unidades de dosificación \pm una desviación estándar contra el tiempo en minutos. Asimismo a partir de estas gráficas se pueden observar diferencias en el comportamiento de disolución entre lotes del mismo fabricante.

La constante de disolución generalmente se calcula a partir del logaritmo de la cantidad remanente por disolver cuando el proceso de disolución es de 1er. Orden. Sin embargo el comportamiento cinético de la disolución para grageas comerciales de fenilbutazona mostró una -tendencia general al proceso de orden cero como se observa en la fig.3.

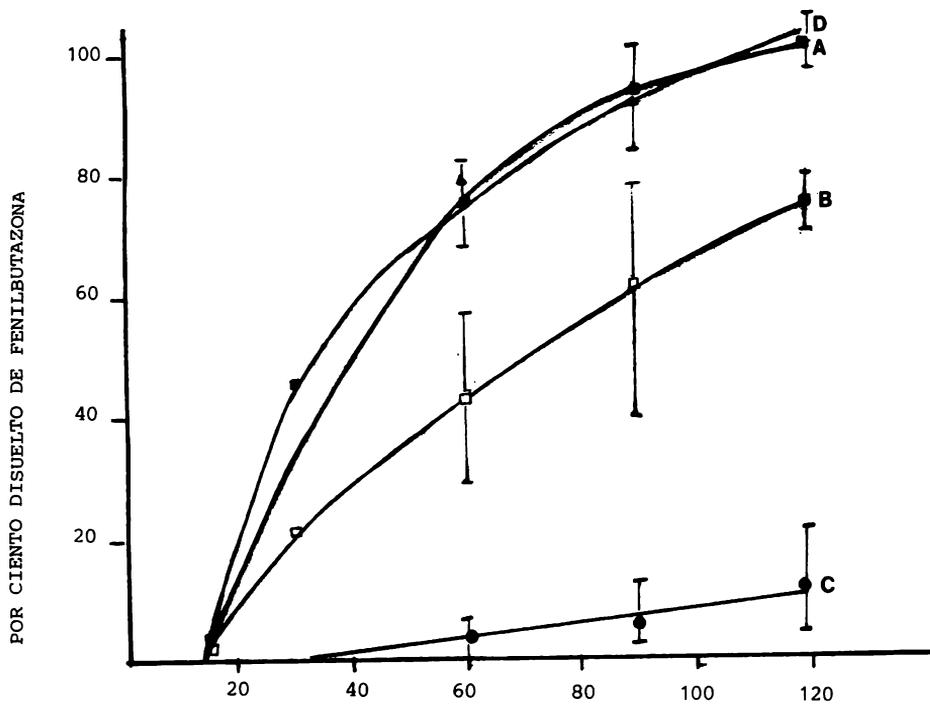


Figura 2. POR CIENTO PROMEDIO \pm D.S. (N=6) DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS ORALES DE FENILBUTAZONA DEL MERCADO NACIONAL.

- A. Grageas capa entérica 200 mg. Fabricante "1"
- B. Grageas capa entérica 200 mg. Fabricante "1"
- C. Grageas capa entérica 200 mg. Fabricante "1"
- D. Grageas capa entérica 200 mg. Fabricante "2"

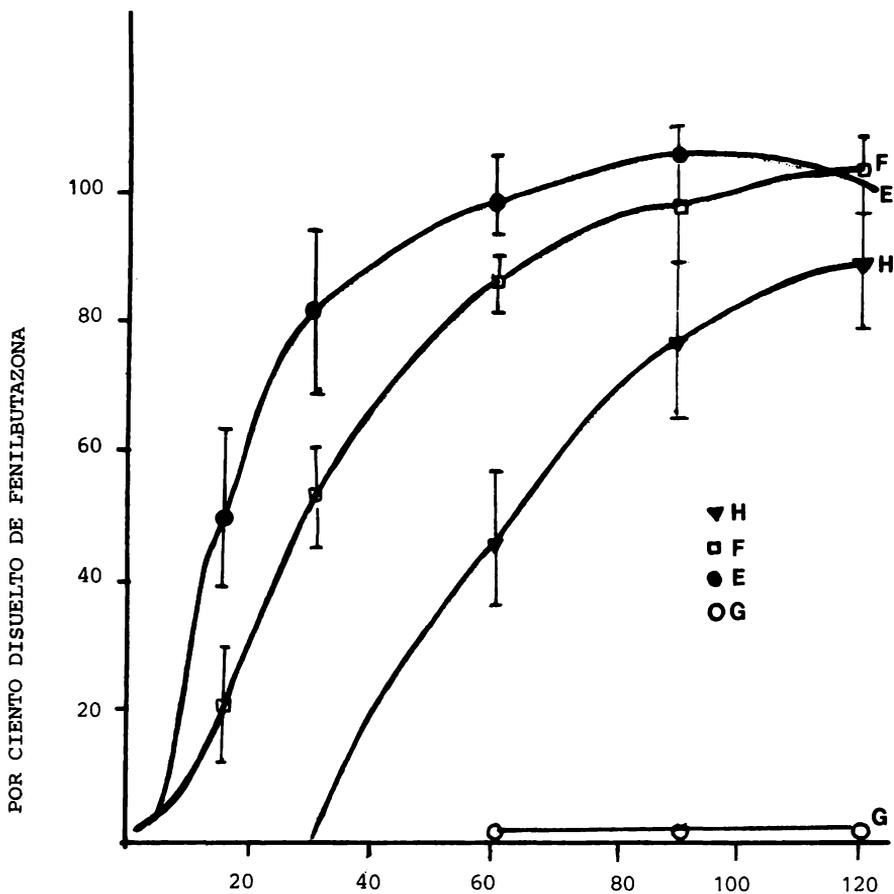


Figura 2. (Cont.) POR CIENTO DISUELTO PROMEDIO \pm D.S. (N=6) DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS ORALES DE FENILBUTAZONA DEL MERCADO NACIONAL.

E. Comprimidos 100 mg. Fabricante "3"

F. Comprimidos 100 mg. Fabricante "3"

G. Cápsulas 100 mg. Fabricante "3" (U.S.A.)

H. Grajeas capa entérica 50 mg. Fabricante "4"

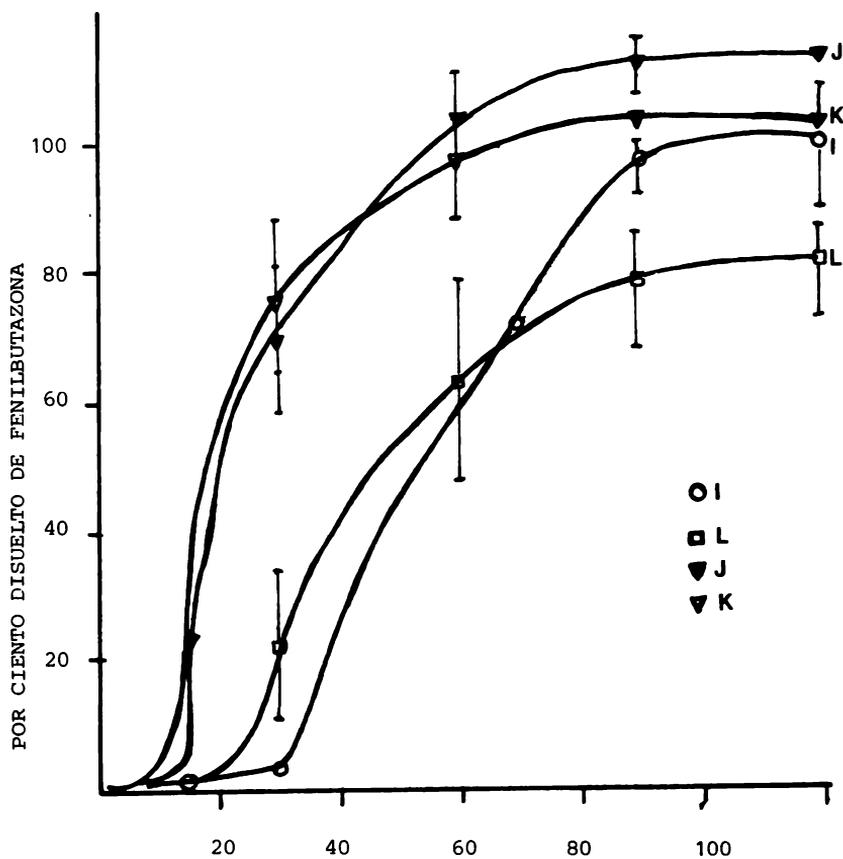


Figura 2. (Cont.) POR CIENTO DISUELTO PROMEDIO \pm D.S. (N=6) DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS ORALES DE FENILBUTAZONA DEL MERCADO NACIONAL.

I. Grageas capa entérica 50 mg. Fabricante "4"

J. Grageas capa entérica 50 mg. Fabricante "2"

K. Grageas capa entérica 50 mg. Fabricante "2"

L. Grageas capa entérica 50 mg. Fabricante "2"

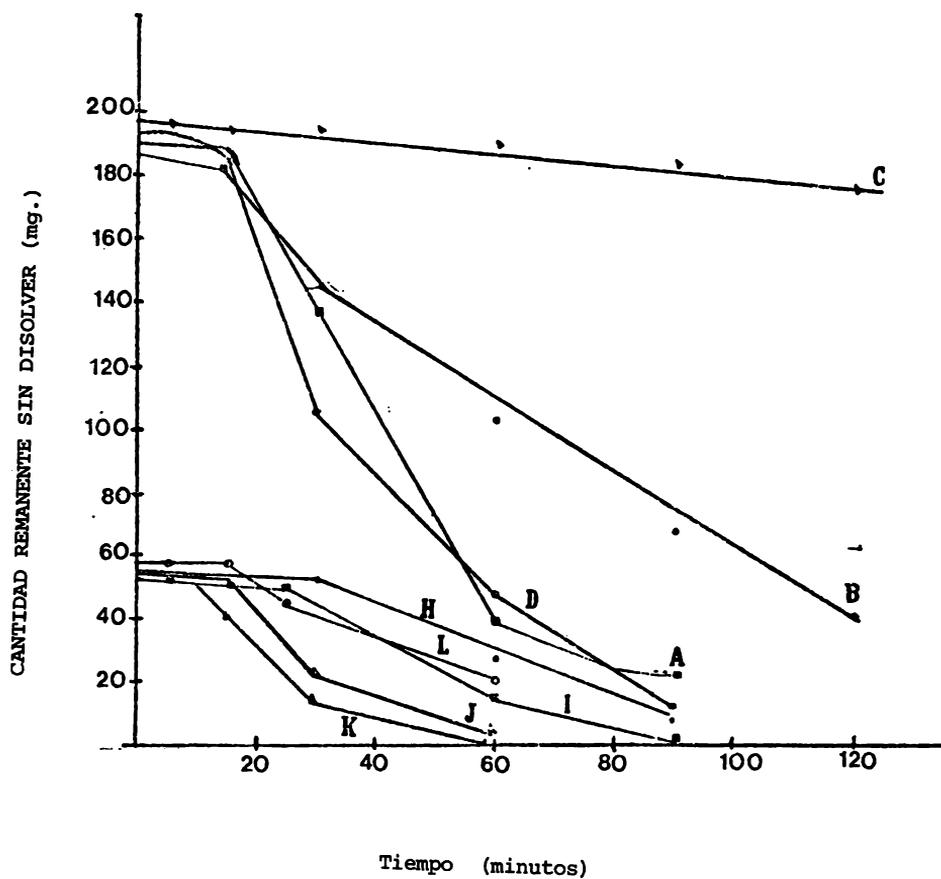


Figura 3. CANTIDAD REMANENTE SIN DISOLVER DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS ORALES DE FENILBUTAZONA DEL MERCADO NACIONAL.

V. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Análisis estadístico: El método de prueba estadística en todos los casos fué por prueba de "T" students para muestras, considerando significativa la diferencia a un nivel de $p < 0.05$.

5.1. PESO PROMEDIO Y VARIACION DE PESO

Al comparar el peso promedio de los productos farmacéuticamente equivalentes de un mismo fabricante, se encontró que no existe diferencia entre ellos ($p > 0.05$), al comparar el peso promedio de productos farmacéuticamente equivalentes de diferentes fabricantes se encontró que en todos los casos existen diferencias significativas ($p < 0.05$); suponiendo que los excipientes fueran los mismos. la diferencia en cantidad de éstos, puede dar lugar a diferencias en el comportamiento in vitro o in vivo entre diferentes productos (14)

Los productos E,F y G del fabricante 3, cumplieron con la prueba de variación de peso, ya que ningún comprimido difiere del peso promedio en más del 5% (especificaciones de la U.S.P. XX) Los productos restantes son grageas y están exentas de esta prueba.

TIEMPO DE DESINTEGRACION

Para conocer la equivalencia de las propiedades fisicoquímicas entre productos considerados farmacéuticamente equivalentes se realizó la prueba "t" student para medias entre los tiempos de desintegración de lotes de un mismo fabricante así como en lotes de diferente fabricante, (Tablas XV,XVI) . Para el fabricante 1, los productos A,B y C grageas de capa entérica de 200 mg, la diferencia entre sus tiempos de desintegración no es significativa. En el fabricante 2 los productos J,K y L grageas de capa entérica de 50 mg. no presentan diferencias significativas entre ellos. En el fabricante 3, los productos E y F comprimidos de 100 mg. no presentaron diferencias significativas. En el fabricante 4 no hubo diferencias significativas en los tiempos de desintegración de los productos H e I, grageas de capa entérica de 50 mg. de fenilbutazona.

Se compararon los tiempos de desintegración de productos considerados farmacéuticamente equivalentes de fenilbutazona entre el fabricante 1, y el fabricante 2, apreciándose 3 combinaciones; A (1) y D (2); B (1) y D (2); C (1) y D (2) en que la diferencia es significativa, ver tabla XVI. En los productos del fabricante 2 y 4 se encontró diferencia significativa entre los tiempos de desintegración de los productos K (2) y H (4); K (2) e I (4); L (2) e I (4); L(2) y H (4), pero no entre los productos J (2) e I (4); J (2) y H (4). Tabla XVI.

Las diferencias encontradas en los tiempos de desintegración intra o inter fabricante, para productos considerados como equivalentes farmacéuticos de fenilbutazona muestran que es posible que los procedimientos de manufactura, el uso de diferentes excipientes y/o cantidad y calidad de estos no sean los mismos y puedan originar variaciones en el comportamiento in vivo (14)

T A B L A XV

ANALISIS ESTADISTICO DEL TIEMPO DE DESINTEGRACION ENTRE PRODUCTOS DE FENILBUTAZONA CONSIDERADOS FARMACEUTICAMENTE EQUIVALENTES. DEL MISMO FABRICANTE

Fabricante	Productos	t	g.l.	Nivel de significancia
1 Grageas de 200 mg.	A Y B	1.72	10.0	$p > 0.05$
	A Y C	1.90	8.0	$p > 0.05$
	B Y C	0.365	8.0	$p > 0.05$
2 Grageas de 50 mg.	J Y K	1.49	10.0	$p > 0.05$
	J Y L	0.88	10.0	$p > 0.05$
	K Y L	1.05	10.0	$p > 0.05$
3 Comprimidos de 100 mg.	E Y F	0.84	10.0	$p > 0.05$
4 Grageas de 50 mg.	H E I	1.93	10.0	$p > 0.05$

T A B L A XVI

ANALISIS ESTADISTICO DEL TIEMPO DE DESINTEGRACION ENTRE GRAGEAS DE FE
 NILBUTAZONA CONSIDERADAS FARMACEUTICAMENTE EQUIVALENTES DE DIFERENTE
 FABRICANTE

Fabricante	Productos	t	g.l.	Nivel de significancia
1 y 2	A y D	5.05	10.0	$p < 0.05$
	B y D	4.09	10.0	$p < 0.05$
	C y D	3.85	8.0	$p < 0.05$
2 y 4	J y H	2.36	10.0	$p > 0.05$
	J y I	0.99	10.0	$p > 0.05$
	K y H	14.88	10.0	$p < 0.05$
	K e I	6.45	10.0	$p < 0.05$
	L y H	10.97	10.0	$p < 0.05$
	L e I	4.33	10.0	$p < 0.05$

CONTENIDO

En la prueba de contenido, todos los productos fueron analizados de acuerdo al método B.P. ésta especifica que el contenido de - fenilbutazona/ tableta es no menos de 95% y no más de 105% de la cantidad especificada en el marbete. Los productos A y B grageas de 200 mg. del fabricante "1" y los productos J,K y L grageas de 50 mg. del fabricante "2" no cumplieron las especificaciones B.P. Tabla V.

Los productos B,J,K y L se analizaron nuevamente por el método - U.S.P. XX y por Cromatografía de gases. La U.S.P. XX especifica que el contenido de fenilbutazona/ tableta es no menos de 93% y no más de 107% de la cantidad especificada en el marbete, nuevamente el producto "J" no cumplió con estas especificaciones. (Tabla VI).

Al analizar los productos B,J,K y L por el método de cromatografía de gases se observa que existe cierta concordancia entre este y los métodos oficiales, ya que el producto "J" presentó un - contenido de fenilbutazona muy bajo, lo mismo que el producto B; el producto L presentó un contenido muy alto, y solo el producto K tuvo un contenido de fenilbutazona aceptable. (Tabla VII).

Se realizó la comparación de los dos métodos analíticos oficiales B.P. y U.S.P. XX; probando el contenido del producto haciendo 4 - terminaciones en cada caso. Los resultados se presentan en la - siguiente tabla.

T A B L A XVII

CONTENIDO DE FENILBUTAZONA DE PRODUCTO "B" POR LOS METODOS ANALITICOS OFICIALES

ENSAYO	B.P.	U.S.P. XX
	%	%
1	97.5	91.0
2	95.2	91.9
3	96.0	95.3
4	98.1	94.3
MEDIA	96.7	93.12
D.Std.	1.33	2.00
C.V.	1.37	2.14

Los resultados muestran que por el Método B.P. se obtienen valores significativamente $0.025 < p < 0.05$ mayores que por el Método U.S.P. aunque relativamente cercanos.

5.4. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

La U.S.P. XX especifica para la prueba de uniformidad de contenido, que el contenido en una tableta no debe ser menor de 85% ni mayor de 115% de fenilbutazona (13).

Se analizaron 12 productos, de los cuales 11 cumplieron con las especificaciones. El producto "L" no cumplió con esta prueba, ya que presentó 4 grageas cuyo contenido fué mayor de 115%.

En las siguientes tablas se presentan las variaciones de cada producto y de cada fabricante .

T A B L A XVIII

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO EN PRODUCTOS DE FENILBUTAZONA (U.S.P. XX.
85 - 115%)

Fabricante	Producto	Contenido		X	σ	Diferencia %
		Min.	Max.			
1 Grageas de 200 mg.	A	83	91.3	87.4	2.87	8.3
	B	86	94.0	91.2	2.48	7.7
	C	94.5	104.0	98.3	2.67	10
2 Grageas de 200 mg. y 50 mg.	D	89.0	102.0	95.3	3.78	13.2
	J	90.0	98.4	95.6	2.97	8.4
	K	97.4	114.0	104.5	5.87	16.8
	L*	100.7	119.0	109.7	7.04	18.3
3 Comprimidos y Cápsulas de 100 mg.	E	94.3	102.3	97.8	2.94	8.0
	F	93.5	107.2	99.9	4.55	13.7
	C	92.7	99.9	96.5	2.42	7.3
4 Grageas de 50 mg.	H	98.4	112.9	105.9	5.18	14.4
	I	97.5	112.0	105.8	4.26	14.6

* No aprueba la especificación de la U.S.P.

5.5. PRUEBA DE DISOLUCION

Al analizar los resultados de la prueba de disolución se observa en la figura 2, que para los productos considerados como equivalentes farmacéuticos del fabricante "1" (A,B y C) existe una gran diferencia en el perfil de disolución, el producto C, presentó - una cantidad disuelta muy baja con respecto al A y al B ($p < 0.05$) En los productos J,K y L considerados equivalentes farmacéuticos del fabricante "2", el producto L presentó una velocidad de disolución más lenta que los productos J y K ($p < 0.05$), aunque la - cantidad disuelta al final de la prueba en los tres productos fué cercana al 100%. En el fabricante "3" , los productos E y F comprimidos de 100 mg. presentaron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre la cantidad disuelta a los 5,15,30 y 60 minutos y no presentan diferencias significativas ($p > 0.05$) a los 90 y 120 minutos, el producto F presentó una velocidad de disolución más baja que el producto E, el producto F no aprobó la especificación de la prueba de disolución U.S.P. XX ésta especifica que no menos del 60% se disuelve en 30 minutos, de acuerdo a ésto los productos E y F no - pueden considerarse como equivalentes farmacéuticos. En los productos del fabricante "4" grageas de 50 mg. se encontraron pequeñas diferencias ($p < 0.05$) en la cantidad disuelta a los 15,30 60 y 90 minutos y no se presentó diferencia significativa ($p > 0.05$) en la cantidad disuelta a los 5 y 120 minutos

Al comparar las cantidades disueltas a diferentes tiempos entre productos considerados como equivalentes farmacéuticos de fenilbutazona entre diferentes fabricantes, se observaron en todos los casos diferencias significativas ($p < 0.05$) . Como se aprecia - en la figura no. 2, entre el fabricante 1 y 2 los productos A(1) y D(2); B(1) y D(2); C(1) y D(2), entre el fabricante 2 y 4 los productos K(2) y H(4)ñ K(2) y I(4); L(2) y I(4); L(2) y H(4);J(2) y I(4); J(2) y H(4).

En general, al comparar el perfil de disolución de las grageas se observó que los productos J y K presentaron una buena disolución, D y A presentaron una disolución intermedia y los productos B,C,H, I y L tuvieron una disolución baja.

Searl y Pernarowsky efectuaron estudios de disolución en 12 medicamentos de fenilbutazona, encontrando que 4 de ellos presentaban muy baja disolución; al realizar estudios "in vivo" con estos se encontró que 3 de ellos no alcanzaban los niveles sanguíneos efectivos y por lo tanto presentaban ineficacia terapéutica. (2)

Considerando lo expuesto anteriormente los productos estudiados B, C,H,I y L que tuvieron una baja disolución, es probable que presenten problemas de biodisponibilidad e ineficacia terapéutica.

En este estudio de la evaluación de las formas farmacéuticas sólidas orales de fenilbutazona se demuestra que la prueba de disolución es más confiable (precisa) que la prueba de desintegración, porque detecta diferencias inter lotes de un mismo fabricante, contrariamente a la prueba de desintegración que no mostró diferencias inter lotes del mismo fabricante (Tabla XV)

Para comprender las relaciones existentes entre tiempo de desintegración y disolución, se establecieron algunas correlaciones lineales por mínimos cuadrados entre éstos parámetros - Tiempo de desintegración y Disolución- (Tabla XIX), Figuras 4,5,6 y 7

En el siguiente esquema se representa el comportamiento que sigue una forma farmacéutica sólida para la liberación de fármaco y su consecuente absorción (14).



T A B L A XIX

CORRELACIONES ENTRE PARAMETROS DE DISOLUCION Y TIEMPO DE DESINTEGRACION EN GRAGEAS*
DE FENILBUTAZONA DEL MERCADO NACIONAL

Producto	Tiempo de Desintegración (min)	% Disuelto Promedio a los 30 min.	Eficiencia de Disolución. (%/min)	Cte. Disolución min^{-1}	% Disuelto Promedio a los 120 min.
A	87.5	28.44	7 192	2.239	101.3
B	99.1	21.72	4 850	1.462	76.59
C	103.2	0.131	389.1	0.142	10.05
D	73.0	45.76	7 731.0	2.179	101.8
H	85.0	0.0	5 067	0.307	89.67
I	80.0	2.49	6 716	0.743	100.4
J	75.0	68.05	9 762	0.633	113.6
K	65.0	75.36	10 333	0.487	103.4
L	70.0	21.19	5 934	0.613	82.8
Coeficiente de Correlación (r)		$r_1 = 0.64$ (Fig.4)	$r_2 = 0.818$ (Fig.5)	$r_3 = 0.003$ (Fig.6)	$r_4 = 0.716$ (Fig.7)

* Capa entérica

- r_1 . Coeficiente de correlación entre el tiempo de desintegración y el % disuelto a los 30 min .
- r_2 . Coeficiente de correlación entre el tiempo de desintegración y la Eficiencia de Disolución (%/min).
- r_3 . Coeficiente de correlación entre el tiempo de desintegración y la Cte. de Disolución (min^{-1}).
- r_4 . Coeficiente de correlación entre el tiempo de desintegración y el % disuelto a los 120 minutos.

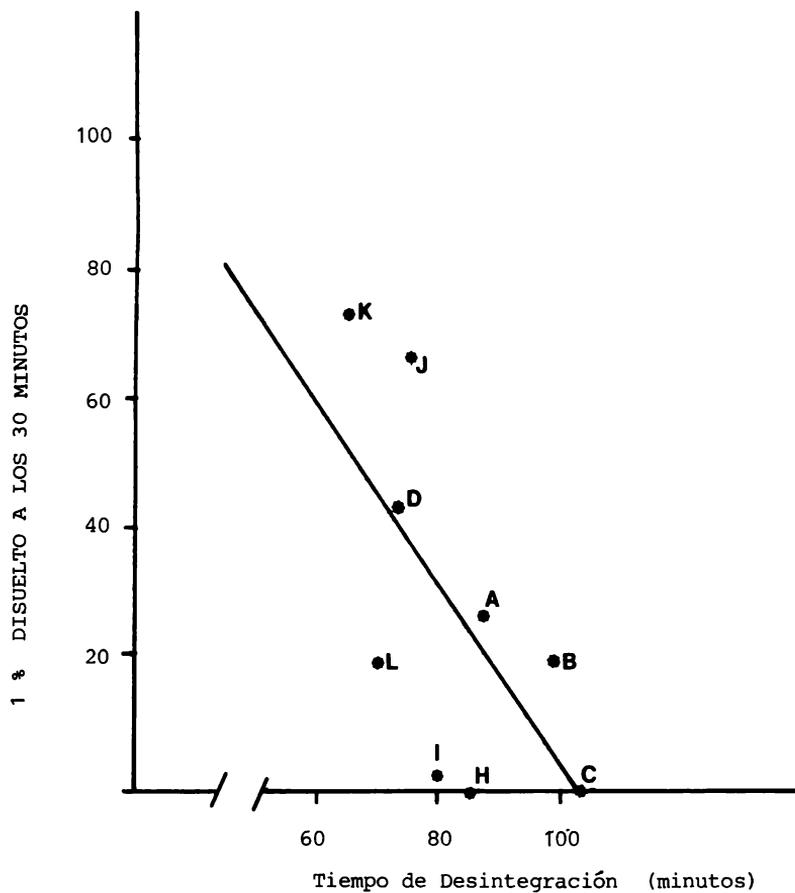


Figura 4. CORRELACION LINEAL (por mínimos cuadrados) ENTRE EL % DISUELTO DE FENILBUTAZONA A LOS 30 MIN. Y EL TIEMPO DE DESINTEGRACION (min) DE GRAGEAS DE CAPA ENTERICA DEL MERCADO NACIONAL.

($r = 0.64$, $p < 0.05$)

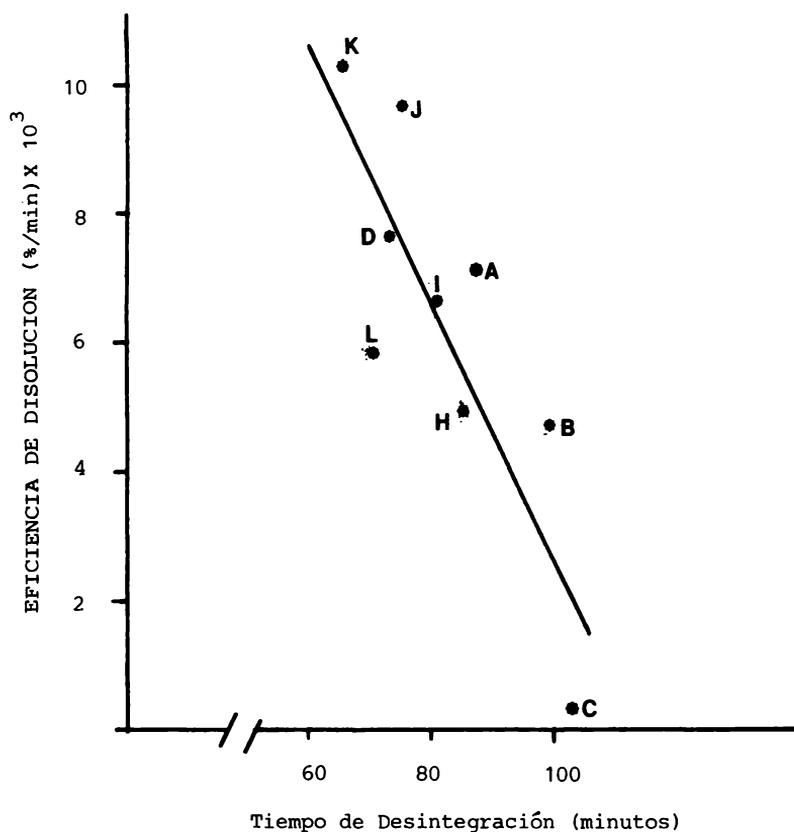


Figura 5. CORRELACION LINEAL ENTRE LA EFICIENCIA DE DISOLUCION (%/min) Y EL TIEMPO DE DESINTEGRACION (minutos) EN GRAGEAS DE CAPA ENTERICA DE FENILBUTAZONA DEL MERCADO NACIONAL. ($r = 0.81$, $p < 0.05$)

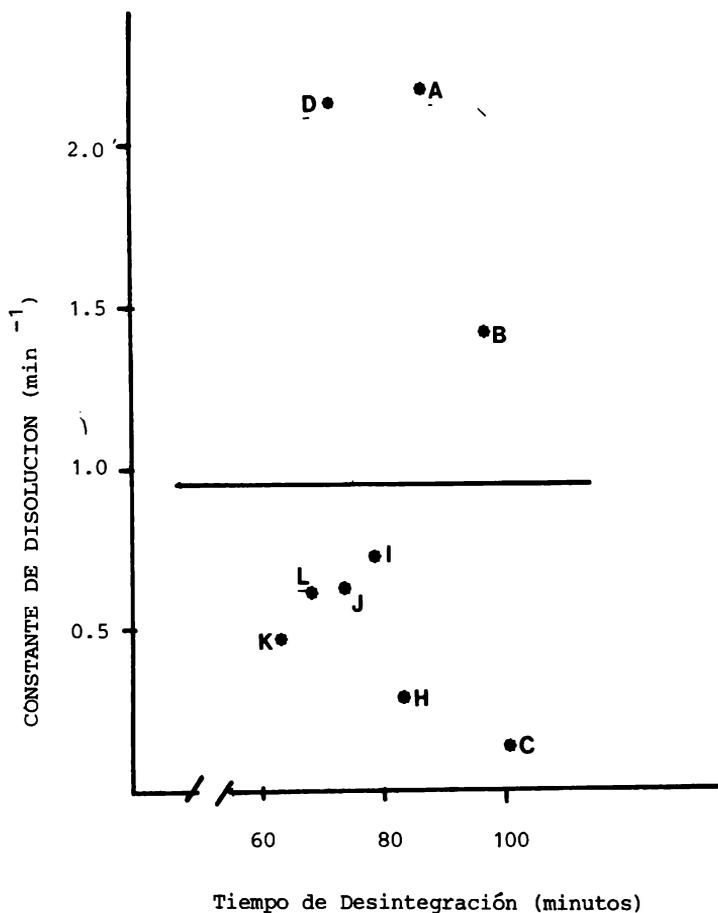


Figura 6. CORRELACION LINEAL ENTRE LA CONSTANTE DE DISOLUCION(min) Y EL TIEMPO DE DESINTEGRACION (min) EN GRAGEAS DE CAPA ENTERICA DE FENILBUTAZONA DEL MERCADO NACIONAL. ($r = 0.003$, $p > 0.05$)

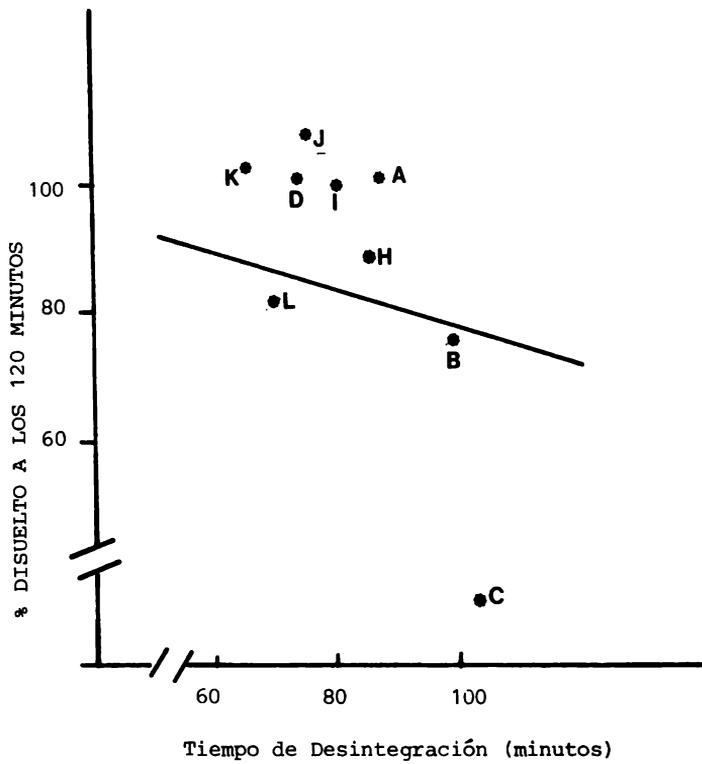


Figura 7. CORRELACION LINEAL ENTRE EL % DISUELTO A LOS 120 MINUTOS Y EL TIEMPO DE DESINTEGRACION (minutos) EN GRAGEAS DE CAPA ENTERICA DE FENILBUTAZONA DEL MERCADO NACIONAL. ($r = 0.71$, $p < 0.05$)

Analizando el resultado de las correlaciones establecidas entre parámetros de disolución y tiempo de desintegración se encontró que no existe correlación entre el tiempo de desintegración y el por ciento disuelto a los 30 y 120 minutos, (Figuras 4,7). También se encontró que no existe ninguna correlación entre el tiempo de desintegración y la constante de disolución, (Figura 6).

Sólo se encontró correlación ($r=0.81$) entre el tiempo de desintegración y la eficiencia de disolución (15), (Figura 5) ésta se explica porque la eficiencia de disolución es una medida de la velocidad de disolución y de la cantidad disuelta; y el tiempo de desintegración es una medida del incremento de área superficial a la cual quedaría expuesto el fármaco que se disuelve a partir de los gránulos desintegrados. Noyes Whitney expresó en su ecuación (16), que el incremento de velocidad de disolución es directamente proporcional al área a partir de la cual se disuelve un sólido.

$$dm/dt = KS (Cs - c)$$

Donde:

- dm/dt .- Es la velocidad de disolución
- K .- Es la constante de disolución
- S .- Es el área superficial del sólido.
- Cs .- Es la solubilidad del fármaco en el disolvente
- c .- Es la concentración del fármaco en el disolvente a un tiempo de terminado

A partir de la correlación encontrada en la figura 5 se puede enunciar una ecuación que sólo es válida para éstos productos, en la que el tiempo de desintegración es una medida de probabilidad del incremento del área de una forma farmacéutica sólida que se disuelve.

$$ABC = AK (Cs - c)$$

Donde:

ABC.- Es la eficiencia de disolución
(% min.)

A.- Es una función de probabilidad
del incremento del área caracte-
rística del fármaco en la for-
ma farmacéutica sólida estudiada

K,Cs y c fueron definidos anterior -
mente.

VI. CONCLUSIONES

En la tabla que se presenta a continuación puede resumirse el resultado de las pruebas oficiales realizadas en los productos estudiados de fenilbutazona. Los productos señalados con el mismo número de asterisco (*) se consideran como equivalentes farmacéuticos de acuerdo a lo especificado en el marbete del producto. La evaluación realizada en los productos, muestra que los marcados con el símbolo (✱) no pueden ser considerados como equivalentes farmacéuticos por no cumplir con las especificaciones oficiales.

T A B L A

RESULTADO DE LAS PRUEBAS OFICIALES REALIZADAS EN PRODUCTOS DE FENILBUTAZONA

Fabricante y Producto	Peso Prom. (mg.)	Tiempo De sintegración (min)	Contenido B.P. (95-105%)	Unifor. Contenido	Disolución (%) (30min)
1 A *	407,0	87,5	94,0 ✱	87,4	28,44
1 B *	381,3	99,1	91,3 ✱	91,2	21,72
1 C *	368,5	103,2	97,9	98,3	0,131
2 D *	453,4	73,0	95,6	95,3	45,76
3 E **	537,8	5,8	99,0	97,9	81,84
3 F **	543,9	5,0	103,0	99,9	48,8 ✱
4 H ***	367,8	85,0	105,0	105,9	0,0
4 I ***	335,3	80,0	104,0	105,8	0,0
2 J ***	198,3	75,0	94,6 ✱	95,6	68,0
2 K ***	212,3	65,0	107,0 ✱	104,5	75,36
2 L ***	220,9	70,0	121,0 ✱	109,7 ✱	21,19
3 G ****	470,7	82,0	99,4	96,5	0,0

* Grageas con capa entérica de 200 mg.

** Comprimidos de 100 mg.

*** Grageas con capa entérica de 50 mg.

**** Cápsulas de 100 mg.

De acuerdo con los resultados reportados en la tabla anterior, se obtienen las siguientes conclusiones:

- 1.- En la prueba de peso promedio, todos los productos estudiados resultaron satisfactorios, lo mismo que en la prueba de variación de peso de acuerdo a las especificaciones U.S.P. XX
- 2.- En la prueba de contenido, cinco de los productos no cumplen las especificaciones de la B.P., siendo los productos A y B del fabricante "1" y los productos J,K y L del fabricante "2". Además el producto L no cumple las especificaciones de la U.S.P. XX para uniformidad de contenido, por presentar 4 grageas con un contenido mayor al 115%.
- 3.- Los productos E y F (comprimidos de 100 mg. del fabricante 2) no pueden considerarse como equivalentes farmacéuticos ya que el producto F no cumple con las especificaciones de disolución de la U.S.P. XX.
- 4.- Se observaron diferencias notables entre los medicamentos de fenilbutazona de cuatro diferentes fabricantes, solo el fabricante 4 cumple en sus productos con las pruebas oficiales realizadas.
- 5.- Aunque la prueba de disolución no es oficial para grageas de fenilbutazona, se puede apreciar que algunos productos presentan una buena disolución como A (1) y D (2), en cambio otros presentan una baja disolución C (1) y H (4) e I (4).
- 6.- Finalmente se recomienda realizar un estudio de Bioequivalencia de fenilbutazona para aquellos productos que de mostraron ser farmacéuticamente equivalentes: C (1), D (2) E (3), H (4) e I (4), usando como producto de referencia una solución oral.

VII APENDICES

APENDICE I. Cantidad disuelta en miligramos de cada forma farmacéutica sólida.

Producto "A"

Gragea	5'	15'	30'	60'	90'	120'
1	0	0	76.1638	146.57	157.15	190.29
2	0	7.96	23.51	151.11	142.68	196.07
3	0	0	82.70	161.10	135.36	185.36
4	0	0	81.70	144.76	190.32	190.11
5	0	0	37.78	136.57	178.42	198.95
6	0	0	19.05	162.01	183.69	182.81
Media	0	1.32	53.49	150.36	164.61	190.60
D.Std	-	3.25	29.98	9.87	22.83	6.13

Producto "B"

Gragea	5'	15'	30'	60'	90'	120'
1	0	5.57	22.84	59.63	85.33	116.68
2	0	6.24	32.82	75.16	97.84	120.50
3	0	0	13.62	38.34	77.43	106.29
4	0	1.44	74.48	135.87	169.88	194.96
5	0	0.96	24.57	44.81	87.83	119.05
6	0	6.53	74.67	135.46	181.73	199.17
Media	0	3.45	40.50	81.55	116.68	142.77
D.Std	-	2.96	27.08	43.80	46.41	42.36

Producto "C"

Gragea	5'	15'	30'	60'	90'	120'
1	0	0	0	2.57	3.21	4.62
2	0	0	1.54	22.55	40.16	63.25
3	0	0	0	2.83	4.63	10.92
4	0	0	0	2.83	7.72	22.49
5	0	0	0	0	2.57	13.81
6	0	0	0	0.64	2.57	3.21
Media	0	0	0.25	5.24	10.14	19.69
D.Std	0	0	0.63			

Producto "D" (200 mg.)

Gragea	5'	15.	30'	60'	90'	120'
1	0	0	56.87	134.09	180.60	201.73
2	0	4.31	84.62	141.88	182.85	182.40
3	0	4.31	83.44	125.95	154.46	172.06
4	0	32.69	108.25	162.41	197.50	201.51
5	0	0	89.46	154.27	185.10	205.33
6	0	0.886	102.34	156.51	187.81	205.33
Media	-	7.035	87.50	145.85	181.13	194.72
D.Std	-	12.72	17.98	14.20	14.43	14.03

Producto "E" (100 mg.)

Comprim.	5'	15'	30'	60'	90'	120'
1	12.01	61.86	87.73	107.62	106.22	100.41
2	7.10	38.09	63.86	96.14	101.20	96.89
3	3.97	29.18	73.02	88.28	99.14	102.47
4	12.40	45.45	69.02	92.15	110.73	88.18
5	0	68.44	99.99	105.04	108.79	110.06
6	23.51	49.33	88.38	103.36	110.08	106.33
Media	9.81	48.73	80.34	98.76	106.02	99.06
D.Std	8.22	14.60	13.84	7.73	4.83	9.52

Producto "F" (100 mg.)

Comprim.	5'	15'	30'	60'	90'	120'
1	0	22.30	60.41	94.26	106.55	105.18
2	0	22.55	49.77	89.32	104.53	108.09
3	0	15.96	36.35	85.65	104.02	106.82
4	0	22.42	47.62	86.91	108.20	110.61
5	0	19.89	53.32	88.06	99.06	106.45
6	0	22.42	54.08	90.59	88.86	105.56
Media	0	20.93	50.26	89.13	101.92	107.11
D.Std	-	2.63	8.09	3.05	7.06	1.99

Producto "G" (100 mg.)

Cápsula	5'	15'	30'	60'	90'	120'
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	1.28	1.28	1.28
5	0	0	0	0	0	0.642
6	0	0	0	0	0	0
Media	-	-	-	0.214	0.214	0.321
D.Std	-	-	-	0.524	0.525	0.537

Producto "H" (50 mg.)

Gragea	5'	15'	30'	60'	90'	120'
1	0	0	0	24.15	36.62	46.43
2	0	0	0	28.25	40.10	50.94
3	0	0	0	25.59	42.85	53.51
4	0	0	0	31.52	50.87	48.43
5	0	0	0	16.75	35.31	41.61
6	0	0	0	21.42	37.34	41.61
Media	-	-	-	24.62	40.52	47.08
D.Std	-	-	-	5.18	5.74	4.86

Producto "I" (50 mg.)

Gragea	5'	15'	30'	60'	90'	120'
1	0	0.90	0.07	32.60	49.02	41.10
2	0	0.216	1.79	38.10	49.92	57.17
3	0	1.15	1.76	18.88	49.87	54.49
4	0	0.68	1.67	10.08	51.95	53.59
5	0	0.18	2.44	33.21	50.10	52.45
6	0	0	1.29	35.40	54.59	54.96
Media	-	0.52	1.64	38.05	50.91	52.30
D.Std	-			6.02	2.04	5.70

Producto "J" (50 mg.)

Gragea	5'	15'	30'	60'	90'	120'
1	0	1.06	29.41	48.75	54.49	55.46
2	0	0	30.69	50.62	52.95	54.17
3	0	1.38	33.72	49.65	53.20	53.79
4	0	0.48	32.05	50.04	51.92	51.86
5	0	4.60	39.71	49.97	53.20	53.79
6	0	0	27.54	46.05	53.59	53.40
Media	-	1.25	32.19	49.18	53.23	53.75
D.Std	-	0	4.25	1.65	0.83	1.16

Producto "K" (50 mg.)

Gragea	5'	15'	30'	60'	90'	120'
1	0	0	28.53	51.83	57.60	54.83
2	0	3.87	31.43	42.30	49.44	49.38
3	0	9.40	36.33	50.81	53.30	53.24
4	0	12.16	43.93	53.56	50.12	51.18
5	0	25.98	42.62	52.93	52.88	53.24
6	0	20.94	43.24	48.79	52.19	53.94
Media	-	12.06	37.68	50.03	52.60	52.64
D.Std	-	9.92	6.61	4.14	2.90	1.99

Producto "L" (50 mg.)

Gragea	5'	15'	30'	60'	90'	120'
1	0	0	19.95	39.82	39.78	45.87
2	0	0	0	14.35	39.71	53.79
3	0	0	7.80	39.75	44.53	45.25
4	0	0	6.97	40.92	51.22	52.55
5	0	0	10.83	38.16	47.64	41.81
6	0	0	28.71	43.20	47.36	47.8
Media	-	-	12.23	36.16	45.04	47.78
D.Std	-	-	10.17	10.75	4.62	4.57

APENDICE II

Cantidad remanente sin disolver de cada producto.(mg.)

Tiempo (min)	A	B	C	D
0	190.6	186.4	195.8	194.73
5	190.6	186.4	195.8	194.73
15	189.27	182.9	195.8	187.69
30	137.11	145.89	195.54	107.23
60	40.24	104.85	190.56	48.88
90	25.99	69.72	185.65	13.59
120	0	43.62	176.11	0

Tiempo (min)	E	F	G	H
0	99.06	107.12	99.4	52.5
5	89.24	107.09	99.4	52.5
15	50.33	86.19	99.4	52.5
30	18.72	56.86	99.4	52.5
60	0.29	17.99	99.18	27.8
90	0	5.2	99.18	11.9
120	0	0	99.07	5.4

Tiempo (min)	I	J	K	L
0	52.35	53.75	52.64	57.7
5	52.14	53.75	52.64	57.7
15	51.23	52.49	40.58	57.7
30	50.49	21.56	14.96	45.47
60	14.09	4.57	2.6	21.66
90	1.23	0.52	0.04	12.66
120	0.21	0	0	9.92

VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Stanfield A. B.; Brodie, E.C.; and Yeoman, E.E.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 83, 254 (1953)
- 2.- Searl, R.O.; and Pernarowski, M.
The Bhiopharmaceutical Properties of solid dosage forms
Can, Med. Assoc. J.96, 1513 (1967)
An Evaluation of 23 Brands of Phenylbutzone Tablets.
- 3.- Van Petten G.R.; Feng H.; Withey, R.J. and Lettau H.F.
The Physiological availability of solid dosage forms of Phenylbutazone. In vivo physiological availability and pharmacological considerations.
J.Clin. Pharmacol 11, 177 (1971)
- 4.- Withey R.J.; Feng H.; Cook D. Van Petten G.R.; and Lettau H.F.
The Physiological availability of solid dosage forms of Phenylbutazone, Parte 2. Correlation of in vivo physiological availability and in vitro dissolution parameters.
J. Clin. Pharmacol. 11, 187 (1971)
- 5.- Burns, J.J. et al.
J. Pharmacol Exp. Ther. 109, 346-57 (1953)
- 6.- The Bioavailability of Drug Products. Monographs.
American Pharmaceutical Association. 1976
- 7.- Martindale, The Extra Pharmacopeia. 26th Edition. The Pharmaceutical Press London. 1972. pp25-255.
- 8.- Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition. Mack Printing Company Easton Pennsylvania 1975. pp1051-1052.
- 9.- Clark, E.G.C. "Isolation and identification of Drugs. Vol.I
The Pharmaceutical Press London, 1974. pp492-493

- 10.- Litter, M. "Farmacologia Experimental y Clínica" 5a. Edición,
Editorial El Ateneo, 1977. pp1378-1407
- 11.- Osol-Pratt, The United States Dispensatory, 27th Edition,
J.B. Lippincott Company. Philadelphia Toronto.
- 12.- British Pharmacopeia, London Her Majesty's Stationery Office
1973. pp365
- 13.- The United States Pharmacopeia. U.S.P. XX 20th Edition,
Mack PPub. Co. Easton Pennsylvania, 1980. pp617-618, 955-958,
989-990.
- 14.- Wagner, J.G., "Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics",
Drug Intelligence Publications, Inc., Illinois E.UA. 1971.
- 15.- Khan, K.A. The concept of dissolution efficiency.
J. Pharm. Pharmacol. 27, 48 (1975)
- 16.- Noyes, A.A. and Whitney, W.R. The Rate of solution of solid
substance in their own solutions.
J. A., Chem. Soc. 19 930-934 (1897]
- 17.- Manek, S.P., Tipnis, H.P. and Kulkarni, R.D.
The Physiologic availability of Phenylbutazone tablets
marked in India.
Inter. J. Clin. Pharm. Ther. Tox 19 (4): 163-167 (1981)