



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química

ASPECTOS BIOFARMACEUTICOS DE
FENILBUTAZONA,

TRABAJO MONOGRAFICO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

FILIBERTO LOZANO VILLANUEVA

1 9 8 5



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

I.	INTRODUCCION	1
II.	PROPIEDADES FISICOQUIMICAS	4
III.	PARMACOLOGIA	16
	1. Introducción: a) Inflamación. b) Artritis,	
	2. Usos terapéuticos.	
	3. Mecanismos de acción e interacción.	
	4. Estudios clínicos.	
	5. Efectos farmacológicos.	
	6. Toxicidad.	
	7. Contraindicaciones.	
	8. Presentación, vía de administración y dosis.	
IV.	METODOS DE VALORACION	30
	1. En preparados farmacéuticos.	
	2. En fluidos biológicos.	
V.	PARMACOCINETICA	44
	1. Absorción.	
	2. Concentración en plasma.	
	3. Distribución.	
	4. Metabolismo.	
	5. Excreción.	
	6. Modelo farmacocinético.	
VI.	BIOEQUIVALENCIA	63
	1. Disolución.	
	2. Biodisponibilidad y Bioequivalencia.	
VII.	ESTUDIO DE MERCADO	80
	1. Fabricantes de fenilbutazona en México.	
	2. Cantidad de fenilbutazona que se consume en México.	
	3. Exportación de fenilbutazona.	
VIII.	RESUMEN Y RECOMENDACIONES	82
IX.	BIBLIOGRAFIA	85.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Solubilidad de polimorfos de fenilbutazona, en buffer de fosfatos a 36° C.
- Figura 2. Comparación del perfil de disolución de los diferentes polimorfos de fenilbutazona.
- Figura 3. Modelo de absorción de fenilbutazona.
- Figura 4. Concentración de fenilbutazona en plasma después de una administración oral (cápsulas) e intramuscular.
- Figura 5. Concentración plasmática de fenilbutazona en el estado estacionario, en 3 sujetos después de la administración de dosis progresivas de 200, 400, 800 y 1600 mg de fenilbutazona.
- Figura 6. Estructuras de los metabolitos de biotransformación de fenilbutazona.
- Figura 7. Perfil de disolución de fenilbutazona pura y 12 marcas diferentes de tabletas de fenilbutazona en buffer de fosfatos pH = 7.5 .
- Figura 8. Concentración plasmática de fenilbutazona, después de la administración del producto A a 3 sujetos.
- Figura 9. Concentración plasmática de fenilbutazona, después de la administración del producto E a 3 sujetos.
- Figura 10. Concentración plasmática de fenilbutazona, después de la administración del producto X a 3 sujetos.
- Figura 11. Concentración plasmática de fenilbutazona, después de la administración del producto W a 3 sujetos.

- Figura 12. Efecto del cambio de producto de prueba sobre la concentración plasmática de fenilbutazona.
- Figura 13. Concentración plasmática en 20 pacientes, después de administrar GP-26872 (cápsulas) y fenilbutazona (cápsulas).
- Figura 14. Perfil de disolución de GP-26872 pura ; fenilbutazona pura ; GP-26872 cápsulas y butazolidin.
- Figura 15. Concentración plasmática de fenilbutazona y de GP-26872 después de la administración a 13 pacientes de los dos activos solos puros.

LISTA DE TABLAS

- I. Valores de Rf encontrados para los productos de descomposición de fenilbutazona.
- II. Porcentaje de los productos de descomposición de formulaciones de fenilbutazona con antiácidos, determinados por cromatografía en capa fina.
- III. Solubilidad máxima de los 4 diferentes polimorfos.
- IV. Distribución de fenilbutazona en tejidos de perro después de una dosis de 50 mg / Kg por vía intravenosa.
- V. Niveles de fenilbutazona en rata.
- VI. Distribución de fenilbutazona en ratas.
- VII. Distribución de fenilbutazona en tejidos humanos.
- VIII. Unión a proteínas de fenilbutazona y sus metabolitos utilizando el método de dialisis, en humanos y en perros.
- IX. Unión a proteínas de fenilbutazona utilizando el método de dialisis, en humanos.
- X. Variación de la vida media biológica de fenilbutazona en pacientes con trastornos hepáticos.
- XI. Valores de tiempo de vida media biológica de fenilbutazona, después de la administración intramuscular de diferentes dosis.
- XII. Resultado de la prueba oficial de disolución realizada en productos comerciales mexicanos conteniendo fenilbutazona.

- XIII. Comparación entre tiempo de desintegración, velocidad de disolución y tamaño de partícula de diferentes marcas de fenilbutazona (tabletas).
- XIV. Datos de disolución y desintegración de 12 marcas de tabletas de 100 mg de fenilbutazona.
- XV. Relación entre las constantes de absorción y el grado de disolución de fenilbutazona cápsulas (butazolidin) y GP-26872 cápsulas.
- XVI. Datos de exportación de fenilbutazona, a partir del periodo correspondiente a 1978 - 1983.

CAPITULO I :

INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

La fenilbutazona es un derivado de la pirazolona que se introdujo en el mercado desde el año de 1949, para tratar problemas inflamatorios del aparato musculoesquelético. Posee efectos analgésico y antipirético, pero su principal actividad es como antiinflamatorio potente.

La fenilbutazona es un fármaco que se utiliza ampliamente en nuestro país en el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la gota aguda, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis reumatoide y algunos trastornos semejantes.

La incidencia de este tipo de trastornos se presenta en aproximadamente un 12 % de la población mexicana.

Debido al potente efecto antiinflamatorio que presenta la fenilbutazona, se utiliza en mayor porcentaje que salicilatos e indometazina.

Este fármaco presenta una baja solubilidad en agua, por lo cual es un candidato potencial para presentar problemas de bioequivalencia.

Se ha demostrado que las concentraciones en plasma del fármaco presentan una gran variabilidad interindividual y en un gran número de pacientes se pueden presentar síntomas de toxicidad. Esta toxicidad se debe a la acumulación que sufre el fármaco en el organismo.

En base a lo anteriormente mencionado, se realiza la siguiente monografía, cuyo objetivo es recopilar los datos de fenilbutazona como propiedades fisicoquímicas, farmacología métodos de valoración tanto en preparados farmacéuticos como en fluidos biológicos, farmacocinética, bioequivalencia y estudio de mercado.

En base a los datos obtenidos de la presente monografía se presenta un resumen y recomendaciones logradas y finalmente se anexa la bibliografía.

CAPITULO :

PROPIEDADES

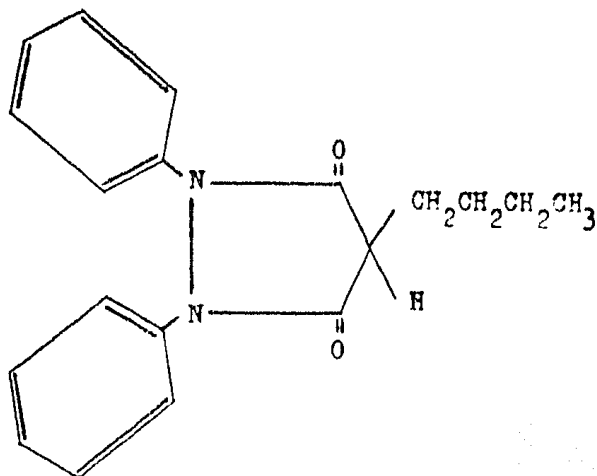
FISICOQUIMICAS

II. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

5.

FENILBUTAZONA

FORMULA MOLECULAR :



PESO MOLECULAR : 308.4

FORMULA CONDENSADA : $\text{C}_{19} \text{H}_{20} \text{N}_2 \text{O}_2$.

SINONIMOS :

Butadiona, Butelgina, Fenilbutazona, Pirazolona.

1,2-Difenil-3,5-pirazolidindiona.

3,5-dioxo-1,2-difenil-4-n-butilpirazolidina.

4-butil-3,5-dioxo-1,2-difenilpirazolidindiona. (1,2,3,4)

NOMBRES PROPIOS:

Artricina, Butazolidina, Butazona, Febuzin. (1,4)

CARACTERISTICAS FISICAS:

Polvo fino blanco, cristalino en forma de agujas largas de aspecto lanoso, de sabor muy amargo. (1,4)

PUNTO DE FUSION:

104°C a 107°C. (1)

SOLUBILIDAD:

Es muy poco soluble en agua, muy soluble en soluciones alcalinas, soluble en etanol (1 en 28 partes), en éter (1 en 15 partes) y en cloroformo (1 en 25 partes). (1,4)

pH : En soluciones alcalinas de hidróxido de sodio: 9-10. (1)

EXTRACCION:

En soluciones acuosas ácidas se extrae por solventes orgánicos.
(1)

CROMATOGRAFIA: (1)

En papel: Sistema PI (4.8 g de ácido cítrico en una mezcla de 130 ml de agua y 870 ml de n-butanol) -Rf = 0,96. Absorbe en la luz ultravioleta y se revela utilizando permanganato de potasio en spray, con el que reacciona débilmente.

Sistema RPIa (fase invertida, buffer de acetatos pH = 4,58) - Rf = 0,96. Absorbe en la región de luz ultravioleta.

Sistema RPIb (fase invertida, buffer de fosfatos pH = 7,4) - Rf = 0,43. Se localiza en forma semejante al sistema RPIa.

En capa fina: Sistema T1 (en solución de amoníaco:metanol (1,5 en 100))-Rf = 0,79. Absorbe en la luz ultravioleta y se revela con reactivo de permanganato de potasio en spray, con el cual se obtiene una reacción positiva.

De gas: Sistema G2/225 (columna de 2,5 % SE-30 de chromosorb TAWHDS, 80-100 mallas, gas acarreador: nitrógeno y un detector de ionización a la flama) tiempo de retención de 1,0 minutos.

ENSAYO DE COLOR: (1)

Micro: Con vanadato de amonio, reacciona dando una coloración úmbrura tenue (con sensibilidad de 1 mcg).

ESPECTRO DE ABSORCION A LA LUZ ULTRAVIOLETA: (1)

Se observa un máximo de absorción a 240 nm en etanol:

$$E_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ etanol} = 240 \text{ nm.}$$

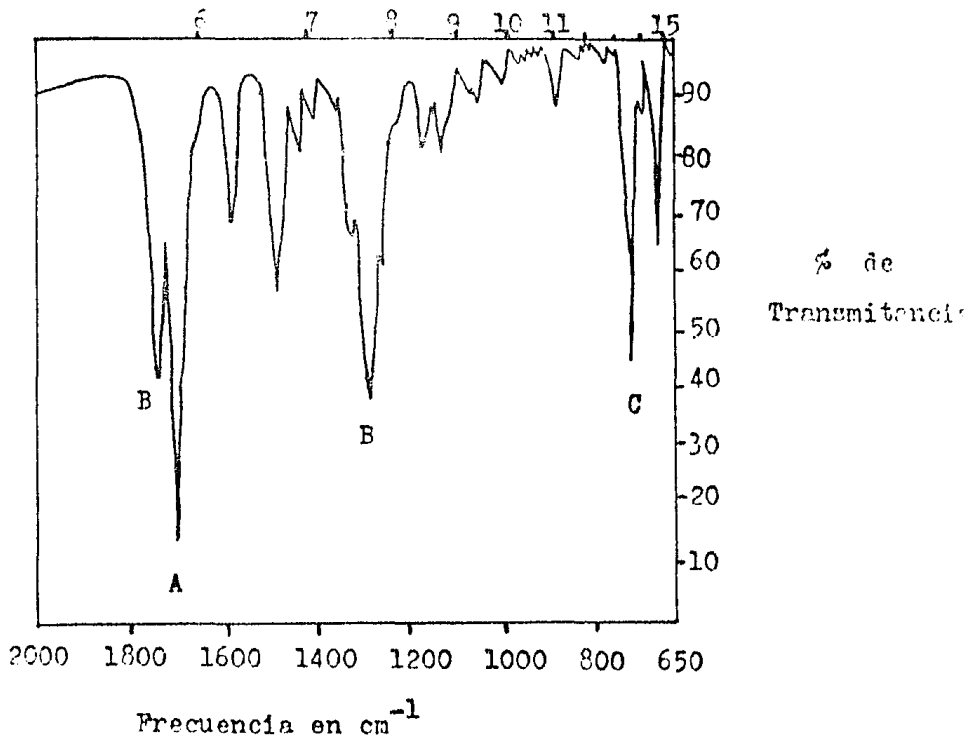
Se observa un máximo de absorción a 264 nm en hidróxido de sodio 0.01 N :

$$E_{1\text{ cm}}^{1\%} \text{ NaOH} = 264 \text{ nm.}$$

pKa : 4.5 (1)

ESPECTRO DE ABSORCION AL INFRARROJO: (1)

Longitud de onda en micrones



$$A = 1708 \text{ cm}^{-1}$$

$$B = 1300 \text{ ó } 1743 \text{ cm}^{-1}$$

$$C = 755 \text{ cm}^{-1}$$

ESTABILIDAD:

En 1978 E.G. Lovering y colaboradores (5), realizaron estudios de estabilidad de formulaciones conteniendo fenilbutazona y antiácidos en formas farmacéuticas de administración oral.

Se estudiaron 19 formulaciones de fenilbutazona y 3 formulaciones conteniendo fenilbutazona y antiácidos, a temperaturas de 37°C, 50°C y 60°C con humedad relativa ambiental y también a 37°C con 75 % de humedad relativa.

Se encontró, que 9 de las formulaciones presentaban evidencia de inestabilidad química, al ser almacenadas a temperatura ambiente, 37°C con humedad relativa ambiental y 37°C con una humedad relativa de 75 %, sin embargo la degradación química sólo ocurre a 60°C y algunas de las formulaciones estudiadas presentaron un 50 % de degradación al término del presente estudio.

De acuerdo con este estudio, las pruebas de estabilidad acelerada no deben de exceder temperaturas de 50°C, ya que el estudio de estabilidad acelerada, sólo es válido si la degradación ocurre por el mismo mecanismo a todas las temperaturas.

Las muestras fueron analizadas, cuantificando el contenido del fármaco inalterado hasta un máximo de 296 días, así mismo se realizó el estudio de disolución utilizando: 900 ml de buffer de fosfatos pH = 7.2 y determinando la absorbencia a 264 nm, encontrándose que la disolución tiende a decrecer con el tiempo a 60°C y en algunos casos a 37°C con humedad relativa de 75 % y a 50°C.

Para la disolución también se tomaron en cuenta los parámetros de formulación de las tabletas, encontrándose resultados diferentes cuando: a) la compresión es directa, b) la tableta está cubierta con una capa de azúcar.

c) la tableta está cubierta con una capa fina.

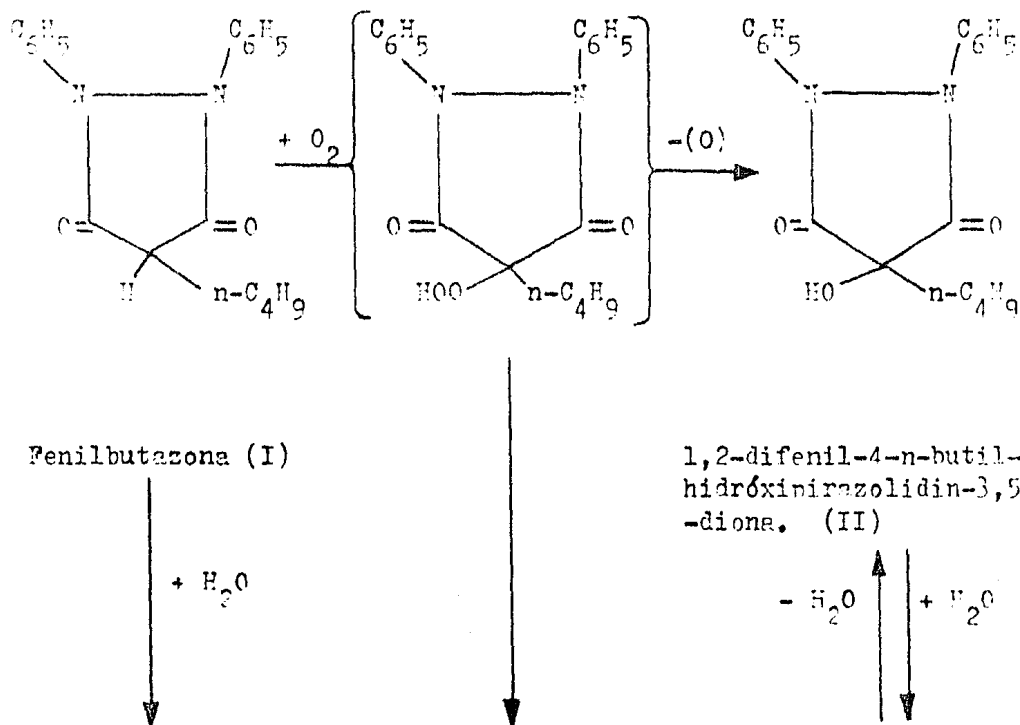
d) la tableta está cubierta con capa entérica.

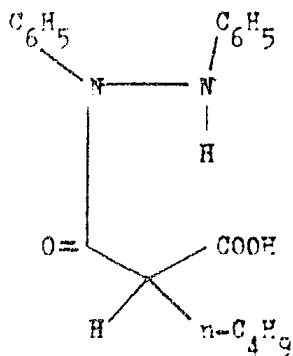
Obteniendo resultados diferentes dependiendo de las características de manufactura de las tabletas.

Estos investigadores concluyeron que tanto la estabilidad, y el porcentaje de disolución dependen tanto de los excipientes empleados como de los procesos de manufactura.

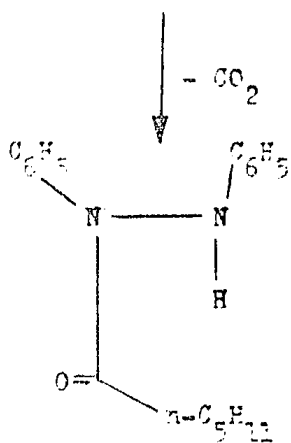
En 1973 (6) y posteriormente en 1980 F. Matsui y colaboradores (7) realizaron estudios para determinar los productos de descomposición de fenilbutazona en formulaciones antiácidas (cápsulas y tabletas), los cuales fueron aislados utilizando un método de cromatografía en capa fina y posteriormente identificados por resonancia magnética nuclear.

Los productos de descomposición que aislaron se presentan a continuación en la misma secuencia que fueron aislados:

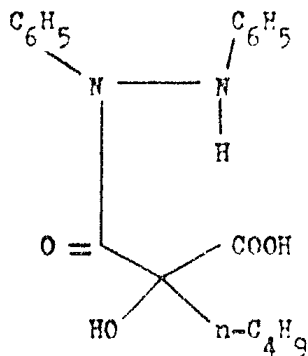




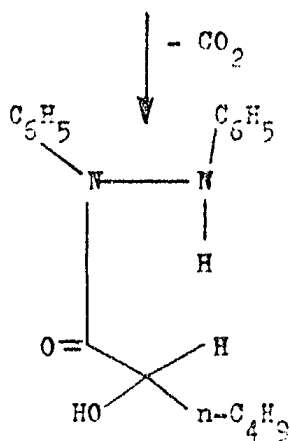
ac. n-butylsalonico mono-(N,N'-difenil)hidrazina. (IV)



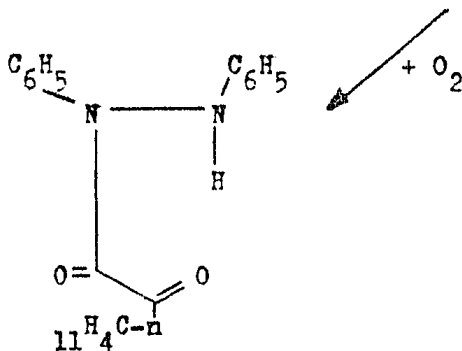
N-caproilhidrazobenceno. (VI)



ac. n-butyltartronico mono-(N,N'-difenil)hidrazina. (III)



N-(α -hidroxicaproil)hidrazobenceno. (V)



N-(α -cetocaproil)hidrazo benceno. (VII)

Los valores de Rf encontrados para los productos de descomposición, utilizando sílica gel GF se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Valores de Rf encontrados para los productos de descomposición de fenilbutazona.

Compuesto	Valores de Rf encontrados
II	0.55
III	0.25
IV	0.39
V	0.55
VI	0.75
VII	0.70

Así mismo se determinó el porcentaje de estos productos de descomposición en las formulaciones, los cuales se presentan en la tabla 11.

Tabla 11: Porcentaje de los productos de descomposición de formulaciones de fenilbutazona con antiácidos, determinados por cromatografía en capa fina.

Formulación	% de productos de descomposición		
	III	IV	VII
Cápsulas			
1	1	1	-
2	1.5	1.5	trazas
3	2	2.5	trazas
4	1	>0.5 < 1	-
5	0.5	0.5	-
6	1.0	0.5	-
7	0.5	0.5	-
Tabletas			
8	>1 < 1.5	1	-

Formulación	% de productos de descomposición		
	III	IV	VII
Tabletas			
9	0.5	0.5	-
10	< 0.5	-	-
11	< 0.5	-	-
12	< 0.5	-	-
13	< 0.5	-	-
14	0.5	0.5	-
15	< 0.5	0.5	-

A partir de los datos obtenidos, los investigadores llegaron a la conclusión de que el producto de descomposición que se encuentra en mayor porcentaje, es el compuesto III (ac. n-butirtrónico mono-(N,N'-difenil)hidrazina, formado a partir de la ruptura del enlace de la amida, debido a la hidrólisis en el compuesto II, y esta hidrólisis es muy factible que ocurra cuando se administra fenilbutazona por vía oral (cápsulas y tabletas). Así mismo concluyeron, que al no existir gran cantidad de agua en el sistema rectal, en la forma farmacéutica de supositorios, el compuesto II es el principal producto de descomposición, reforzándose con la naturaleza de las bases hidrofóbicas que constituyen los supositorios.

En 1977 A. Bruno y colaboradores (8), realizaron estudios de las diferentes formas de los cristales (polimorfos) de fenilbutazona, que por presentar diferentes propiedades físicas, tales como: solubilidad, tensión superficial, disolución y dureza, pueden afectar la estabilidad física y química de la fenilbutazona, así como también su biodisponibilidad.

Las formas polimórficas se obtuvieron de un solo lote de fenilbutazona, la cual fué cristalizada con los solventes adecuados para obtener las 4 diferentes formas de los cristales

(polimorfos) que presenta la fenilbutazona:

- a) Cristalización con ciclohexano (polimorfo II).
- b) Cristalización con n-heptano (polimorfo III).
- c) Cristalización con 2-propanol-agua (polimorfo IV).
- d) Cristalización con isobutanol (polimorfo I).

Para la determinación de la solubilidad, los cristales fueron agitados en 100 ml de solución buffer de fosfatos 0.057 M a pH = 5.95 y a una temperatura de $36^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

La figura 1 nos representa el perfil de solubilidad que presentan los diferentes polimorfos:

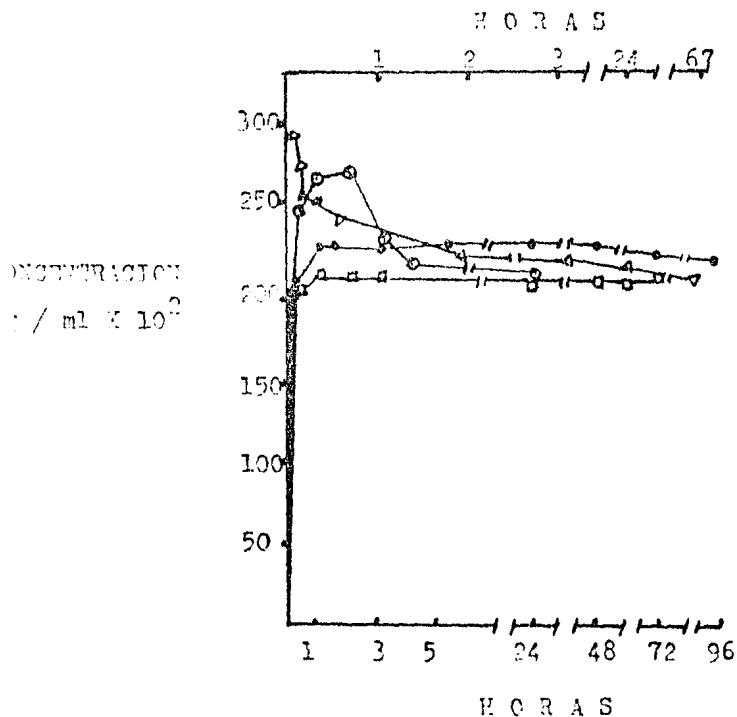


Figura 1. Solubilidad de polimorfos de fenilbutazona, en buffer de fosfatos a 36°C : forma I ▲ (escala alta de tiempo); forma II ⊙ (escala baja de tiempo); forma III ⊗ (escala baja de tiempo) y forma IV ■ (escala baja de tiempo).

De la figura anterior (1), se determinó la solubilidad máxima de los polimorfos, en buffer de fosfatos 0.067 M, los cuales se presentan en la tabla III:

Tabla III. Solubilidad máxima de los 4 diferentes polimorfos.

Forma	Solubilidad (mg / 100 ml)
I	288.7
II	279.9
III	233.6
IV	213.0

Una vez obtenidos los polimorfos, se comprimieron 100 mg de cada uno de ellos, utilizando punzones planos.

Para la determinación del perfil de disolución, se utilizó solución buffer de fosfatos 0.067 M a un pH = 6.95, una temperatura de $36^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, una velocidad de agitación de 50 rpm y determinando la absorbencia en un espectrofotómetro a 264 nm.

El perfil de disolución de los 4 diferentes polimorfos se presenta en la figura 2.

Del estudio los investigadores concluyeron que las diferentes formas de los polimorfos, no presentaban gran diferencia en cuanto al comportamiento de solubilidad, sin embargo, encontraron grandes diferencias en cuanto al perfil de disolución, de las formas I, III y IV con respecto a la forma II y este bajo perfil de disolución se debe principalmente al empaquetamiento cristalino y a la forma del cristal, lo que afecta directamente la biodisponibilidad del fármaco.

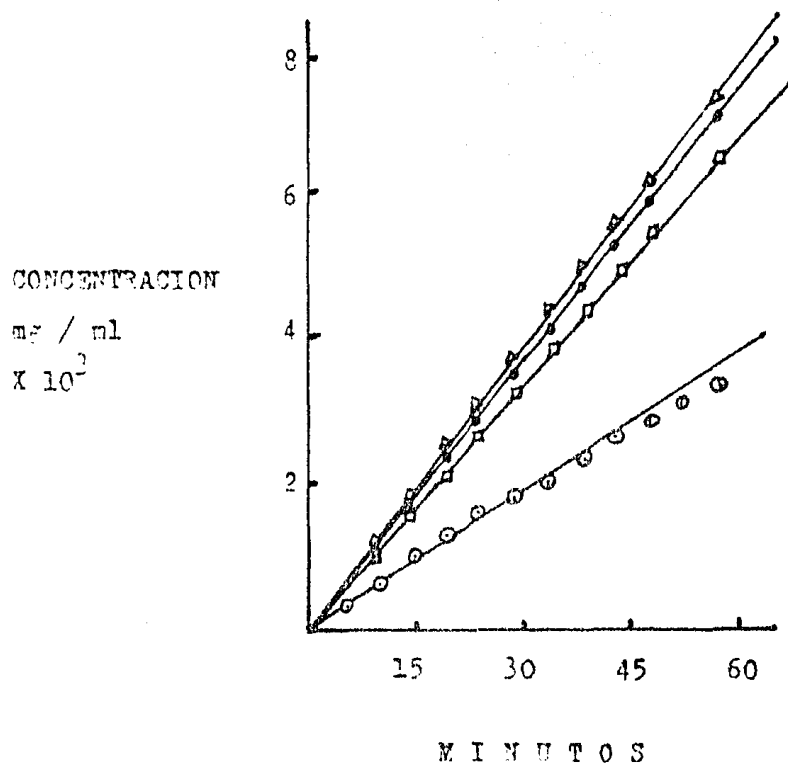


Figura 2. Comparación del perfil de disolución de los diferentes polimorfos de fenilbutazona: forma I (Δ), forma II (\odot) forma III (\otimes) y forma IV (\square) en solución buffer de fosfatos 0.067 M a 36°C .

CAPITULO III :

FARMACOLOGIA

1. Introducción: a) Inflamación. b) Artritis.
2. Usos terapéuticos.
3. Mecanismos de acción e interacción.
4. Estudios clínicos.
5. Efectos farmacológicos.
6. Toxicidad.
7. Contraindicaciones.
8. Presentación, vía de administración y dosis.

III. FARMACOLOGÍA

III.1 Introducción.

a) Inflamación. (9)

La inflamación es un complejo de cambios sucesivos en los tejidos, como reacción a una lesión. Cuando se produce lesión de los tejidos, ya sea, por bacterias, trauma, sustancias químicas, calor ó cualquier otro fenómeno, se libera histamina junto con otras sustancias humorales desde el tejido lesionado, hacia los circundantes. Esto aumenta el riego sanguíneo local y también la permeabilidad de los capilares para las grandes cantidades de líquido que pasa hacia los tejidos, produciéndose edema extracelular local. Los líquidos extracelular y linfático se coagulan por efecto de los exudados tisulares, desarrollándose un edema duro en los espacios que rodean las células lesionadas. Uno de los primeros resultados de la inflamación es el " tabicamiento " que tapa el área lesionada de los tejidos restantes. Los espacios tisulares y los linfáticos del área inflamada quedan bloqueados por coágulos de fibrinógeno, de modo que es difícil que pase líquido por estos espacios, por lo tanto este fenómeno retrasa la discriminación de bacterias ó productos tóxicos.

b) Artritis. (9)

Artritis es un nombre inespecífico que denota inflamación de una articulación. Hay muchas clasificaciones que se fundan en el carácter agudo ó crónico del ataque, en la etiología de la inflamación, en las articulaciones específicas atacadas y en otras consideraciones.

Artritis gotosa. El ataque agudo y crónico de las articulaciones es característico de la gota. La causa reside en que las sales de ácido úrico que proceden especialmente de la degradación proteica no son eliminadas por la orina.

En la dilatada etapa crónica, los depósitos articulares y periarticulares de uratos puede originar destrucción extensa de las superficies de la articulación y la pérdida permanente de la función.

Artritis reumatoide. La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica generalizada, del tejido conectivo.

Aunque afecta corazón, vasos sanguíneos, pulmones, ojos, piel, músculos, nervios periféricos y otros órganos, fundamentalmente se origina, lento, progresivo e invalidante en pequeñas articulaciones periféricas.

III.6 USOS TERAPÉUTICOS

La fenilbutazona se emplea para el tratamiento de la artritis reumatoide y trastornos semejantes, para el tratamiento de la gota aguda. También es útil en algunos trastornos musculoesqueléticos. (10)

La fenilbutazona presenta acción antiinflamatoria, a la dosis de 0.30 g tres veces al día, después de las comidas. Cuando se ha producido la mejoría (generalmente al cabo de una semana) se disminuye la dosis, si es necesario, a la de 0.10 g tres veces al día. La fenilbutazona puede reemplazarse por la oxifenbutazona, a las mismas dosis, con la ventaja de ser menos tóxico para con el inconveniente de no ser analgésico y además de tratarse de un fármaco con el que no existe una amplia experiencia. (11)

Los mejores efectos terapéuticos de la fenilbutazona se han observado en el tratamiento de la gota aguda. Se aprecia excelente mejoría en los pacientes a quienes se administran 100 mg, tres veces al día; del 85 % a 95 % de los ataques agudos se dompan en un tiempo de 24 a 36 horas.

La fenilbutazona es más constante que la colchicina en sus efectos y produce alivio más rápidamente. Así mismo causa menos efectos secundarios en el tracto gastrointestinal.

La eficacia de la fenilbutazona en la gota se debe a una combinación de sus propiedades (efectos) farmacológicas, antiinflamatoria, analgésica y uricosúrica; aunque no es recomendable utilizarla como profiláctico.

En la espondilitis anquilosante, el fármaco ha dado buenos resultados en un 50 % a 65 % de los pacientes tratados con fenilbutazona.

En la osteoartritis, del 20 % al 75 % de los pacientes experimentan alivio al dolor y las exacerbaciones agudas, responden

muy bien al fármaco.

La fenilbutazona debe utilizarse en las enfermedades anteriormente mencionadas, sólo cuando han fallado otros fármacos y sólo después de considerar si los riesgos son menores que las ventajas y bajo estricta vigilancia médica. Cuando se ha administrado durante 7 días y no se advierte mejoría, debe suspenderse la administración del mismo. (64,65,66)

La oxifenbutazona y la fenilbutazona se utilizan como agentes antiinflamatorios, ya que su efecto es mayor que: aminopirina, difirenna y antipirina (pirazolonas); salicilatos (ácido acetilsalicílico, salicilato de sodio); derivados de la quinolina y del para-aminofenol.

También puede ser utilizada en tratamientos en los cuales se desea una potenciación de la acción del otro fármaco, así la combinación de fenilbutazona con anticoagulantes, insulina ó agentes hipoglucémicos, produce una potenciación de la acción farmacológica de éstos agentes farmacéuticos. (15)

III.3 MECANISMOS DE ACCION E INTERACCION

Muchos fármacos antiinflamatorios, como la fenilbutazona inhiben la biosíntesis de sulfatos mucopolisacaridos en tejido conectivo como también en el cartílago, córnea y válvulas del corazón. Esto muestra una acción sobre los procesos generadores de adenosina trifosfato (ATP), ya sea por la inhibición de la respiración celular ó por la desaconexión de la fosforilación oxidativa. Estas conclusiones estan basadas en estudios de la acción del fármaco sobre porciones de tejido conectivo, hígado subcelular ó fracciones de músculo del corazón. (14,71)

H. Boström y colaboradores (35) realizaron experimentos para confirmar, lo que en narrados anteriores se menciona, utilizando para su estudio, ratas blancas macho con un peso de 150 a 200 g, las cuales fueron inyectadas intraperitonealmente a dosis de 100 mg de fenilbutazona por Kg de peso, e inyectando 10 mcg de sulfato (^{35}S) de sodio. Y obteniendo resultados que a continuación se menciona:

La fenilbutazona reduce la incorporación de sulfato (^{35}S) inorgánico dentro del metabolismo de sulfatos polisacaridos en el tejido conectivo, específicamente en cartilago. Esto indica que el fármaco afecta el metabolismo en el cartilago en el animal integro, de alguna manera como afecta el metabolismo in-vivo. El total de ^{35}S excretado, en orina por algunos grupos de animales tratados con fenilbutazona no fué significativamente más alto (no más de 12 %) que el ^{35}S excretado por el grupo control.

Estos autores observaron claramente que la fenilbutazona y su metabolito fenolico, tenían una vida media relativamente larga en humanos, por estos motivos y su especificidad inhiben el metabolismo en el cartilago en vivo. Esto confirma la alta eficiencia de la fenilbutazona como agente anti-reumático.

La fenilbutazona disminuye la absorción de yodo en la tiroides por lo cual en ocasiones se presenta bocio y mixema. La disminución de la absorción de yodo se debe a la inhibición de la descarga hipofisaria de tirotrona ó al efecto directo en la tiroides al inhibir la síntesis de los compuestos orgánicos de yodo.

La fenilbutazona también influye en algunas partes del metabolismo intermedio. Inhibe enzimas del ciclo de Krebs, por lo que la producción de energía se disminuye: esto podría tener profundos efectos en la biosíntesis de muchas sustancias celulares y explicaría la multiplicidad de los efectos de la fenilbutazona. (14,72)

La fenilbutazona inhibe el metabolismo de warfarina, por el desplazamiento a unión a proteínas.

La fenilbutazona potencia la acción de la insulina. Con agentes antidiabéticos como tolbutamida y acetohexamida, la fenilbutazona inhibe la excreción de los mismos y alarga por lo tanto la vida media, además compete por unión a proteínas y esto ocasiona el incremento de hipoglucemia provocada por la tolbutamida y acetohexamida.

Los barbitúricos estimulan el metabolismo de la fenilbutazona por inducción de enzimas microsomiales hepáticas, por lo que el fenobarbital acorta la vida media de fenilbutazona.

La fenilbutazona antagoniza la respuesta terapéutica de la levodopa. (10,13)

III,4 ESTUDIOS CLINICOS

En cuanto a resultados obtenidos con fenilbutazona, Gaudin y Kuzell (16) administraron el fármaco a 409 pacientes que presentaban cuadros clínicos con trastornos reumáticos diversos y obtuvieron en promedio un 60 % de mejorías, no sólo subjetivas sino también objetivas (originándose una disminución del proceso inflamatorio y descenso de la eritrosedimentación).

Por su parte Kelly (17) también realizó estudios con fenilbutazona, administrando el fármaco a 110 pacientes que presentaban cuadros clínicos con trastornos reumáticos, obteniendo mejorías en un 77 % de los casos.

En lesiones inflamatorias médico-quirúrgicas (tales como: contusiones, esguinces, fracturas, abscesos, celulitis, quemaduras, intervenciones de cirugía abdominal y perineal) Cornall y colaboradores (18) trataron 245 casos, obteniendo mejoría en un 70 %.

La fenilbutazona está indicada en tromboflebitis en donde se administra en dosis de 0.30 a 0.60 g diarias durante una semana, en estos cuadros clínicos Stein y Rose (19) realizaron estudios administrando fenilbutazona en 22 casos presentados, obteniendo buenos resultados como son la regresión parcial ó completa de la inflamación venosa.

III.5 EFECTOS FARMACOLOGICOS

Efecto analgésico y antipiretico. El efecto antipirético de la fenilbutazona es menor que el que se obtiene con dosis equivalentes de aminopirina y antipirina. El fármaco posee un ligero efecto antipirético. En el humano la fenilbutazona posee menor eficacia analgésica que la aminopirina y que los salicilatos para aliviar el dolor de origen no reumático. Por ello, se utiliza contra el dolor en las enfermedades inflamatorias, en el cual la base del alivio se debe principalmente a la actividad antiinflamatoria del medicamento.

Efectos sobre el sistema nervioso central. Posee ligeros efectos sedantes. A dosis altas en los animales, la fenilbutazona y la oxifenbutazona estimulan el sistema nervioso central, primero el centro respiratorio con aumento de la frecuencia y amplitud de la respiración, apareciendo luego convulsiones tónico-clónicas (de origen espinal y cortical) y después la muerte por asfixia debido a la contracción de los músculos respiratorios.

Efectos antiinflamatorios. La fenilbutazona imide las reacciones inflamatorias y es semejante a los corticosteroides en su actividad en los modelos experimentales. En el humano los efectos antiinflamatorios de la fenilbutazona se manifiestan en la artritis reumatoide, espondilitis, fibrositis y en el ataque agudo de gota. No se conoce el mecanismo del efecto antiinflamatorio, pero probablemente actúa disminuyendo la permeabilidad capilar. (10)

La fenilbutazona es capaz de inhibir total ó parcialmente los siguientes procesos inflamatorios experimentales:

- a) Inflamación provocada por la inyección subcutánea de formal en la pata de la rata.
- b) Inflamación producida por la inyección de albumina de huevo

4) Efecto del nitrato de plata en la pata de la rata.

e) Peritonitis producida por la inyección intraperitoneal de formalol ó dextran en la rata.

f) Edema provocado por la inyección subcutánea de dextran ó serotonina en la pata de la rata.

Inflamación producida por el aceite de croton en la oreja del conejo y del raton.

g) Queratitis (edema conjuntival) producida por la instilación de esencia de mostaza en el ojo del conejo.

h) Artritis provocada por la inyección intraarticular de suero de caballo en conejos sensibilizados a este antígeno.

i) Inflamación cutánea (eritema) producida por la acción de los rayos ultravioleta sobre la piel del cobayo y la rata.

j) Artritis producida por la inyección intraarticular de albúmina de huevo en el cobayo, previa administración de suero inmunológico antialbúmina.

k) Formación de granuloma con exudado hemorrágico provocado por la inyección subcutánea de aire y aceite de croton en la rata. (15)

Efecto uricoséfico. La fenilbutazona produce un ligero efecto uricoséfico en el humano y en los animales experimentales probablemente debido a uno de sus metabolitos. El efecto uricoséfico se debe a la disminución de la reabsorción del ácido úrico en los tubulos renales proximales, probablemente porque la forma ionica del fármaco, compete por el ácido úrico en la reabsorción.

Efectos en el agua y los electrólitos. La administración de fenilbutazona produce una importante retención de sodio, cloruro y agua en sujetos normales y reumáticos, lo cual causa una disminución de la excreción de fenilbutazona: la retención hidrosalina es capaz de llevar a la producción de edema. Al

suspenderse la administración del fármaco el exceso de sodio, y cloruro se eliminan produciéndose una diuresis compensadora.

El volumen plasmático a menudo aumenta en un 50 %; por ello en algunos casos ha ocurrido descompensación cardíaca y edema pulmonar agudo. Esta expansión del volumen plasmático explica en parte la onería que se presenta durante la administración de fenilbutazona. La retención de iones sodio y cloruro es un efecto directo producido en los tubulos renales.

Efecto sobre el sangre. Producción de agranulocitosis, la fenilbutazona y sus derivados tienen la propiedad de provocar una disminución y aun desaparición de los leucocitos polimorfonucleares ó granulocitos. (11)

Dewse & Potter (20) demostraron la inhibición de la síntesis de DNA en las células de médula ósea in-vitro, al exponerlas durante un período corto de tiempo a concentraciones terapéuticas de fenilbutazona y oxifenbutazona.

Posteriormente Dewse (21) realizó otro experimento para confirmar la inhibición de la síntesis de DNA, utilizando células de fobulos blancos separados de una muestra de sangre peritoneal, utilizando timidina marcada (³H-TdR), y diferentes concentraciones de fenilbutazona, las concentraciones utilizadas representaban el rango de concentraciones del fármaco que se encuentra en plasma de nacies con terapia a largo plazo.

Este autor encontró un incremento en la inhibición de timidina marcada, al incrementar las concentraciones de fenilbutazona en el plasma. La depresión en la incorporación de la timidina marcada en el experimento, muestra el real reflejo de la inhibición de la síntesis del DNA en los linfocitos, causada directamente por la fenilbutazona.

III.6 TOXICIDAD

Muchos pacientes toleran mal la fenilbutazona, variando entre un 23 % y el 44 % de los casos, y en un 10 % a 15 % se tiene que suspender la terapia. Los efectos más frecuentes que se presentan son: (22)

- a) Trastornos gastrointestinales: estomatitis ulcerosa, náuseas, vómitos, diarrea, puede producirse la reactivación de úlceras gastroduodenales con hemorragia y aun perforación.
- b) Edemas, por retención de sodio y agua, no muy frecuentes.
- c) Erupciones cutáneas: Eritematosas, papulosas, vesiculares y surpúricas.
- d) Trastornos nerviosos: vértigos, trastornos visuales, insomnio, euforia y nerviosismo.
- e) Hematuria (favorecida por la administración simultánea de anticoagulantes).

Algunas formas más graves de intoxicación son:

Úlcera péptica (ó su reactivación) con hemorragia ó perforación; reacciones de hipersensibilidad, del tipo de enfermedad del suero; estomatitis ulcerativa; hepatitis (con ictericia, que puede ser grave); nefritis, trastornos sanguíneos (anemia aplásica, leucopenia, agranulocitosis - 0.6 % de los casos-); y trombocitopenia. Se han presentado algunas defunciones principalmente por anemia aplásica y agranulocitosis. Cuando se emplea fenilbutazona debe tenerse constante vigilancia médica del paciente, hacer análisis de sangre frecuentes y restringir la ingestión de electrolitos. Vale más limitar el uso para los tratamientos que no duren más de una semana. Aun entonces la frecuencia de los efectos indeseables es de 10 %. En estos casos conviene que el paciente suspenda el tratamiento si padece alguno de los siguientes trastornos: fiebre, dolor de garganta u otras lesiones bucales, erupción

cutánea, prurito, ictericia, aumento de peso ó heces con aspecto de alquitrán. Los efectos tóxicos más frecuentes y más graves se encuentran en ancianos y no es conveniente utilizar el fármaco en estos casos. (67,68)

La dosis letal en hombres jóvenes se encuentra entre una administración de 5 a 30 g por día.

La dosis letal 50 (vía de administración intravenosa) en ratones es de 123 mg de fenilbutazona por Kg de peso. (1)

La fenilbutazona presenta efectos tóxicos más graves, cuando se aplican dosis mayores de 400 mg por día y durante un tiempo prolongado.

En mujeres con tratamiento continuo de fenilbutazona y con una administración diaria durante 2 meses, se observó que hubo un desarrollo de anemia perniciosa y osteólisis de la médula de los huesos, causando la muerte posteriormente. (23)

Se encontró un caso en que la ingestión de 4 tabletas de fenilbutazona de 100 mg a 10 niños de 10 meses, le causa la muerte después de un tiempo de 12 horas de haber ingerido las tabletas y en el examen post-mortem, se encontraron los siguientes niveles de fenilbutazona: en sangre de 6.8 mg %; en tejido de 16.6 mg %; en músculo 7 mg %; y contenido gástrico 2.1 mg %. En estos casos los niveles de su metabolito oxifenbutazona, fueron de : en sangre de 9.3 mg %; en tejido de 5.9 mg %; en músculo de 1.5 mg % y en contenido gástrico de 1.3 mg % . (69)

III.7 CONTRAINDICACIONES

La fenilbutazona esta contraindicada en pacientes con los siguientes antecedentes clínicos:

- a) En los edemas y cuando existe hipertensión y disfunción cardíaca.
- b) Antecedentes de úlcera gastroduodenal.
- c) En hipersensibilidad a fármacos.
- d) Daño hepático ó renal.
- e) En afecciones hemáticas, especialmente con valores disminuidos de leucocitos.
- f) En hipersensibilidad a pirazolonas.

Cuando se administra fenilbutazona junto con agentes hipoglucémicos, debe de tenerse mucha precaución. (4,24)

III.8 PRESENTACION, VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS

Vía de administración oral. Grageas con cubierta entérica de 0.200 g; tabletas de 0.100 g y cápsulas de 0.100 g.

Vía de administración rectal. Supositorios de 0.500 g y de 0.200 g.

Vía de administración parenteral. Ampollitas de tres mililitros de 0.600 g. Esta vía de administración es poco usual.

Actualmente se encuentran en el mercado comercial, independientemente la vía de administración 22 productos comerciales conteniendo fenilbutazona como principio activo. (62)

CAPITULO IV :**METODOS DE VALORACION**

1. En preparades farmacéuticos.
2. En flúides biológicos.

IV. METODOS DE VALORACION.

IV.1 Métodos de valoración en preparados farmacéuticos.

a) Valoración de materia prima:

En un matraz Erlen Meyer, pesar cuidadosamente 500 mg de fenilbutazona, adicionar 75 ml de acetona, agitar hasta disolución completa y titular con hidróxido de tetrabutil aenio 0.1 N. Determinar el punto final de la titulación potenciométricamente, utilizando un sistema de electrodos de calomel-vídrío (utilizando como puente una sal de bromuro de tetrabutil aenio en metanol 0.01 M).

Correr un blanco, utilizando sólo reactivos para hacer las correcciones necesarias.

PRECAUCION: La valoración se deberá desarrollar bajo atmósfera de nitrógeno.

Cada mililitro de hidróxido de tetrabutil aenio 0.1 N equivale a 30.84 mg de fenilbutazona ($C_{19}H_{20}N_2O_2$). (2)

b) Valoración de fenilbutazona en tabletas y cápsulas:

Preparación del estándar:

Pesar cuidadosamente 50 mg de fenilbutazona estándar, transferirles a un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 75 ml de hidróxido de sodio (1:250) agitar hasta completa disolución y llevar a volumen de 100 ml con el mismo hidróxido de sodio.

Transferir 20 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, llevar a volumen con hidróxido de sodio (1:250) y agitar vigorosamente.

Transferir 10 ml de esta solución con una pipeta volumétrica a un matraz volumétrico de 100 ml, llevar a volumen con agua destilada y agitar vigorosamente.

La concentración de esta solución es de 10 mcg / ml.

Preparación de la muestra:

Determinar el peso promedio de 20 tabletas ó cápsulas de fenilbutazona, pulverizar las tabletas y homogenizar el polvo, en el caso de cápsulas, sacar el polvo y homogenizarlo. Pesar cuidadosamente 500 mg y transferirlos a un matraz volumétrico de 250 ml, adicionar 150 ml de hidróxido de sodio (1:250) agitar vigorosamente durante 45 minutos, y llevar a volumen con hidróxido de sodio, agitar vigorosamente, filtrar a través de papel Whatman No. 41 y descartar los primeros 20 ml de filtrado, transferir 5 ml del filtrado con una pipeta volumétrica a un embudo de separación, adicionar 50 ml de agua y 4 ml de ácido clorhídrico. Extraer con tres porciones de 30 ml cada una de éter, pasar los extractos etéreos a otro embudo de separación y extraer con tres porciones de 30 ml cada una de hidróxido de sodio (1 g en 250 ml de agua), transferir las porciones acuosas a un matraz y burbujear nitrógeno para remover el éter residual, transferir el líquido a un matraz volumétrico de 100 ml (PRECAUTION lavar el vaso de precipitados con hidróxido de sodio 1:250) y referar con hidróxido de sodio 1:250, agitar vigorosamente. Transferir 10 ml con una pipeta volumétrica a un matraz volumétrico de 100 ml y llevar a volumen con agua destilada.

Procedimiento:

Determinar simultáneamente las absorbancias de la muestra y del estándar en celdas de 1 cm, utilizando hidróxido de sodio 1:250 como blanco, y a una longitud de onda de 264 m μ .

Calcular la cantidad de fenilbutazona ($C_{19}H_{20}N_2O_2$) en mg de la porción pesada de las tabletas ó cápsulas utilizando la siguiente fórmula:

$$50 C (Au / As)$$

Donde C es la concentración de fenilbutazona USP; calculada en base seca.

Au y As son las absorbancias de la muestra y del estandar respectivamente. (2)

c) Valoración de fenilbutazona en supositorios.

Determinar el peso promedio de 10 supositorios, cortarlos en pequeñas porciones y pesar el equivalente a 500 mg de fenilbutazona, disolver en 70 ml de acetona y titular con hidróxido de tetrabutil amonio 0.1 N, utilizando azul de tinal en dimetil formamida como indicador hasta llevar al final de la titulación.

Cada mililitro de hidróxido de tetrabutil amonio 0.1 N equivale a 0.03084 g de fenilbutazona ($C_{19}H_{20}N_2O_2$). (2)

D) Determinación espectrofotométrica de fenilbutazona en presencia de sus productos de descomposición.

En 1968 H. D. Beckstead y colaboradores (25) Desarrollaron el método que a continuación se menciona, para la determinación de fenilbutazona en combinación con antiácidos, analgésicos, esteroideos y sus productos de descomposición.

Preparación de la muestra:

Pesar 20 tabletas y determinar el peso promedio por unidad, pulverizar las tabletas y tamizar a través de una malla 80. Para el caso de las cápsulas determinar el peso promedio de 20 cápsulas, vaciar el contenido de cada una de ellas y rescolarlas.

Pesar una porción del polvo de las cápsulas ó tabletas, que sea el equivalente a 40mg de fenilbutazona, transferirlo a un embudo de separación de 250 ml que contenga 20 ml de hidróxido de sodio 0.1 N, adicionar 12 ml de cloroforme y agitar hasta que la fase cloroformica este clara, extraer con 6 porciones de 15 ml cada una de hidróxido de sodio 0.1 N. Reunir las extractos acuosos y acidular con 1.5 ml de ácido clorhídrico -- concentrado, en un embudo de separación. Extraer con 6 porciones de 25 ml cada una de cloroforme, transferir cada una de las porciones a un matraz volumétrico de 250 ml y agitar con cloroforme, agitar vigorosamente. Filtrar la solución a través de un papel Whatman No. 30 ó equivalente, descartar los primeros 10 ml del filtrado.

Tomar una alícuota de 10 ml con una pipeta volumétrica y -- llevarles a sequedad en un rotavapor, transferir el residuo a -- un matraz volumétrico de 200 ml llevando a volumen con hidróxido de sodio 0.1 N.

Preparación del estándar:

Pesar 40 mg de fenilbutazona estándar y transferirlo a un ma-

traz volumétrica de 20 ml, adicionar 65 ml de cloroforme, agitar hasta completa disolución, adicionar 1.5 ml de ácido clorhídrico concentrado, agitar y llevar a volumen con cloroforme -- agitar vigorosamente.

Proceder conforme a la preparación de la muestra desde donde dice " filtrar la solución " .

Medir la absorbancia de la muestra y del estándar, usando como blanco hidróxido de sodio 0.1 N, a una longitud de onda de 232 nm y 264 nm.

Cálculos: para X y Y.

$$AX + 11.07 Y = W \quad (\text{Eq. 1})$$

$$BX + 48.4 Y = Z \quad (\text{Eq. 2})$$

donde:

A = absorbancia de fenilbutazona estándar a 264 nm.

B = absorbancia de fenilbutazona estándar a 232 nm.

W = absorbancia de la muestra a 264 nm.

Z = absorbancia de la muestra a 232 nm.

11.07 = absorbancia de los productos de descomposición a 264nm.

48.4 = absorbancia de los productos de descomposición a 232nm.

Una vez determinando el valor de X por las ecuaciones simultáneas (Eq. 1 y 2) se puede determinar:

$$X \times \frac{250}{10} \times \frac{200}{1000} \times \frac{\text{peso promedio por unidad}}{\text{peso de la muestra tomada}} = \text{g. de fenilbutazona por unidad.}$$

$$Y \times \frac{250}{10} \times \frac{200}{1000} \times \frac{\text{peso promedio por unidad}}{\text{peso de la muestra tomada}} = \text{g. presentes del producto de descomposición por unidad.}$$

$$\frac{X}{X + Y} \times 100 = \% \text{ de fenilbutazona base}$$

$$\frac{Y}{X + Y} \times 100 = \% \text{ de los productos de descomposición en el fármaco total.}$$

Los aspectos principales de este método son:

- 1) Al disolver la muestra en hidróxido de sodio 0.1 N y adicionar cloroforme, en la fase cloroformica se disuelven alcaloides, esteroides y otros componentes básicos y neutros.
- 2) Al acidular con ácido clorhídrico concentrado, la Fenilbutazona se disuelve en la fase cloroformica y algunos alcaloides cuaternarios quedan disueltos en la fase acuosa.

Esta técnica de análisis puede utilizarse para determinar la Fenilbutazona en presencia de:

analésicos, antiácidos, esteroides, alcaloides, alcaloides cuaternarios y aún en presencia de los productos de descomposición de la Fenilbutazona.

IV.2 Métodos de valoración en fluidos biológicos

1) Métodos espectrofotométricos:

J. J. Eurns y colaboradores (26) desarrollaron un método espectrofotométrico, por el cual la fenilbutazona puede ser cuantificada mediante una extracción con n-hexano, a partir de una mezcla acidificada y su posterior reextracción con solución de hidróxido de sodio 2.5 M y determinando la absorbancia a una longitud de onda de 265 nm.

A pesar de que este método es sensible, no es específico ya que muchos fármacos, principalmente barbitúricos, absorben en esta región, así mismo, ciertos componentes naturales del plasma absorben en la región de 250-270 nm y también interfieren los metabolitos, oxifenbutazona y γ -hidroxifenilbutazona.

Posteriormente Jack E. Wallace (27) desarrolló un método espectrofotométrico específico, referido para la determinación de fenilbutazona en fluidos biológicos. La técnica se basa en la oxidación de fenilbutazona a azobenceno, utilizando permanganato de potasio y su posterior determinación al ultravioleta a 314 nm.

Método: Se toman 5 ó 10 ml de sangre, orina ó un equivalente en gramos de contenido gástrico ó tejido homogenizado, se ajusta el pH entre 1 y 2 con ácido clorhídrico 1 N.

La mezcla se extrae con 200 ml de n-hexano y se agita vigorosamente. Se separa la fase orgánica la cual se extrae con 5 ml de solución de hidróxido de sodio 0.5N. Se transfieren 4 ml de la fase acuosa a un matraz, se adicionan 20 ml de permanganato de potasio (al 1% en una mezcla de tiosulfato de sodio 0.4 M y de solución de hidróxido de sodio 0.4 M (pH = 12.4)) y 10 ml de n-hexano, agitar con una barra magnética. El contenido se refluxa durante 30 minutos con agitación constante. Transcurrido este periodo de tiempo, se enfría el matraz, se separa

el n-heptano, se lava con 5 ml de ácido clorhídrico 0.5 N y se determina la absorbancia en un espectrofotómetro a 314 nm, utilizando n-heptano como blanco. Este método es lineal en el rango de concentración de 4 a 20 mcg / ml y el porcentaje de recuperación promedio fué de 88.3 % en sangre y 90.6 % en orina.

El método descrito es sensible y altamente específico para la fenilbutazona, sin embargo es laborioso y requiere de mucho tiempo.

ii) Métodos por cromatografía.

C. Charette y colaboradores (28) desarrollaron un método por cromatografía de gas-líquido, sensible y específico para cuantificar fenilbutazona y su metabolito oxifenbutazona en muestras de plasma, utilizando 5-(4-hidróxifenil)-5-fenilhidantoina como estándar interno (estándar 11) y 1-(o-clorofenil)-1-(p-clorofenil)-2,2,2-tricloro etano como estándar externo (estándar 1).

La técnica a seguir fué la siguiente:

A 1 ml de plasma se le adicionan 1 ml de estándar 11 (1.11 mcg / ml), 2 ml de ácido clorhídrico 1 N y 5 ml de éter. La muestra se agita a 19 rpm durante 10 minutos, posteriormente se centrifuga a 2500 rpm durante 10 minutos. Se transfieren 4 ml de la fase etérea a otro tubo centrifuga conteniendo 5 ml de buffer de fosfatos (pH = 11.2), se centrifuga por 10 minutos y se descarta la fase etérea, la fase acuosa se acidifica con 2 ml de ácido clorhídrico 3 N y se extrae con 2 porciones de 5 ml cada una de n-heptano, las fases orgánicas se combinan y se transfieren a un tubo (las fases acuosas de buffer se utilizan para la cuantificación de oxifenbutazona, la cual se presenta en la siguiente sección) conteniendo 1 ml de estándar externo (estándar 1), se evapora a sequedad bajo corriente de nitrógeno

se adicionan 50 ml de solución metanólica de hidróxido de trimetil anilina (0.2 N) y se inyecta 1 ó 2 ml al cromatógrafo de gases, equipado con un detector de ionización a la flama, y bajo las siguientes condiciones:

Columna de acero inoxidable (2.4 m x 0.3 cm) empacada con OV-7 al 3^o, 80-100 mallas; temperatura del inyector 310^oC; temperatura del detector 300^oC; temperatura de la columna 260^oC y velocidad del gas acarreador (nitrógeno) 40 ml / minuto.

El método presenta linealidad en el rango de concentración de 2 - 64 mcg / ml, con un coeficiente de variación de 4.65 % y un coeficiente de determinación de 1. El porcentaje de recuperación en plasma fué de 98 %.

Determinación de oxifenbutazona:

Para la cuantificación de oxifenbutazona se utiliza el buffer de fosfatos remanente de la extracción de fenilbutazona, al cual se le añaden 2 ml de n-hexano, se agita levemente. Se remueve el n-hexano con una pipeta pasteur. A la fase acuosa se le añaden 2 porciones de 5 ml cada una de éter, se agita mecánicamente por 15 minutos seguido de una centrifugación por 10 minutos a cada una. Se toman 4 ml de la fase etérea de la primera extracción y 5 ml de la segunda, se mezclan y se evaporan bajo corriente de nitrógeno, se adicionan 20 ml de solución metanólica de hidróxido de trimetil anilina 0.2 N y se inyectan de 1 a 2 ml en el cromatógrafo de gases, equipado con una columna de acero inoxidable (1.2 m x 0.3 cm) empacada con OV-7 al 5^o y una velocidad del gas acarreador (nitrógeno) de 27 ml / minuto, siendo las condiciones del equipo las mismas que para fenilbutazona.

El método presenta linealidad en el rango de 1-16 mcg / ml sin embargo la recuperación promedio de oxifenbutazona es sola-

mente de un 35 %.

Este método presenta la ventaja que la determinación tanto del fármaco como de su metabolito se realizan en la misma muestra de plasma, sin embargo para el análisis se requieren de 2 columnas diferentes, lo cual dificulta la técnica, ya que se requieren 2 cromatógrafos para hacer las cuantificaciones simultáneas. Así mismo es específico, ya que el metabolito γ -hidroxifenilbutazona se puede distinguir fácilmente, por lo tanto puede ser utilizado en los estudios de farmacocinética.

J. A. Moran (30) desarrolló un método por cromatografía de gases, sensible y específico para la cuantificación de fenilbutazona, basado en la oxidación de la fenilbutazona a azobenceno mediante la utilización de permanganato de potasio y su posterior determinación por cromatografía de gases utilizando un detector de ionización a la flama.

La técnica a seguir fué la siguiente:

A 3 ml de plasma se le adicionan 20 ml de hexano y 1 ml de ácido clorhídrico 0.1 N, se agita durante 5 minutos, se transfieren 15 ml de la fase orgánica y se extrae con 5 ml de hidróxido de sodio 1 N. La fase orgánica se desecha y la fase acuosa se le adicionan 2 ml de permanganato de potasio en agua (2 % W / v) se calienta en un baño de agua durante 5 minutos, se deja enfriar, se adicionan 10 ml de hexano y se agita durante 5 minutos, se deja enfriar durante 2 ó 3 minutos y se toma una alícuota de la fase orgánica y se inyecta en el cromatógrafo.

Las condiciones utilizadas en el método descrito fueron: columna de acero inoxidable (0.3 m x 4 mm) empacada con DC-200 al 10 % sobre Gas-chrom Q; 80-100 mallas; temperatura de la columna 120°C; temperatura del inyector 150°C; temperatura del detector 200°C; flujo de gas acarreador (nitrógeno) 5 ml / min.

Este método desarrollado es una modificación del método

realizado por Jack E. Wallace (27) además de que es específico se puede cuantificar hasta 1 mcg, con un porcentaje de recuperación del 75 %, fácilmente se distingue de sus metabolitos oxifenbutazona y γ -hidroxifenilbutazona.

Francoise Farfil y colaboradores (31) desarrollaron un método simple, rápido y específico para la determinación de fenilbutazona por cromatografía de gas-líquido, utilizando un cromatógrafo equipado con un detector de captura de electrones y un análogo de la fenilbutazona : el 4-butil-1,2-bis(p-tolil)-3,5-pirazolidina como estándar interno II.

La técnica a seguir fué la siguiente:

En un tubo de vidrio se colocan 500 mcl de estándar interno II (1 mcg / ml) se evapora a sequedad bajo corriente de nitrógeno, se añaden 100 mcl de plasma conteniendo fenilbutazona, 1 ml de buffer titrisol pH = 5 y 4 ml de benceno, se agita mecánicamente durante 20 minutos y posteriormente se centrifuga a 5000 rpm durante 10 minutos. La fase orgánica se transfiere a otro tubo y se lleva a sequedad bajo corriente de nitrógeno, al residuo se le adicionan 500 mcl de benceno, se mezcla perfectamente y finalmente se inyectan 3 mcl en el cromatógrafo de gases.

Las condiciones utilizadas en este método fueron: Columna OV-17 al 5 %, 80-100 malla sobre chromosorb WHP, temperatura de la columna 250°C; temperatura del inyector 300°C; temperatura del detector 300°C y velocidad de flujo del gas acarreador (metano-argon) 70 ml / minuto.

El método descrito es simple, presentando linealidad en el rango de 100-50000 ng / ml al tomar una alícuota de 100 mcl de la muestra, sin embargo puede detectar hasta 10 ng / ml si se toman alícuotas de 1 ml de muestra.

M. C. Bigot y colaboradores (32) desarrollaron un método para la cuantificación de fenilbutazona, utilizando un cromatógrafo de gas-líquido, equipado con un detector selectivo de nitrógeno U, una columna de vidrio empacada con SE-30 de 4 mm de espesor y diazepam como estándar interno.

La técnica a seguir es la siguiente:

En un tubo centrifuga se colocan 100 a 200 μ l de plasma, se adicionan 100 μ l de estándar interno (5 μ g de diazepam / ml) 100 μ l de buffer de fosfatos pH = 2 y 0.5 ml de cloroformo. Se agita durante 6 minutos y posteriormente se centrifuga a 1500 rpm durante 5 minutos. Se toma una alícuota de 1-2 μ l de la fase orgánica la cual se inyecta al cromatógrafo.

Las condiciones utilizadas en el método descrito fueron: temperatura del inyector 290°C; temperatura de la columna 245°C y temperatura del detector de 290°C; flujo de gas acarreador de 40 ml / minuto; flujo de hidrógeno 24 ml / minuto; flujo de aire 160 ml / minuto y velocidad de la carta de 2.5-5 mm / minuto.

Este método es rápido y tiene un comportamiento lineal en el rango de 2 ng / ml - 150 μ g / ml, con un coeficiente de variación de 2.5 a 4 %. Se encontró que no existen interferencias con sustancias endógenas, ni con sustancias exógenas como son: vincamina, quinidina y clonazepam.

R. W. Sears y colaboradores (29) desarrollaron un método por cromatografía de líquidos de alta resolución, sensible y específico para la cuantificación simultánea de fenilbutazona y su metabolito oxifenbutazona en plasma, utilizando 2,4-dinitrofenilhidrazona del 3,4-dimetoxibenzaldehído como un estándar interno.

La técnica a seguir fué la siguiente:

A 1 ml de plasma se le adiciona 1 ml de ácido clorhídrico 1 M

y 6 ml de solución estándar interno (15-75 mcg / ml) en ciclohexano-éter (1:1) y se agita a 30 rpm durante 15 minutos, posteriormente se centrifuga a 3000 rpm durante 2 a 3 minutos. La fase orgánica se transfiere a otro tubo centrifuga mediante una pipeta pasteur, se lleva a sequedad bajo corriente de nitrógeno, se adiciona 1 ml de cloroformo y se evapora a sequedad. Al residuo se le adiciona de 50 a 200 mcl de cloroformo, se toman alicuotas de 10 mcl y se inyectan al cromatógrafo de líquidos equipado con un detector de ultravioleta a 254 nm y bajo las siguientes condiciones:

Columna de acero inoxidable (100 cm x 1.8 mm): fase móvil de ácido acético-tetrahidrofurano 0.002-23 % (respectivamente) en n-hexano a una velocidad de flujo de 60 ml / hora y una temperatura de 35°C.

El método presenta linealidad en el rango de 0.230 - 37.64 mcg / ml, con un promedio de recuperación en plasma de 99.38 % y una desviación estándar de 1.17 %. Para la oxifenbutazona el rango de linealidad se encontró de 0.315 - 43.37 mcg / ml, con un promedio de recuperación en plasma de 99.28 % y una desviación estándar de 1.26 %.

Uno de los pasos más importantes en el seguimiento de esta técnica, es la adición del estándar interno, porque nos elimina la posibilidad de error en los procesos de transferencia y evaporación. Además el uso de derivados de 2,4-dinitrofenil hidracina como estándar interno, se debe a su fácil síntesis, estabilidad e intensidad de absorber en el espectro al ultravioleta a 254 nm. Así mismo es específico, ya que el metabolito γ -hidroxifenilbutazona se distingue fácilmente, por lo consiguiente, es utilizado para estudios de farmacocinética.

CAPITULO V :

FARMACOCINETICA

1. Absorción.
2. Concentración en plasma.
3. Distribución.
4. Metabolismo.
5. Excreción.
6. Modelo farmacocinético.

V.I ABSORCION

En la figura 3 se presenta el modelo para la absorción de fenilbutazona de acuerdo a su vía de administración.

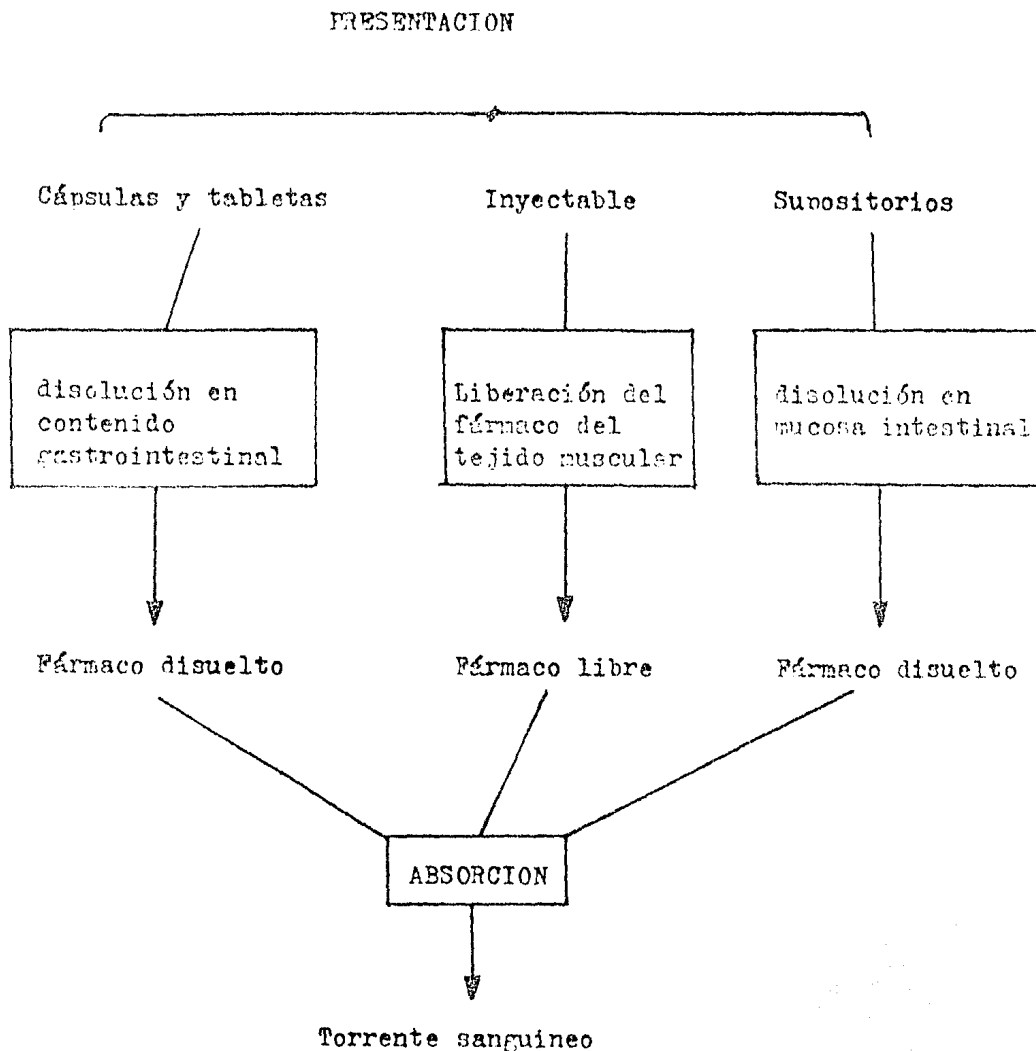


Fig. 3. Modelo de absorción de fenilbutazona.

Los pasos principales que pueden afectar la absorción de fenilbutazona:

Vía oral. Depende de la disolución del fármaco en el contenido gastrointestinal, la cual se ve afectada por los diferentes procesos de manufactura de tabletas, cápsulas y grageas.

Vía parenteral. Depende directamente de la liberación del fármaco del tejido muscular.

Vía rectal. Depende de la disolución en la mucosa intestinal la cual se ve afectada por los diferentes procesos de manufactura de supositorios.

La fenilbutazona se absorbe adecuadamente después de una administración oral; es lentamente absorbida después de una administración intramuscular y bien absorbida por vía rectal.

La fenilbutazona se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando niveles terapéuticos máximos en plasma después de dos horas de su administración. (1,10,24,40)

J. J. Burns y colaboradores (26) realizaron estudios sobre la absorción de fenilbutazona después de la administración de 300 mg de fenilbutazona por vía oral (cápsulas) e intramuscular a 11 sujetos.

Se observó que los pacientes a los cuales se les administró fenilbutazona por vía oral, alcanzaron niveles plasmáticos máximos de fenilbutazona en plasma a las dos horas después de haber administrado el fármaco; en cambio a los sujetos que se les administró por vía intramuscular, la concentración máxima de fenilbutazona en plasma se alcanzó entre 6 a 10 horas después de haber administrado el fármaco. Los resultados obtenidos se pueden observar mas claramente en la figura 4.

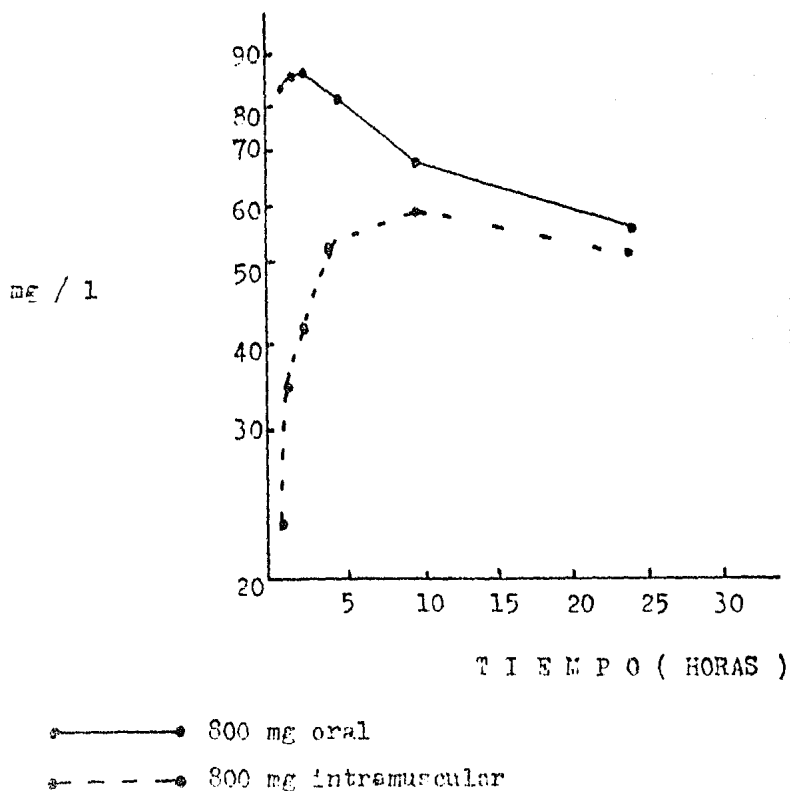


Figura 4. Concentración de fenilbutazona en plasma después de una administración oral (cápsulas) e intramuscular de 800 mg.

Al observar esta lenta absorción de fenilbutazona después de la administración intramuscular, los autores sugirieron que el fármaco se encontraba en el sitio de la inyección y era pobremente liberada al sistema circulatorio, para lo cual realizaron un estudio en dos conejos a los cuales se les administró fenilbutazona (sal sodica en 20 % en solución) en dosis de 100 mg por Kg de peso, por vía intramuscular. Los animales fueron sacrificados dos horas después de la inyección de fenilbutazona y se analizó el contenido de fármaco en el músculo circundante a la inyección, encontrándose que en un animal se encontraba el 40 % y en el otro un 15 % de la dosis de fenil-

butazona administrada.

Edward G. Lovering y colaboradores (39) realizaron estudios para determinar si la absorción de fenilbutazona se ve afectada por algunos nutrientes (leche descremada, albumina de huevo, lecitina de huevo, mucina porcina, sacarosa, sacarina sodica, colesterol y sulfato ferroso); concentraciones bajas de sales biliares (deoxicolato sodico, tauroglicolato sodico y glicolato sodico) y excipientes empleados para la manufactura de tabletas y cápsulas de fenilbutazona.

El estudio se realizó en membranas de polimetilsiloxano e intestino de rata.

Los resultados encontrados demostraron que la absorción de fenilbutazona decrece en presencia de gelatina, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, leche descremada, albumina de huevo, lecitina de huevo, Lauril sulfato de sodio, polisorbato 80 y bromuro de cetrimonio. También se encontró que la absorción en el intestino de rata se incrementaba cuando las concentraciones de sales biliares eran bajas, así como en presencia de carbóximetil celulosa y mucina porcina. Así mismo se determino que algunas sustancias no ocasionaban ninguna alteración en la absorción de fenilbutazona, como son lactosa, talco, kaolín, cloruro de calcio, acacia, sulfato de calcio, sacarosa, sacarina sodica, colesterol, sulfato ferroso y estearato de magnesio.

El porcentaje de absorción de una dosis oral de fenilbutazona parece decrecer por la administración conjunta de anti-depresores triciclicos. (1,10,24,40)

V.2 CONCENTRACION DE FENILBUTAZONA EN PLASMA

Durante la terapia con dosis oral de 200 a 600 mg por día la concentración plasmática de fenilbutazona es de 50 a 110 mcg por ml. Después de la administración oral de 200 mg de fenilbutazona, la concentración plasmática alcanza niveles de 50-70 mcg / ml que es alcanzado en un periodo de 2 a 6 horas. Una dosis intramuscular de fenilbutazona de 200 mg alcanza los mismos niveles que la administración oral pero en un periodo de 6 a 10 horas. (1,24,40)

J. J. Burns y colaboradores (26) realizaron un estudio para determinar los valores de concentración plasmática de fenilbutazona después de administrar dosis repetidas de 800 mg del fármaco por un periodo de 14 días. Las muestras de sangre se tomaron después de la dosis matutina del paciente, encontrando que la concentración plasmática en el estado estacionario se alcanza a los 4 días. Esta concentración en el estado estacionario varía grandemente entre individuos. De esta manera en 60 pacientes tratados, se encontró que la concentración en el estado estacionario se encontraba en el rango de 90 a 150 mcg / ml. Estos valores reflejan las grandes diferencias interindividuales en el metabolismo del fármaco.

Estos mismos autores realizaron otro estudio con el fin de determinar las concentraciones en plasma después de administrar fenilbutazona a diferentes dosis. El estudio se llevó a cabo en 6 voluntarios clínicamente sanos, a los cuales se les administró dosis progresivas de 400, 800 y 1600 mg. Cada una de estas dosis fué administrada a los individuos durante 3 días encontrándose que los niveles de fenilbutazona no son proporcionales a la dosis. Así cuando se administraban dosis de 1600 mg los niveles en plasma eran un poco más elevados que cuando se administraban dosis de 800 mg, lo cual se puede --

visualizar en la figura 5.

Estos autores sugieren que la biotransformación de la fenilbutazona se incrementa al administrar dosis altas de fenilbutazona.

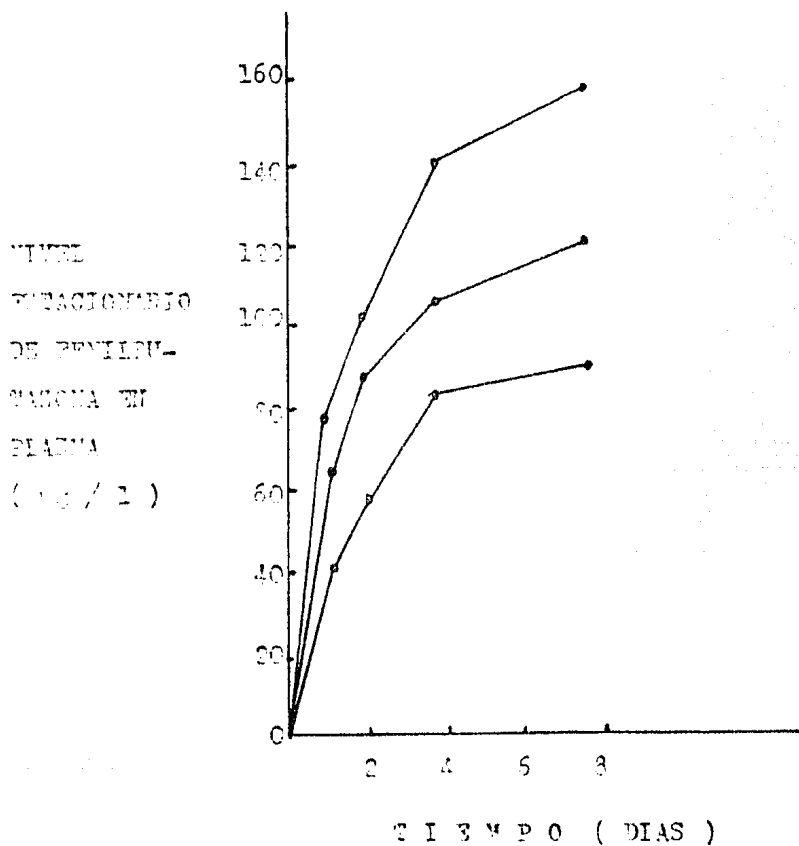


Figura 5. Concentración plasmática de fenilbutazona en el estado estacionario, en tres sujetos después de la administración de dosis progresivas de 200, 400, 800 y 1600 mg de fenilbutazona.

V.3 DISTRIBUCION

Se determinó la distribución de fenilbutazona en diferentes tejidos de perro, a los cuales se les administró una dosis de 50 mg de fenilbutazona por Kg de peso, por vía intravenosa y se sacrificaron 3 horas después (26). La concentración del fármaco en los diferentes tejidos se presenta en la tabla IV.

Tabla IV. Distribución de fenilbutazona en tejidos de perro después de una dosis de 50 mg / Kg por vía intravenosa.

Tejidos	Concentración de fenilbutazona en mg / Kg
plasma	79
agua de plasma	2.0
células rojas	9.2
pulmón	15
riñón	48
hígado	64
corazón	30
músculo	8.1
cerebro	15
grasa lumbodorsal	23

Como se puede observar en la tabla IV la mayor parte de fenilbutazona se concentra en el plasma con valores relativamente altos en comparación con los otros tejidos estudiados.

Jack E. Wallace (27) realizó experimentos para determinar la distribución de fenilbutazona en varios tejidos de rata, después de administrar una dosis de 50 mg / Kg de peso, la concentración del fármaco en diferentes tejidos se presenta en las tablas V y VI, en las que se puede observar que la concentración de fenilbutazona en varios tejidos, órganos y fluidos biológicos

debece en el orden siguiente: hígado, riñón, sangre total, grasa, músculo y cerebro.

Tabla V. Niveles de fenilbutazona en rata.

Tejido o fluido biológico	Concentración en especímenes en $\mu\text{g} / \text{g} (\text{ml})^a$	
	macho ^b	hembra ^b
sangre	32.2	63.3
cerebro	5.3	8.8
grasa	18.4	34.6
riñón	37.9	52.3
hígado	54.5	77.4
músculo	8.0	14.3

a) valores obtenidos después de 6 horas de ser administrada, en una cantidad de 50 mg / Kg de peso. Las ratas se mantuvieron en ayuno durante 16 horas previo al estudio.

b) resultados promedio de 10 ratas.

Tabla VI. Distribución de fenilbutazona en ratas.

Tejido	Distribución promedio en relación al plasma \pm S.D. (concentración en tejido / concentración en plasma)	
	macho ^b	hembra ^b
sangre	1.0 \pm 0.02	1.0 \pm 0.03
cerebro	0.15 \pm 0.02	0.16 \pm 0.03
grasa	0.57 \pm 0.09	0.58 \pm 0.15
riñón	0.95 \pm 0.12	1.33 \pm 0.15
hígado	1.05 \pm 0.15	1.74 \pm 0.14
músculo	0.24 \pm 0.02	0.23 \pm 0.04

a) valores obtenidos después de 6 horas de ser administrada, en una cantidad de 50 mg / Kg de peso. Las ratas se mantuvieron en ayuno durante 16 horas previo al estudio.

b) resultados promedio de 10 ratas.

De las tablas anteriores se observa que es interesante que los tejidos de las ratas hembra exhiben consistentemente niveles más altos de fenilbutazona que los correspondientes en las ratas macho. La mayor eficiencia en la absorción, en las ratas hembra indica que hay una influencia hormonal, a la que se atribuye esta diferencia. Este efecto observado, también se refleja en humanos, ocasionando mayor toxicidad en mujeres.

J. J. Burns y colaboradores (26) determinaron la distribución de fenilbutazona en humanos a los cuales se les administró 800 mg de fenilbutazona por vía oral, 8 días antes de su muerte.

Los tejidos fueron removidos y homogenizados después de transcurrir 3 horas del examen post-mortem, obteniendo la concentración del fármaco en los diferentes tejidos, los cuales se presentan en la tabla VII.

Tabla VII. Distribución de fenilbutazona en tejidos humanos, en pacientes tratados con 800 mg de fenilbutazona oralmente, 8 días antes de su muerte. Los tejidos fueron removidos para analizarlos 3 horas después del examen post-mortem.

Tejido	Concentración de fenilbutazona en mg / Kg
plasma	115
agua de plasma	2.3
adrenales	80
corazón	55
brazo	37
hígado	70
pulmón	78
músculo	45

Como puede observarse al igual que en la tabla IV la con-

concentración de fenilbutazona en plasma es más alta que los demás tejidos.

Otros autores (44) reportan que en pacientes tratados con fenilbutazona, la concentración del fármaco en leche materna es de 0.2 a 0.6 mg del fármaco por cada 100 ml de leche y en términos generales un 0.4 % de la dosis diaria se encuentra en la leche materna.

Volumen de distribución. El volumen de distribución aparente (46) es de 0.1 l / Kg (asumiendo que el volumen del plasma es igual al 4 % del peso de la sangre total).

El volumen de distribución (49) de fenilbutazona se encontró que era de 10 l ; la fracción libre en plasma (F_u) fué de 0.005 ; el volumen de distribución libre (V_u) fué de 2000 l y el porcentaje libre de fenilbutazona en sangre fué de 2.

Unión a proteínas. James M. Perel y colaboradores (36) realizaron estudios para determinar el porcentaje de unión de fenilbutazona a proteínas plasmáticas, tanto en humanos como en perros. Los resultados obtenidos se resumen en las tablas VIII y IX.

Tabla VIII. Unión a proteínas de fenilbutazona y sus metabolitos utilizando el método de dialisis.

Fármaco	Hombres		Perros	
	concentración en el equilibrio. mg / l	unión %	concentración en el equilibrio. mg / l	unión %
Fenilbutazona	100	99	80	92
Oxifenbutazona (metabolito I)	98	99	77	89
β-hidroxifenilbutazona (metabolito II)	67	94	60	85

Como puede observarse en la tabla VIII tanto en humanos como en perros la fenilbutazona se une en mayor proporción a

proteínas que sus metabolitos.

Tabla IX. Unión a proteínas de fenilbutazona utilizando el método de dialisis.

Fármaco	Proteínas en sol.	Concentración en el equilibrio. mg / l	Unión %
Fenilbutazona	5 % de albumina humana.	80	99
	5 % de γ -globulina humana.	59	5
	5 % de albumina de perro.	69	97
Oxifenbutazona (metabolito I)	5 % de albumina humana.	85	99
	5 % de γ -globulina humana.	29	25

Como puede observarse en la tabla IX, la albumina tiene mayor afinidad que la γ -globulina por la fenilbutazona.

La fenilbutazona, administrada en dosis terapéuticas se une en 98 % a las proteínas del plasma; a concentraciones plasmáticas mayores, los sitios de unión se saturan y sólo un 88 % del fármaco se une, metabolizándose en mayor grado, ya que la concentración plasmática de su forma libre aumenta.

(51)

V.4 METABOLISMO

La fenilbutazona se metaboliza extensamente por el sistema microsomal hepático; su biotransformación en el hombre es de 20 % al día de la dosis. (10,43)

J. J. Burns y colaboradores (34) identificaron los metabolitos en la orina, mediante una precipitación con solución de ácido clorhídrico 12 N y su posterior recristalización con una mezcla de cloroformo-hexano (1:1) determinando un máximo de absorción de 255 nm en hidróxido de sodio 2.5 N para el metabolito I (oxifenbutazona) y de 262 nm para el metabolito II (γ -hidroxifenilbutazona) cuyas estructuras se presentan en la figura 6.

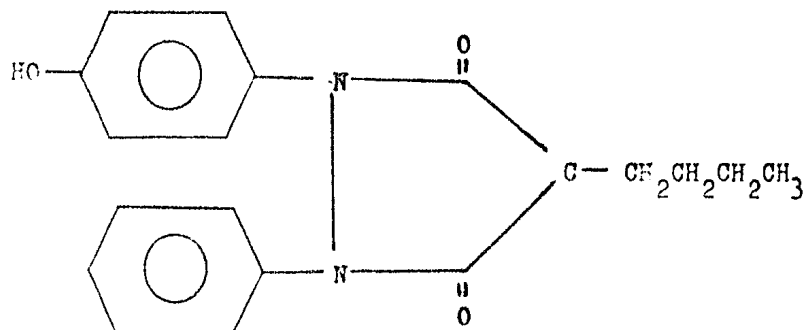
Otros autores identificaron los mismos metabolitos de la fenilbutazona, siendo el metabolito I (oxifenbutazona) y el metabolito II (γ -hidroxifenilbutazona). (1,11,24)

Los metabolitos I y II fueron determinados en el plasma mediante un método espectrofotométrico (26), utilizando dicloroetileno como solvente de extracción y determinando la absorbancia a 265 y 262 nm respectivamente. El experimento lo realizaron en pacientes que recibieron dosis de 1 g de fenilbutazona diariamente por vía intravenosa durante un periodo de 7 días, encontrando que las concentraciones del metabolito I en plasma era de 24 a 26 mg / l y la concentración plasmática del metabolito II era de 15 % de la dosis administrada.

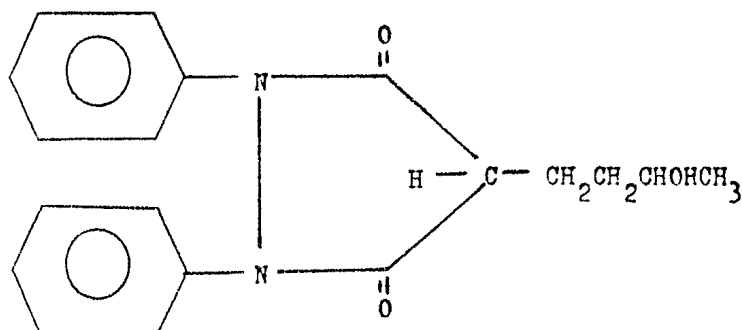
Con estos resultados los autores concluyeron que la formación del metabolito II es la mejor vía de biotransformación de fenilbutazona.

Los metabolitos también han sido aislados en orina humana, encontrándose que la oxifenbutazona no excede de 3 % y la γ -hidroxifenilbutazona se encuentra en un 15 % a dosis terapéuticas de fenilbutazona. (1)

La fenilbutazona tiene considerable variación en su transformación metabólica, que oscila entre un 10 a 35 % al día de la dosis. (40)



Metabolito I. Oxifenbutazona



Metabolito II. γ -hidroxifenilbutazona

Figura 6. Estructuras de los productos de biotransformación de fenilbutazona.

V.5 EXCRECION

James M. Perel y colaboradores (36) determinaron la vida media biológica de fenilbutazona y sus metabolitos en el hombre obteniendo los siguientes resultados:

vida media biológica de fenilbutazona de 72 horas, del metabolito I (oxifenbutazona) de 72 horas y del metabolito II -- (γ -hidroxifenilbutazona) de 12 horas.

Otros autores también determinaron la vida media biológica de fenilbutazona y sus metabolitos en humanos obteniendo los siguientes resultados:

vida media biológica de fenilbutazona del 1 a 7 días (24), de 29 a 175 horas (46); del metabolito I (oxifenbutazona) de 2 días y para el metabolito II (γ -hidroxifenilbutazona) de 10 horas (34).

Estos valores muestran la gran variación interindividual que existe al administrar este fármaco.

La vida media biológica de fenilbutazona en 14 mellizos idénticos (mismo sexo ó diferente sexo) de edades de 22 a 55 años, no varía significativamente, encontrándose que oscila entre 1.9 a 4 días. Estos resultados hasta cierto punto son lógicos, puesto que los mellizos idénticos poseen las mismas características genéticas. Sin embargo la vida media biológica en 14 mellizos fraternales (monocigóticos) de edades de 21 a 48 años, varía significativamente entre ambos de 0.3 a 2.7 días y en varias parejas se encontró que oscila entre 1.9 a 7.3 días. (47)

Varios autores determinaron la vida media biológica de fenilbutazona y sus metabolitos en animales, obteniendo los siguientes resultados: en perros de 6 horas (26,40,45), 7 horas (36); en conejos de 3 horas (26,45); en ratas de 6 horas (15); en cerdos de Guinea de 5 horas (26,45); en monos de 8

horas (45) y en caballos de 6 horas (45). La vida media biológica de sus metabolitos en perros fué: del metabolito I (oxifenbutazona) de 2 horas y del metabolito II (γ -hidroxi-fenilbutazona) de 0.5 horas.

La vida media biológica de fenilbutazona en pacientes con enfermedades hepáticas varía de acuerdo a la dosis como se muestra en la tabla X.

Tabla X. Variación de la vida media biológica de fenilbutazona en pacientes con trastornos hepáticos.

Fármaco	Dosis y vía de administración. mg.	$T_{1/2}$ control (horas)	Diagnostico	No. Pac.	$T_{1/2}$ (Hrs)
Fenilbutazona.	300-600 PO(M)	81.8 (51-104)	cirrosis	6	94.5 (48-149)
	400-600 PO(S)	78	enfermos del hígado, sin tomar otro fármaco.	34	100
	400-600 PO(S)	57	enfermos del hígado, tomando otros fármacos.	61	56

Donde: PO = dosis oral ; S = dosis simple ; M = dosis múltiple.

Como se puede observar en la tabla X el tiempo de vida media biológica de fenilbutazona se ve afectada, incrementando en enfermos cirróticos ó con algun otro trastorno hepático, mientras que en los enfermos del hígado tomando otros fármacos no se altera la vida media biológica de fenilbutazona, esto nos indica, que de alguna manera el fármaco utilizado para el tratamiento induce posiblemente a enzimas responsables de la eliminación de fenilbutazona, mientras que en los otros casos la fenilbutazona no se metaboliza y por consiguiente aumenta la vida media biológica. (44,49,70)

J. J. Burns y colaboradores (26) realizaron estudios para determinar la cantidad de fenilbutazona que se excretaba, para ello, administraron 800 mg de fenilbutazona a 5 sujetos por un periodo de 3 días, analizando la orina excretada y solamente encontraron trazas del fármaco inalterado; posteriormente (34) determinaron la excreción urinaria de sus metabolitos administrando 1600 mg de fenilbutazona a 4 sujetos, en dosis divididas por un periodo de tiempo de 10 días. La orina fué recolectada y analizada, obteniendo los resultados siguientes: el metabolito I (oxifenbutazona) se excretaba en un 3 % de la dosis administrada y el metabolito II (β -hidroxifenilbutazona) se excretaba en un 5 %.

La eliminación de fenilbutazona es lenta, tiene un lento metabolismo hepático y su excreción renal también es muy lenta. El mecanismo de excreción renal es por transporte activo en el túbulo proximal. La fenilbutazona se excreta en un 20 % diariamente (4 % como oxifenbutazona y un 16 % como β -hidroxifenilbutazona) y necesitando un periodo de 7 a 10 días para eliminarla totalmente. (24,41-46)

Otros autores reportan un 5 % de fenilbutazona excretada en las heces. (40)

La lenta eliminación de fenilbutazona se debe a su fuerte unión a proteínas plasmáticas. Otra causa es que la fenilbutazona se reabsorbe del fluido tubular, por lo cual existe el peligro de acumulación del fármaco y sus metabolitos, cuando se administra por periodos prolongados.

V.6 MODELO FARMACOCINETICO

Peter G. Dayton y colaboradores (37) realizaron estudios para determinar si la fenilbutazona presentaba farmacocinética dosis dependiente.

Para la realización de su estudio eligieron perros de 10 Kg de peso, a los cuales se les administraron dosis de 10 mg y 50 mg de fenilbutazona por Kg de peso. En la tabla XI se presentan los resultados obtenidos:

Tabla XI. Valores de tiempo de vida media biológica de fenilbutazona, después de la administración intramuscular de diferentes dosis.

Perro No.	Tiempo de vida media $T_{1/2}$ dosis de fenilbutazona:	
	10 mg / Kg	50 mg / Kg
7	-	9.0
9	-	11
32	-	6.4
43	2.7	-
56	2.5	-
57	3.0	-
60	2.7	3.5
61	3.0	4.8
64	3.2	-
65	2.9	13
74	-	7.5
75	-	6.0
79	2.3	7.2
90	2.5	9.5
91	3.3	11
92	2.0	-
95	3.0	-

Como se puede observar en la tabla XI, a dosis de fenilbutazona de 10 mg / Kg , el rango de vida media es de 2.0 a 3.3 horas, mientras que a dosis de 50 mg / Kg el rango de vida media es mucho más amplio, oscilando de 3.5 a 13 horas, lo cual hace pensar que la fenilbutazona presenta un modelo farmacocinético no lineal.

CAPITULO VI :**BIOEQUIVALENCIA**

- I. Disolución.
2. Biodisponibilidad y bioequivalencia

VI. BIOEQUIVALENCIA

VI.1 Disolución.

En la U.S.P. XX (2) se encuentra una prueba de disolución para comprimidos conteniendo fenilbutazona. Esta prueba especifica que no menos del 60 % de fenilbutazona deberá disolverse en 30 minutos. Las condiciones para realizar la prueba son las siguientes:

Aparato de la U.S.P. No. 1 (canasta) ; medio de disolución : solución amortiguadora de fosfatos pH = 7.5 ± 0.1 ; velocidad de agitación de 100 rpm y a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

El método analítico utilizado para cuantificar la fenilbutazona es midiendo directamente al espectrofotómetro la absorbencia a 264 nm y utilizando solución amortiguadora de fosfatos pH = 7.5 como blanco.

En 1982 en la Facultad de Química de la U.N.A.M. se realizó un estudio comparativo de disolución de fenilbutazona en formas farmacéuticas solidas orales (comprimidos, grageas y cápsulas) del mercado nacional (61). Para la realización del estudio se utilizarón: grageas con cubierta entérica de 200 mg y 50 mg ; comprimidos de 100 mg y cápsulas de 100 mg de fenilbutazona de 4 diferentes fabricantes, los resultados obtenidos se resumen en la tabla XII.

Tabla XII. Resultado de la prueba de disolución realizada en productos comerciales mexicanos conteniendo fenilbutazona.

Fabricante y producto	% Disuelto a los 30 minutos
1 A ⁺	28.44
1 B ⁺	21.72

1	C +	0.13:
2	D +	45.76
3	E ++	81.74
3	F ++	48.1
4	H +++	0.0
4	I +	0.0
2	J	68.0
2	K +	75,36
2	L +++	21.19
3	G ++++	0.0

Donde: + grageas con cubierta enterica de 200 mg.

++ comprimidos de 100 mg.

+++ grageas con cubierta enterica de 50 mg.

++++ cápsulas de 100 mg.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la tabla XII, se obtuvieron las siguientes conclusiones:

1) Los productos E y F (comprimidos de 100 mg del mismo fabricante) no pueden considerarse como equivalentes farmacéuticos ya que el producto F no cumple con las especificaciones de disolución de la U.S.P. XX.

2) Aunque la prueba de disolución no es oficial para grageas de fenilbutazona, se puede apreciar que algunos productos presentan una buena disolución como el producto A y D, en cambio otros presentan una baja disolución C, H e I.

Esto hace pensar en la necesidad de realizar pruebas de bioequivalencia de los productos comerciales de fenilbutazona existentes en nuestro país, con el fin de garantizar la eficacia terapéutica de los mismos.

J. W. N. Gillan y colaboradores (57) realizaron investigaciones en la cual muestran la relación, entre el tamaño de

partícula después de la desintegración y el grado de disolución obtenido para tabletas de fenilbutazona utilizando marcas comerciales de fenilbutazona.

Para obtener el perfil de disolución se utilizó un aparato similar al descrito por Levy, resumiendo los resultados en la tabla XIII.

Tabla XIII. Comparación entre tiempo de desintegración, velocidad de disolución y tamaño de partícula de diferentes marcas de fenilbutazona (tabletas).

Marca	Tiempo de desintegración. (minutos)	T_{50} Disolución. (minutos)	Diámetro promedio después de la desintegración. (mcm)
A	3.2	34	280
B	11.5	51	330
C	15	231	900
D	15	393	1350
E	6.4	158	520
F	25	197	620

F = comprimidos con cubierta de azúcar y los restantes sin ninguna cubierta adicional.

Como se observa en la tabla XIII hay diferencias entre los lotes de los diferentes fabricantes.

Los diferentes lotes con sus diferentes grados de disolución, no mostraron correlación entre el tiempo de desintegración y T_{50} (tiempo para disolver 50 % del fármaco).

El diámetro de partícula obtenido después de la prueba de desintegración fué inversamente proporcional al grado de disolución, expresado como T_{50} .

El grado de disolución de tabletas de fenilbutazona, aparentemente es dependiente del grado de disgregación más que del tiempo de desintegración.

Posteriormente D. Barret y colaboradores (53) realizaron estudios con tabletas de fenilbutazona, las cuales habían sido manufacturadas 5 años antes de la realización del estudio, para determinar el efecto que produce el envejecimiento de las tabletas de fenilbutazona, sobre el tiempo de desintegración, observando que había un incremento notable en el tiempo de desintegración.

VI.2 Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

R. O. Searl y colaboradores (52) realizaron un estudio utilizando tabletas de fenilbutazona, tratando de relacionar el tiempo de desintegración, la velocidad de disolución y la biodisponibilidad, para lo cual utilizaron 23 marcas comerciales de fenilbutazona.

Para la prueba de desintegración utilizaron un desintegrador Erweka tipo 3T2, siguiendo los lineamientos especificados por la F.D.A. que indica que la tableta de fenilbutazona debe desintegrar en un tiempo no mayor de 60 minutos.

La prueba de disolución se llevó a cabo en un aparato similar al descrito por Levy and Hayes (59) utilizando solución amortiguadora de fosfatos PH = 7.5 como medio de disolución, a una agitación de 100 rpm, determinando la vida media de disolución (T_{50}) para cada una de las marcas de tabletas de prueba y tomando el valor de vida media de 120 minutos como limitante para la prueba, los resultados obtenidos se presentan en la tabla XIV y figura 7.

Tabla XIV. Datos de disolución y desintegración de 12 marcas de tabletas de 100 mg de fenilbutazona.

Marca	Tiempo de desintegración (minutos)		Disolución mg en solución. H O R A S			T ₅₀ (minutos)
	\bar{X}	rango	2	4	6	
A	17	11-22	80	94	99	54
B	12	8-16	60	93	93	86
C	4	3-4	99	99	99	9
D	20	19-21	78	98	104	57
E	41	18-83	21	56	76	210
G	43	30-45	98	100	100	31
H	35	20-48	75	96	99	80
L	41	28-52	80	94	99	54
P	42	28-55	86	87	88	36
Q	44	39-53	39	59	70	174
V	61	46-120	29	64	88	188
X	51	23-62	0	7	48	359
Fármaco puro			99	100	100	5

Como se observa en la figura 7, y la tabla XIV, 4 de las 12 marcas de prueba: X, E, W y G sobrepasan el valor especificado de T₅₀ de 120 minutos, por lo cual no pasan la prueba de disolución.

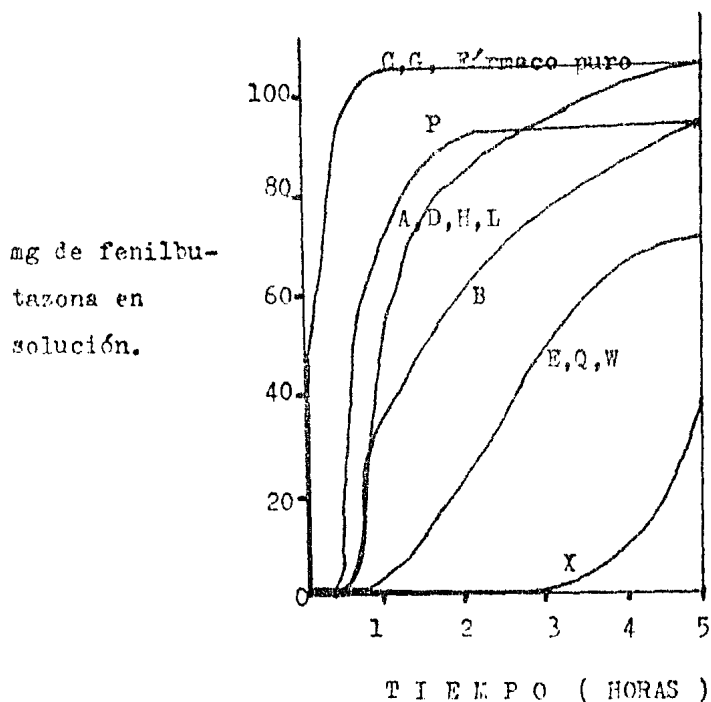


Figura 7. Perfil de disolución de fenilbutazona pura y 12 marcas diferentes de tabletas de fenilbutazona en solución buffer de fosfatos pH = 7.5 .

Posteriormente se realizó un estudio de biodisponibilidad en 3 voluntarios sanos, sexo masculino de 68 a 87 Kg de peso y entre 20 a 40 años, administrando el producto de prueba a los sujetos después del desayuno y determinando la concentración plasmática de fenilbutazona por el método de Burns (26).

Para el estudio se seleccionaron los productos: A como referencia y E, X, W porque presentaban baja disolución.

A cada sujeto se le administraron 2 tabletas conteniendo 100 mg de fenilbutazona cada una y tomando muestras de sangre a diferentes tiempos hasta un máximo de 30 horas; los resultados se presentan en las figuras 8 a 11.

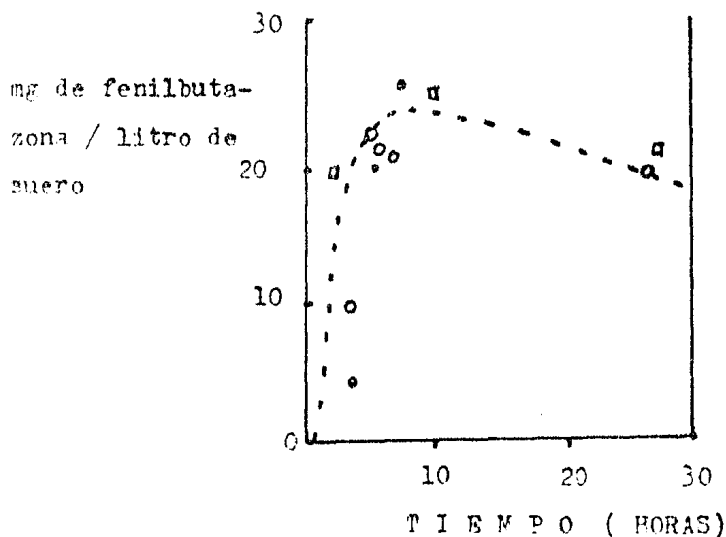


Figura 8. Concentración plasmática de fenilbutazona, después de la administración del producto A a 3 sujetos.
(sujeto A ● ; sujeto B ○ ; sujeto C □)

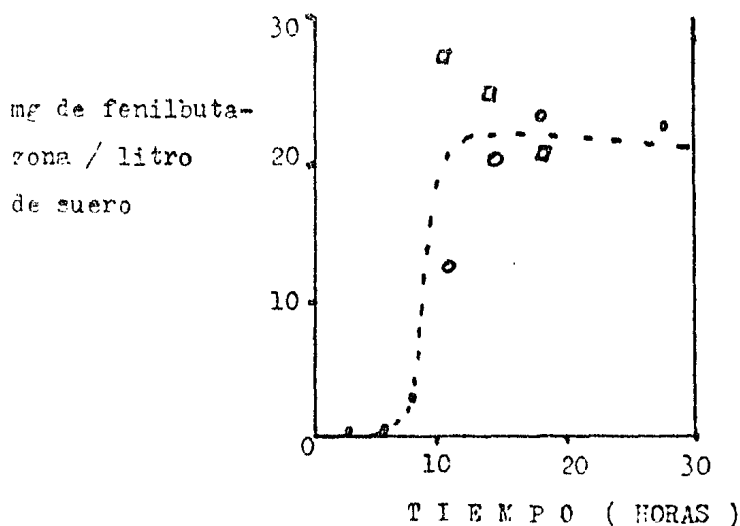


Figura 9. Concentración plasmática de fenilbutazona, después de administrar el producto E a 3 sujetos.
(sujeto A ● ; sujeto B ○ ; sujeto C □)

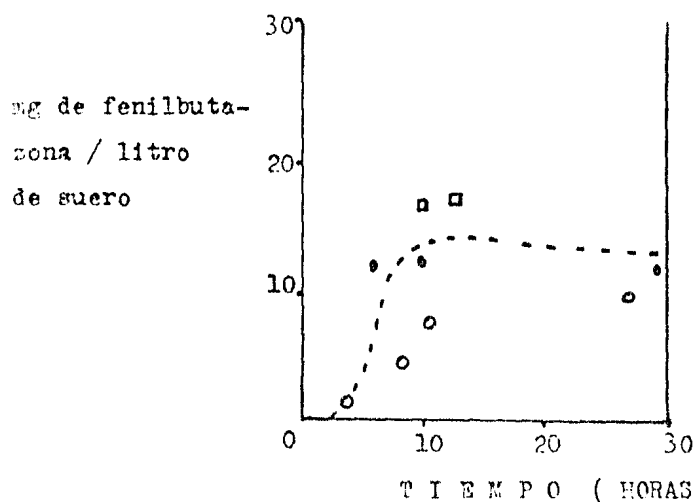


Figura 10. Concentración plasmática de fenilbutazona, después de administrar el producto X a 3 sujetos.
(sujeto A ● ; sujeto B ○ ; sujeto C □)

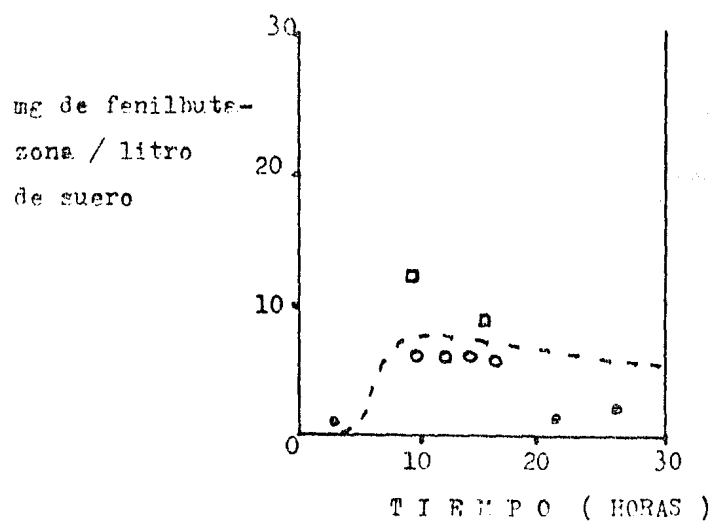


Figura 11. Concentración plasmática de fenilbutazona, después de administrar el producto W a 3 sujetos.
(sujeto A ● ; sujeto B ○ ; sujeto C □)

Así mismo se realizó otro estudio en el cual al sujeto A se le administró una tableta de 100 mg de fenilbutazona cada 6 horas, por un periodo de tiempo de 7 días (producto E), después se administró el producto A durante 5 días y por último el producto B por 4 días, tomándose las muestras de sangre al término de cada tiempo y administración de los productos de prueba, dejando 15 días de reposo al paciente entre la administración de cada producto de prueba, obteniendo los resultados que se muestran en la figura 12.

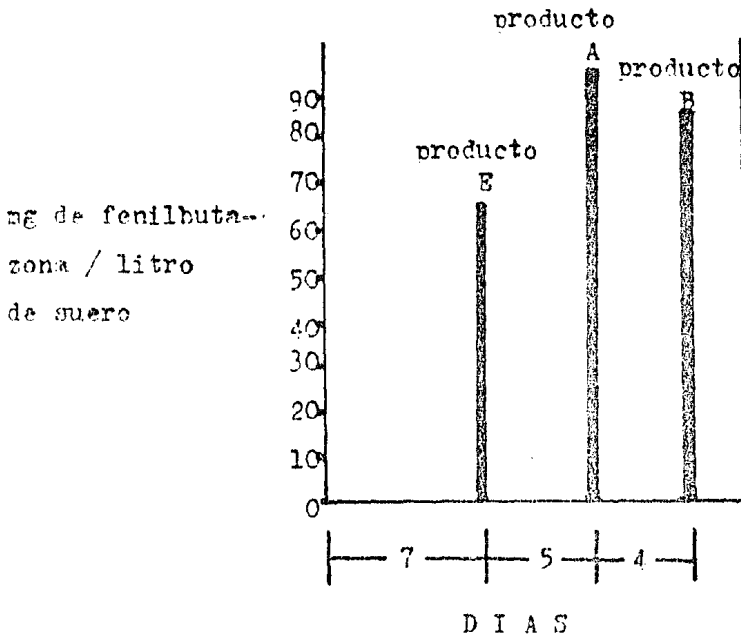


Figura 12. Efecto del cambio de producto de prueba sobre la concentración plasmática de fenilbutazona. (paciente A, recibiendo 1 tableta 4 veces al día, por un periodo de tiempo).

Al efectuar las relaciones del área bajo la curva de los productos E, X, W en función del producto A se obtuvieron los siguientes resultados de biodisponibilidad: 1, 0.76, 0.56 y 0.25 para los productos A, E, X y W respectivamente.

Estos valores indican que existen grandes diferencias en biodisponibilidad entre los productos estudiados. Dado que a los pacientes con zota aguda, usualmente se les administra una dosis diaria de 400 mg de fenilbutazona hasta disminuir el ataque, cuando se administra el producto A, pueden esperarse niveles adecuados en plasma en aproximadamente 4 ó 5 horas después de la primera dosis.

Por lo que los autores concluyeron que los productos E, W y X no deberían ser administrados a los pacientes.

Así mismo, encontraron que la prueba de disolución es más indicativa que la prueba de desintegración, ya que muchos productos pueden tener características similares de desintegración pero el porcentaje de liberación del fármaco no es proporcional a los valores de dicha prueba de desintegración. Como se muestra en la figura 12, aún cuando los productos A y B poseen valores similares de desintegración, sus porcentajes de disolución son completamente diferentes, por lo que la concentración plasmática de fenilbutazona es diferente.

Las características de la baja solubilidad y la habilidad de humectarse de la fenilbutazona lo hace un fármaco con el cual se pueden esperar problemas en la biodisponibilidad. (60) Por este motivo se realizaron estudios con la sal de fenilbutazona sodica, cristalizada como monoglicérido SP-25872 que era más soluble y se esperaba que fuera una mejor forma de dosificación que la fenilbutazona.

Se realizó un estudio cruzado con 20 pacientes, en el cual

se compararon una formulación de fenilbutazona (cápsulas) y GP-25872 (cápsulas) y se determinó la concentración plasmática de ambas (figura 13).

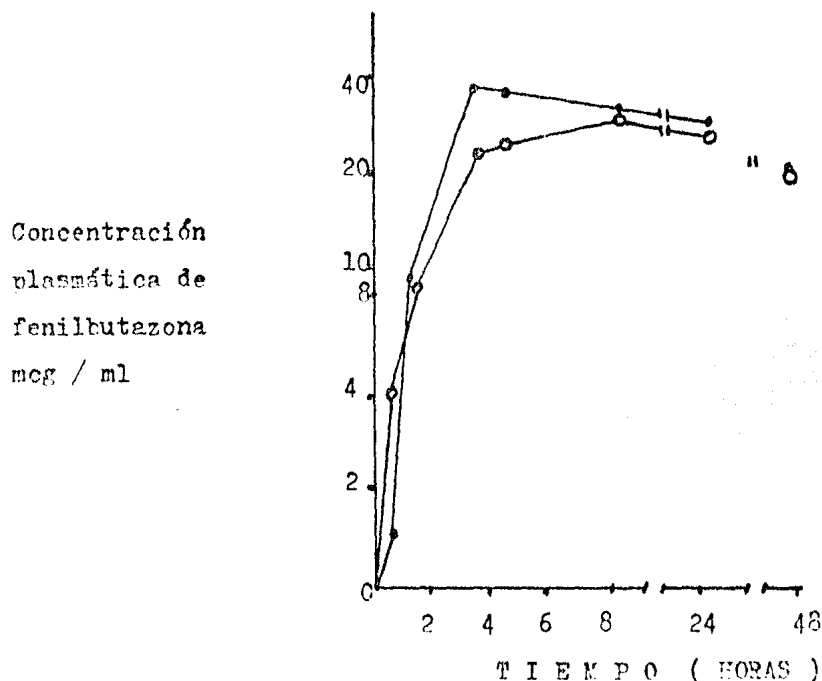


Figura 13. Concentración plasmática en 20 pacientes, después de administrar GP-26872 (cápsulas) ○ y fenilbutazona (cápsulas)

Como se puede observar en la figura 13, a la media hora los niveles de GP-26872 en plasma son más altos, sin embargo a una hora posterior son iguales, así mismo se observa que la fenilbutazona alcanza más rápidamente la concentración plasmática próxima.

Estos resultados eran inesperados, puesto que se esperaba que la forma GP-26872 al ser más soluble, presentará una concentración plasmática mayor, por lo cual, se procedió a realizar un estudio de disolución, empleando el método de la U.S.P. XVII,

encontrándose que la disolución de la GP-26872 era mucho más baja que la de fenilbutazona (cápsulas).

Una vez realizada la prueba de disolución, se encontró una relación entre la constante de absorción y el grado de disolución, por lo que concluyeron que el problema de absorción se debía a la sobre liberación del activo en la formulación de GP-26872 cápsulas, estos resultados se resumen en la tabla XV.

Tabla XV. Relación entre las constantes de absorción y el grado de disolución de fenilbutazona cápsulas (butazolidin) y GP-26872 cápsulas.

Sistema	$K \frac{g_b}{h^{-1}}$	t_{ab} h.	t_{90} min.	$\frac{K_{ab}(B)}{K_{ab}(G)}$	$\frac{t_{ab}(G)}{t_{ab}(B)}$	$\frac{t_{90}(G)}{t_{90}(B)}$
Butazo- lidin (B)	0.75	3.0	58	1.8	1.8	1.8
GP-26872 (G)	0.39	5.3	106			

Posteriormente se realizó una prueba de disolución del activo puro de GP-26872 y de fenilbutazona pura, así como de las formulaciones de cápsulas de los dos activos formulados (figura 14).

De la figura 14 se observó que el GP-26872 puro, posee una disolución mejor que la de fenilbutazona pura, indicando que la formulación de las cápsulas de GP-26872 fué errónea.

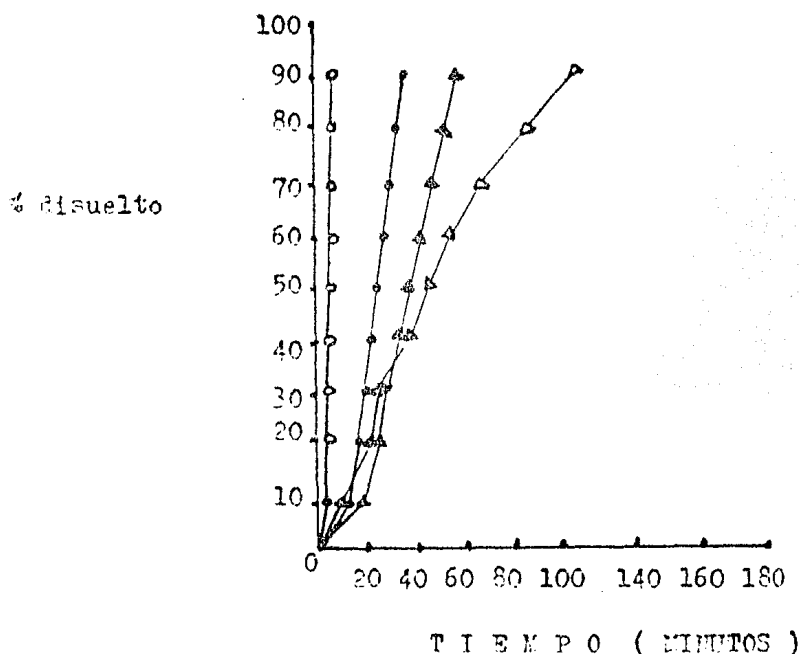


Figura 14. Perfil de disolución de GP-26872 puro ○ ; fenilbutazona pura ◻ ; GP-26872 cápsulas △ ; butacolidin ◊ .

Una vez obtenidos estos datos se realizó un estudio cruzado en 13 pacientes a los cuales se les administró cápsulas con los activos de ambas (figura 15).

En la figura 15 se puede observar que ciertamente GP-26872 absorbe más rápido que la fenilbutazona pura y alcanza la concentración plasmática máxima en 15 minutos, mientras que la fenilbutazona pura en este tiempo aún no alcanza concentración en plasma, sin embargo el área bajo la curva indica que la biodisponibilidad es la misma.

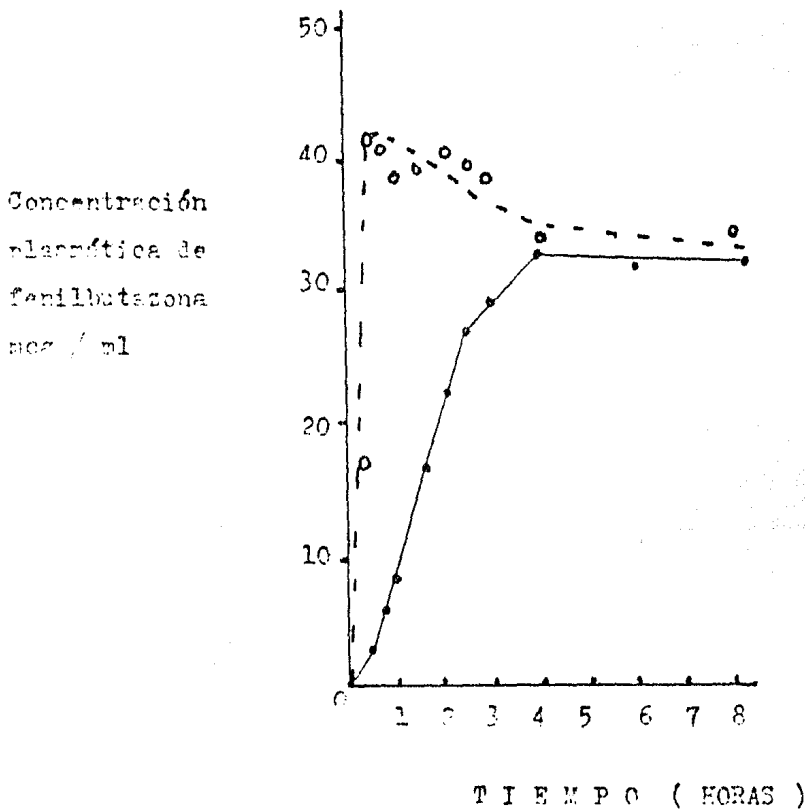


Figura 15. Concentración plasmática de fenilbutazona y de GP-26872 después de la administración a 13 pacientes de los dos activos puros.

Los autores con estos experimentos demuestran 3 parámetros biofarmacéuticos importantes que son los siguientes:

- 1) Se puede obtener una buena correlación in-vivo/ in-vitro.
- 2) Como se puede observar con GP-26872, si la formulación no es adecuada, se puede disminuir el grado de absorción, de compuestos altamente solubles.
- 3) Se puede obtener una rápida absorción de un compuesto poco soluble y humectable, por modificaciones en la formulación.

George Lukas y colaboradores (56) realizaron estudios de la biodisponibilidad de la fenilbutazona en función de la dosis en un rango de 100 a 400 mg. Los estudios se realizaron en 6 voluntarios sanos a los cuales se les administró tabletas de 100, 200 y 400 mg, los niveles de fenilbutazona en plasma se cuantificaron a tiempos específicos. Las áreas bajo la curva de los niveles de fenilbutazona en plasma, fueron determinadas por el método de los triángulos. El promedio de los valores del área bajo la curva ajustados por dosis fueron 1.9, 3.1 y 4.1 correspondientes a dosis de 100, 200 y 400 mg respectivamente.

Así estos autores concluyeron que la biodisponibilidad no se ve afectada por la dosificación; la concentración plasmática y el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima tuvieron un bajo grado de absorción después de la dosis alta. Sin embargo, incrementando 4 veces la dosis, no se obtuvieron alteraciones cuantitativas en la cinética de eliminación de fenilbutazona.

Van Patten y colaboradores (54,55) determinaron la biodisponibilidad de fenilbutazona por extrapolación resultante de las concentraciones plasmáticas de fenilbutazona v.s. tiempo de 48 horas después de la administración del fármaco. La extrapolación de la curva la obtuvieron mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Biodisponibilidad} = \frac{C_p^{48 \text{ h.}} \times T_{0.5}}{0.693}$$

Donde: $C_p^{48 \text{ h.}}$ es la concentración plasmática de fenilbutazona a las 48 horas.

$T_{0.5}$ es la vida media biológica de fenilbutazona.

Bajo estas condiciones y asumiendo que los procesos disoc-

tinuos ocurren después de 48 horas de la administración de fenilbutazona, y la vida media biológica fué de 55 horas, al determinar el porcentaje de biodisponibilidad encontraron que para una formulación era de 70 % (valor reportado de 61.3) y para otra formulación era de 90 % (valor reportado de 80.7). Se puede notar que el porcentaje de biodisponibilidad fué un poco mayor que el reportado, y los autores sugieren que esta diferencia era debido a que la fenilbutazona sigue absorbiéndose después de 48 horas.

CAPITULO VII :

ESTUDIO DE MERCADO

1. Fabricantes de fenilbutazona en México.
2. Cantidad de fenilbutazona que se consume en México.
3. Exportación de fenilbutazona.

VII ESTUDIO DE MERCADO

VII.1 Fabricantes de fenilbutazona en México:

Productos científicos (Química Carnot).

Ciba Geigy Mexicana S.A. de C.V.

VII.2 Cantidad de fenilbutazona que se consume en México:

En 1983 se consumieron aproximadamente 75 toneladas.

VII.3 Exportación de fenilbutazona: (63)

La fenilbutazona se exporta bajo la fracción arancelaria:
99.35. A. 01.

Los datos de exportación presentados en esta sección corresponden al período 1978-1983, tabla XVI.

Tabla XVI. Datos de exportación de fenilbutazona, a partir del período correspondiente a 1978-1983.

País	Año	Cantidad Kg	Valor pesos
Alemania Rep. Fed.	1978	16	928,076
Panamá	1978	30	638,250
Estados Unidos	1978	95	2,661,705
Venezuela	1978	6	1,289
Costa Rica	1979	654	120,823
Venezuela	1979	13	6,350
Panamá	1980	-	88,803
Guine	1980	600	281,057
Costa Rica	1981	1003	258,942
Estados Unidos	1983	2255	268,400

CAPITULO VIII :**RESUMEN Y RECOMENDACIONES.**

VIII RESUMEN Y RECOMENDACIONES

VIII.1 RESUMEN

1. La fenilbutazona es un fármaco que posee actividad antiinflatatoria en casos de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis y en el ataque agudo de gota.

La fenilbutazona se absorbe bien en el tracto gastrointestinal cuando se administre por vía oral, por vía intramuscular su absorción es más lenta debido a la lenta liberación del fármaco en el tejido muscular.

Los principales metabolitos de la fenilbutazona son : Orifenbutazona, que presenta las mismas propiedades farmacológicas que la fenilbutazona, pero es mucho más tóxica ; y γ -hidroxifenilbutazona.

En dosis terapéuticas la fenilbutazona se une en 98 % a proteínas plasmáticas.

El tiempo de vida media biológica de este fármaco es de 3 a 7 días. La lenta eliminación de fenilbutazona se debe a su gran unión a proteínas plasmáticas.

La fenilbutazona se reabsorbe del fluido tubular, por lo cual existe peligro de acumulación del fármaco y sus metabolitos y consecuentemente aumenta su toxicidad.

Se ha encontrado que las concentraciones plasmáticas de fenilbutazona no aumentan de manera proporcional en función de la dosis y también existe una gran variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas de fenilbutazona, debido al alto metabolismo de este fármaco.

2. Para materia prima los métodos para la cuantificación de fenilbutazona fueron volumétrico y espectrofotométrico, encontrados como métodos farmacológicos.

3. Para fluidos biológicos existen diferentes métodos para

La cuantificación de fenilbutazona como son : Cromatografía de gases, Cromatografía de líquidos de alta resolución y Espectrofotometría.

4. En la U.S.P. XX se encuentra una prueba de disolución para comprimidos conteniendo fenilbutazona. En esta prueba específica, que no menos del 60 % de fenilbutazona deberá disolverse en 30 minutos.

El grado de disolución de fenilbutazona, es dependiente del grado de disgregación, más que por el tiempo de desintegración.

5. De acuerdo a la baja solubilidad y humectabilidad de la fenilbutazona se ha encontrado que este fármaco presenta problemas de bioequivalencia.

VIII.2 RECOMENDACIONES

1. En la bibliografía revisada se recomienda más para la cuantificación de fenilbutazona en fluidos biológicos, el uso de la cromatografía de gases por su sensibilidad, rapidez y especificidad.

2. De acuerdo a que se encontraron pocos reportes en la literatura acerca de la bioequivalencia de fenilbutazona y debido al amplio uso en nuestro país, se recomienda evaluar la calidad biofarmacéutica de los productos comerciales mexicanos conteniendo fenilbutazona.

CAPITULO IX :

BIBLIOGRAFIA

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Clark, E.G.C. "Isolation and identification of Drugs"
Vol. 1. The Pharmaceutical Press London, 1974.
pp 492-493.
2. The United States Pharmacopeia. U.S.P. 20th Ed.
Mack Pub. Co. Easton Pennsylvania, 1980.
pp 617-618, 955-958, 989-90.
3. British Pharmacopeia, London Her Majesty's, 1980.
pp 344-45.
4. Dr. Font Quer. Medicamenta, tomo 3. 7a. Ed.
1969. pp 740-41.
5. Matsui F., D.L. Robertson, Lafontaine P., Kolasinski H.,
and Lovering E.G. J. Pharm. Sci. 67:646-50. (1978)
6. Avang D.V.C., Vincent A., and Matsui F.
J. Pharm. Sci. 62: 1673-76 (1973).
7. Matsui F., Robertson D.L., Poirier V.A., and Lovering
E.G. J. Pharm. Sci. 69: 469-71 (1980).
8. Ibrahim H.G., Paisano F., and Bruno A.
J. Pharm. Sci. 66: 669-73 (1977).
9. Dr. Stanley L. Robbins. Patología Estructural y Fun-
cional. Interamericana. 1974. pp 1409-14.
10. Louis S. Goodman, Alfred Gilman. Interamericana.
1974. pp 273-76.
11. Dr. Andres Goth. Interamericana. 1975. pp 226-27.
12. Frederick H. Meyers, Ernest Jaretz, and Alan Goldfiel.
Interamericana. 1982. pp 44, 284-86, 380.

13. Philip D. Hansten. Drug Interactions. Philadelphia. 1979. pp 53, 187, 223-26, 274-77.
14. Whitehouse M.V. Prog. Drug. Res. 8: 301-402 (1965).
15. Litter M. Farmacologia Experimental y Clinica. 5a. ed. El Ateneo, 1977. pp 1378-1414.
16. Gaudin G., et Fusell M. Semin. Méd. Paris. 29: 4242 1953.
17. Kelly M. Arch. International Pharmacol. 5: 438 (1962).
18. Cornell J.F., Wallace, and Rousselot L.F. Am. J. Surg. 101: 435 (1961).
19. Stein I.D., and Rose O.A. A.M.A. Arch. Int. Med. 23: 339 (1954).
20. Deane C.D. & Potter C.G. J. Pharm. Pharmac. 27: 523-26. (1975).
21. Deane C.D. COMMUNICATIONS, J. Pharm. Pharmac. 28: 586-88 (1976).
22. AMA Drug Evaluations. American Medical Association Chicago. 1971. pp 195-207.
23. Lander H., and Bonkin J.V. Med. J. Aust. 2: 297 (1966).
24. The Pharmaceutical Codex. 11a. ed. The Pharmaceutical Press. 1979. pp 693-95.
25. Beckett H.D., Leimke F.H., and Smith S.J. J. Pharm. Sci. 11: 1952-57 (1968).
26. Burns J.J., Rose E. Rose, Theodore Chenkin, Goldman A. J. Pharmacol. Exp. Ther. 129: 346-57 (1958).

27. Jack E. Wallace. J. Pharm. Pharmac. 22: 245B-26 (1970).
28. Midha K.E., McMillenray I.J., and Charette C.
J. Pharm. Sci. 63: 1234-36 (1974).
29. Pound N.J., and Ebers R.W. J. Pharm. Sci.
64: 284-87 (1975).
30. Boran J.A. J. Pharm. Pharmac. 29: 125-26 (1977).
31. Antoine Siofi, Francoise Caudal, and Francoise Mauvil.
J. Pharm. Sci. 67: 243-45 (1978).
32. Debruyne D., Moulins M.A., Goussone R., and Bigot M.C.
J. Pharm. Sci. 68: 235-29 (1979).
33. Avraham Yacobi, Chii-Ming, and Gerhard Levy.
J. Pharm. Sci. 69: 14-18 (1980).
34. Burns J.J., Rose W. Rose. J. Pharm. Exp. Ther.
122: 491-99 (1954).
35. Boström H., Fernström K., and Whitehouse.
Biochemical Pharmacology. 13: 413-20 (1964).
36. James M. Perel, Marcellette McMillan Snell, Peter G.
Dayton. Biochemical Pharmacology. 13: 1305-17 (1964).
37. Peter G. Dayton, Amiel A. Gioinell, Martin Weiss and
Perel J.M. J. Pharm. Exp. Ther. 150: 235-40 (1967).
38. Christa Von Rohr. J. Pharm. Pharmac. 21: 367-68 (1970).
39. Edward G. Lovering and Donald B. Fleck.
J. Pharm. Sci. 62: 671-76 (1974).
40. Victor A. Drills. 2d. ed. "Pharmacology in Medicine"
1st. ed. McGraw-Hill 1971. pp 348-60.

41. Harry Beckman M.D. "Drugs " Their Nature, Action and Use ". Saunders Company Philadelphia 1958. pp 223.
42. Kenneth L. Melmon, and Howard P. Morelli. "Clinical Pharmacology " Basis Principles In Therapeutics " . 2nd ed. McMillan Publishing Co. New York. pp 679-80.
43. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 26th. ed. The Pharmaceutical Press London. 1972. pp 25,255.
44. Sarfaraz Niaz. "Textbook Of Biopharmaceutical And Clinical Pharmacokinetics. Appeton-Century-Crofts New York. pp 217-30.
45. Ladu B.K., Mandel F.G. and Way E.L. "Fundamentals Of Drug Metabolism And Drug Disposition. The Williams & Wilkins Company. Baltimore 1971. pp 345-48.
46. Graene S. Avery. "Drug Treatments " Principles And Practice Of Clinical Pharmacology And Therapeutics ". Publishing Sciences Group. Massachusetts. 1976. pp 630-40.
47. Vesell E.J. Proc. Med. Genet. 9: 291 (1973).
48. Ruth R. Levine. "Pharmacology: Drug Actions And Reactions. Little Brown and Company Boston 1978. pp 84-135.
49. Levi A.J., Sherlock S., and Walker D. Lancet. 1: 1275-79 (1968).
50. Leon J. Aarons, William L. Schry and Malcolm Rowland. J. Pharm. Pharmacol. 31: 322-30 (1979).
51. Shore P., Brodie B., and Hosben C. J. Pharmacol. Exp. Ther. 119: 361 (1957).

52. Searl R.O., and Parnarowski M.
Canad. Med. Ass. J. 96: 1513-20 (1967).
53. Barret D., and Fell J.T. J. Pharm. Sci. 64:335-37 (1975).
54. Van Petten and Withey R.J.
J. Clin. Pharmacol. 12: 296-99 (1972).
55. Win Loung Chiou. J. Clin. Pharmacol. 12:299-300 (1972).
56. George Lukas. J. Clin. Pharmacol. 14: 397-98 (1974).
57. Gillan J.M.V. and Hunter B.V.
J. Pharm. Pharmac. 26 suppl. 77P (1974).
58. Barry B.W. J. Pharm. Pharmac. 27 suppl. 74P (1975).
59. Levy G. and Hayes B.A. Nov. Eng. J. Med. 262:1253 (1960).
60. Brodie B.B. and Heller W.M. Bioavailability of Drugs.
Paris London 1972. pp 154-163.
61. Araceli del Carmen C.H. Tesis. Estudio comparativo de
disolución de fenilbutazona en formas farmacéuticas
solidas orales del mercado nacional. México. 1972.
pp 26-51.
62. P.L.M. 30a. ed. 1984. pp 34.
63. Anuario Estadístico Del Comercio Exterior De Los Estados
Unidos Mexicanos 1978-1983. Editado por S.P.P.
64. Brodie B.B., Loxman E.W. Am. J. Med. 16:181-90 (1954).
65. Graham W. Can. Med. Ass. J. 79: 634-38 (1958).
66. Steinbrocker O., and Argyros. Arthritis Rheum
3: 368-75 (1960).

67. Mauer E.P. Nev. Engl. J. Med. 253: 404-10 (1955).
68. Clinio Pathologic Conference.
Am. J. Med. 30: 268-90 (1961).
69. Schry W.L., Lewis R.J., and E. Rowland. Res. Commun.
Chem. Pathol. Pharmacol. 10: 663 (1975).
70. Brodie E.B., Burns J.J. & Weiner M.
Med. Exp. 1: 290-92 (1959).
71. Boström H., Foretti A., Whitehouse M.W.
Biochim. Biophys. Acta. 74: 213 (1963).
72. Whitehouse M.W., and Haslam J.M.
Nature, Lond. 196: 1323-25 (1962).