870127

Universidad Autonoma de Guadalajara

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTUDIO DE DISOLUCION DE GRAGEAS DE FENILBUTAZONA.

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTA

JUAN CESAR MURO ZAFRA

Asesor: Q.F.B. BEATRIZ GARCIA VAZQUEZ

GUADALAJARA, JAL., 1986

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.

I N D I C E

		Pág.
I	I N T R O D U C C I O N	1
II	G E N E R A L I D A D E S	
	a) Comprimidos	2
	b) Grageas	6
	c) Control Analítico de Grageas	14
	d) Monografía de Fenilbutazona	22
	e) Acción Terapeútica de la Fenilbutazona	25
	f) Bases Estadísticas	27
	g) Validación de Método Analítico	29
III	P A R T E E X P E R I M E N T A L	31
IV	R E S U L T A D O S	35
V	C O N C L U S I O N E S	48
VI	B I B L I O G R A F I A	49

I.- INTRODUCCION

INTRODUCCION

Dentro de la inmensa gama de medicamentos que existen actualmente en sus diversas formas de administración y presentación, tenemos los conocidos con el nombre de grageas de las cuales se hace una breve exposición en el capítulo próximo.

La pauta a seguir para la realización de este trabajo, se obtuvo en base a las necesidades requeridas por las inclemencias del clima, ya que en Perú específicamente en la capita (Lima) presenta gran húmedad y frío intenso, por lo cual se ve mermada la salud de sus habitantes, en especial la de las personas de mayor edad, recurriendo por ello al consumo desmesurado de antireumaticos o drogas afines para aliviar su mal.

El uso frecuente de esta droga a estudio tiene una gran desventaja: Irritación Gástrica.

Para disminuir ésta, una posible solución es un tipo de cobertura en las tabletas (gragea).

Siendo múltiples las substancias para la cobertura, el objetivo de este trabajo es hacer tipos de formulaciones y comprobar sus tiempos de disolución, en virtud de la importancia que la misma tiene en el área farmacológica y de la salud de nuestros congéneres.

II.- G E N E R A L I D A D E S

a) COMPRIMIDOS

Son formas farmaceúticas que consisten en bloques de diferente forma y distinta dosificación cuya caracterfstica es la que se han obtenido por presión.

Sus ventajas son: que permiten una dosificación rápida y exacta de sustancias medicamentosas; mejor conservación debido a - su menor superficie de contacto con los agentes externos, por- su volúmen, envasado y transporte; mayor comodidad y la posibilidad de regular su desintegración entre ciertos límites de -- acuerdo con las exigencias de su aplicación.

COMPONENTES DE UN COMPRIMIDO.

Diluyentes:

Tienen por objetivo diluir convenientemente el principio o los principios activos. Suele estar constituído o por un producto inerte o por la mezcla de ellos, pueden ser solubles é insolubles. Los más comunes son:

Solubles: Lactosa, azúcar glass, manitol.
Insolubles: Almidón, hidróxido de aluminio, avicel.
Lactosa: Es un buen diluyente, con propiedades aglutinantes, es útil en comprimidos que contienen sustancias higroscópicas, facilita la granulación, resulta- buen absorvente, pero carece de propiedades adhesivas; existiendo ya una pero con características adecuadas- para una compresión directa.
Manitol: Buen diluyente inerte, particularmente indicado para comprimidos por vía oral por la sensación - dulce-fresco que esta produce. No es higroscópica, -- contiene solamente 0.4% de agua, por esto es útil incluirla en formulaciones que contengan sustancias solubles a la húmedad.

Almidón: Resulta fácil de comprimir ya sea solo o-asociado, es señaladamente higroscópico y absorbe-. agua hasta llegar a un grado de húmedad de 35-37%- lo cual lo hace un eficaz agente de desintegración.

Aglutinantes:

Favorecen la aglutinación de polvos, deben ser fisiológicamente inertes, químicamente compatibles con el principio activo y demás excipientes, también con el suficiente poder de adhesión sin llegar a impedir su posterior desintegración.

De los más usados:

Almidón: (pasta: Tiene poder aglutinante débil, pero favorece la disgregabilidad del comprimido, puede usarse solo o asociado; como excipiente, aglutinante o lubricante.

Lubricantes:

Son excipientes que se incorporan a los demás ingredientes, generalmente al final y que tienen como fin evitar la-adherencia de las tabletas a los punzones y matriz y proporcionar una superficie tersa agrdable. Muchas sustancias comprimen perfectamente sin necesidad de lubricante, pero la mayoría necesitan de él. Los lubricantes se usan generalmente en pequeñas-concentraciones entre 0.5-1% aunque en determinados casos puede disminuir a 0.1% o aumentar hasta 5%, los más comunes son:

Talco: Sustancia insoluble no apropiada para preparar comprimidos que deban dar por disolución solu-- ciones transparentes. Se usan al 3%, suele dar comprimidos deleznables, se añade antes de granular.
Estearato de Magnesio: Es uno de los mejores lubricantes, se usa entre 0.5-1.5%, tiene el inconvenien

te que aumenta el tiempo de desintegración de los- comprimidos porque se forma en la superficie una - película que no permite la fácil penetración de -- los jugos gástricos por ser hidrófobo.

PREPARACION DE COMPRIMIDOS

Granulación: Consiste en asociar los polvos en partículas o granos de tamaño homogéneo, si la com--- presión se hiciese con las substancias completamente pulverizadas, el aire ocluído en partículas de- polvo no podría escapar al ejercer la presión y podría ser origen de posteriores roturas del comprimido.

Cuando se comprime el granulado, el aire interpuesto entre los gránulos escapa con mayor facilidad - al mismo tiempo debido a las rugosidades de su superficie se adhiere entre sí, mucho mejor dando un comprimido más compacto, existen dos métodos para- comprimir: El Húmedo y El Seco

Método Húmedo:

El principio activo y los demás componentes se mezclan en mezcladores convenientes, se añade la substancia aglutinante que puede llevar o no un colorante y se homogeniza, la masa húmeda se pasa por un tamíz, luego se deja secar bien, se puede secar a temperatura ambiente o en secadoras de lecho --- fluidizado.

Una vez secado el granulado se fractura por trituración, procurando partículas lo más homogéneas posibles por tamización.

El tamaño de los gránulos depnde del tipo de comprimido que se desee.

Los líquidos humectantes pueden ser: agua, soluciones aglutí--

nantes como goma arábiga, tragacanto, azúcar o glucosa; asimismo puede usarse como solvente alcohol, éter, cloruro de metileno, acetona, etc.

Cuando las sustancias medicinales reaccionan entre sí en el medio húmedo es indispensable granular por separado y homogenei-- zarlos después, otras veces reaccionan de tal modo que dan ma-- sas blandas o incluso líquidas, por lo tanto es imposible prepa rar comprimidos.

En el caso de usar agua como humectante se necesita más tiempo- para la desecación y puede facilitar la descomposición de sus-- tancias activas, lo que puede ser perjudicial.

Método Seco:

Se usa cuando se descomponen los principios activos con la húmedad, se llama también Vía Seca, puede ser compresión directa. Se mezclan al estado de polvo todos los ingredientes,- incluso lubricantes y con esta mezcla se obtienen comprimidos - grandes de caras planas y poco compactas, si el aire que queda- ocluído fuera causa de roturas, ello no es inconveniente, puesto que estos discos se han de triturar y tamizar para la preparación del granulado. Las ventajas de este proceso de precom-- presión no son despreciables, ausencia de húmedad y calor se -- evita el apelmazamiento de masas, el tiempo de preparación es - menor pero no es el método ideal, porque el húmedo da buenos re sultados frecuentemente cuando los ingredientes tienen poco po- der de cohesión.

b) G R A G E A S

Con la aparición de la forma sólida especialmente la píldora- se buscó una solución a la aceptabilidad por la misma vía de - la edulcoración, pidiéndole prestada al arte de la confitería- que de tiempo atrás preparaba las golosinas recubiertas con -- azúcar, de ahí que no existen referencias exactas sobre la época en que la farmacia comenzó a emplear de forma sistemática - tales procedimientos.

A fines del siglo XIV ya se manufacturaban grageas y en Fran-- cia en el siglo XVII se usaba para compensar el sabor amargo - de las pastillas y píldoras revistiéndolas con metales (oro y- plata).

Las coberturas con soluciones de azúcar y gelatina se hicieron afines del siglo pasado. A comienzos del presente aparecen -- los revestimientos capaces de conferir impermeabilización y resistencia al jugo gástrico de mayor o menor fortuna con una base de tolu, queratina, etc.

En el desarrollo de un nuevo fármaco la decisión de proceder a su cobertura es de gran importancia y está avalada por el peso de alguna de las siguientes consideraciones:

MEJORAR EL ASPECTO DEL COMPRIMIDO:

Algunos colores propios de los farmacos o de algún adyuvante no son gratos o semejan material alterado, al mez--- clar granulado de diverso color para un comprimido quedaría un producto micropunteado.

FACILITA LA ADMINISTRACION:

La superficie suave y deslizable de una gragea permite que pase con facilidad por las gargantas rebeldes, con un

color atractivo predispone a la ingestión o deglución.

ENMASCARAR UN OLOR O SABOR DESAGRADABLE:

El clorafenicol, la quinidina, tetraciclina y otros fármacos son de sabor amargo o bien desagradable. Como comprimidos "desnudos" algunos de estos medicamentos son inaceptables o bien requieren un gran esfuerzo por parte del enfermo para ingerir una segunda dosis.

PREVENIR INCOMPATIBILIDADES:

En ocasiones deben contener en una misma forma final, fármacos que son incompatibles entre sí. Es posible en algunos de estos casos separar los ingredientes interaccionantes, ubicando uno en el núcleo o comprimido y el otro en la cubierta.

PROTEGER LOS COMPONENTES:

A pesar de que las formas sólidas compactas, como son los comprimidos, reducen al mínimo las incompatibilidades al medio ambiente, en ocasiones se deberá proteger en forma adicional contra húmedad, oxígeno, luz, dióxido de carbóno etc. Las sales ferrosas, muchas vitaminas y fármacos diversos son oxilábiles de modo que las cubiertas del revestido son genuinas protectoras y no meramente decorativas.

El factor protección se tendrá muy en cuenta en la farmacia de los trópicos y en lo militar.

LOGRAR UNA BIODISPONIBILIDAD PROGRAMADA:

Cuando se requiere que un fármaco se libere y absorba en el intestino el uso de revestimientos gastrointestinales permiten obviar acción del jugo gástrico sobre el fármaco, también proteger mucosa gástrica de un medicamento agresivo.

Asímismo con el empleo de cubiertas pueden logarse preparados - de liberación inmediata y de acción prolongada.

PREPARACION DE GRAGEAS:

Todos los tipos de grageas poseen coberturas protectoras que están formadas de varias capas de composición y funciones diferentes.

La primera aplicación es una preparación que se extiende bien - sobre la superficie a cubrir y se adhiere de manera firme, es - llamada (a) Capa Base o Sello, la cuál está destinada a elimi-- nar pequeños poros e irregularidades de la superficie a tapar,- además debe ser una base adecuada para que se realice una buena unión adhesiva con las capas posteriores del recubrimiento.

A la Capa Base sigue el (b) Encorpado o Engrosado con un fija-- dor y una carga de pigmento que aplicado en varias capas va cubriendo las irregularidades y emparejando a la vez. Sobre está nueva superficie se aplican cubiertas de terminación con los colores seleccionados que tienen como fin alisar totalmente el -- área trabajada, colorearla y darle impresión visual de ser continúa.

La parte final del trabajo incluye el (c) Brillo o Pulido que - abrillanta la pieza tratada.

Las aplicaciones deben realizarse con los comprimidos en movi-- miento rotatorio, dado lo pequeño que son y la necesidad de tapar toda el área de su superficie que no es plana.

Las capas se aplican en forma líquida y la porción solvente se elimina por secado natural o forzado.

Los procedimientos utilizados en farmacotecnía para cubrir son diversos, cada técnico, cada industria, aplica los sistemas que

su experiencia, capacitación y posibilidades señalan como el - más adecuado, los principales son;

Método Clásico con Azúcar:

Después de la base, soluciones de jarabe - con cargas y aditamentos diversos cubren, redon-- dean y colorean el comprimido. El lustre final - es la cera.

Recubrimiento por película:

Método rápido en que polímeros seleccionados disueltos en solventes adecuados y elegidos - entre los de gran poder de adherencia, producen - en pocas capas una película fina que al redondear los perfiles y bordes del comprimido, lo cubren - totalmente y lo hacen deslizable.

Revestimiento por Compresión:

Trabaja siempre en seco, y usa solo la tecnología de los comprimidos incluyendo las prensas, para que quede al final un comprimido como núcleo dentro de otro mayor.

Revestimiento Entérico o Gastroresistente:

Con función ya señalada en la última de las consideraciones, se cumple casi siempre dando una- Capa Base insoluble en medio ácido estomacal y soluble en medio intestinal.

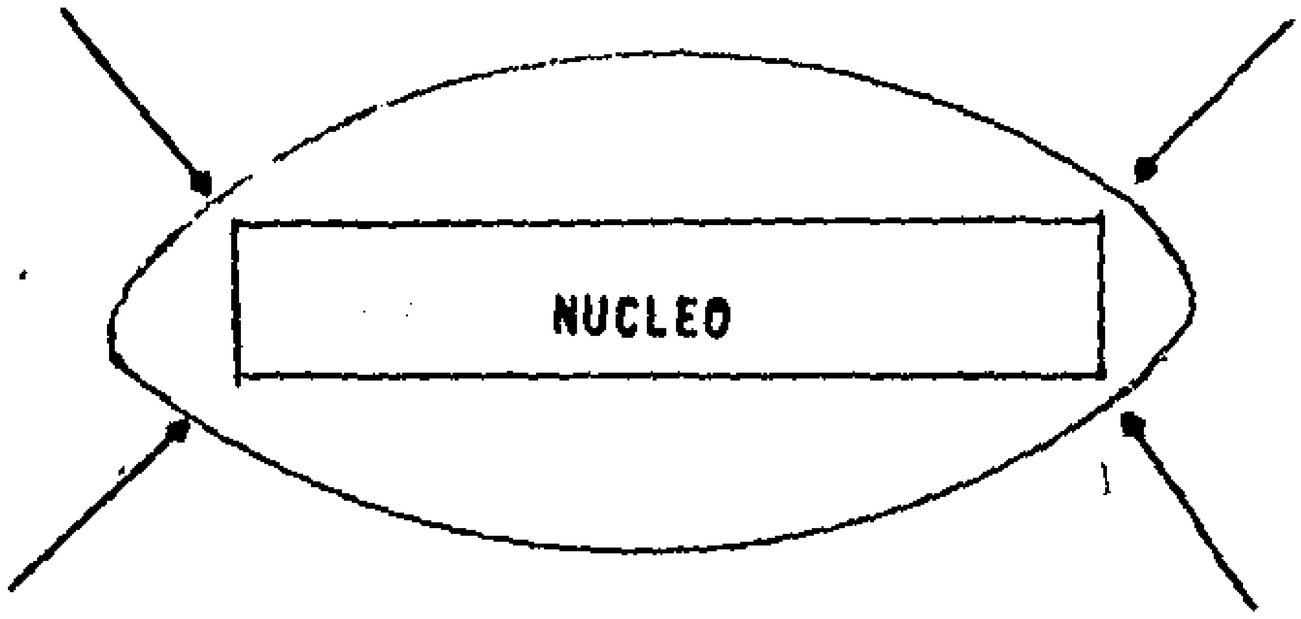
Después de ésta reseña de los procedimientos para- recubrir, se hará referencia a los materiales y -- equipos especializados para este fin.

Comprimido - Núcleo:

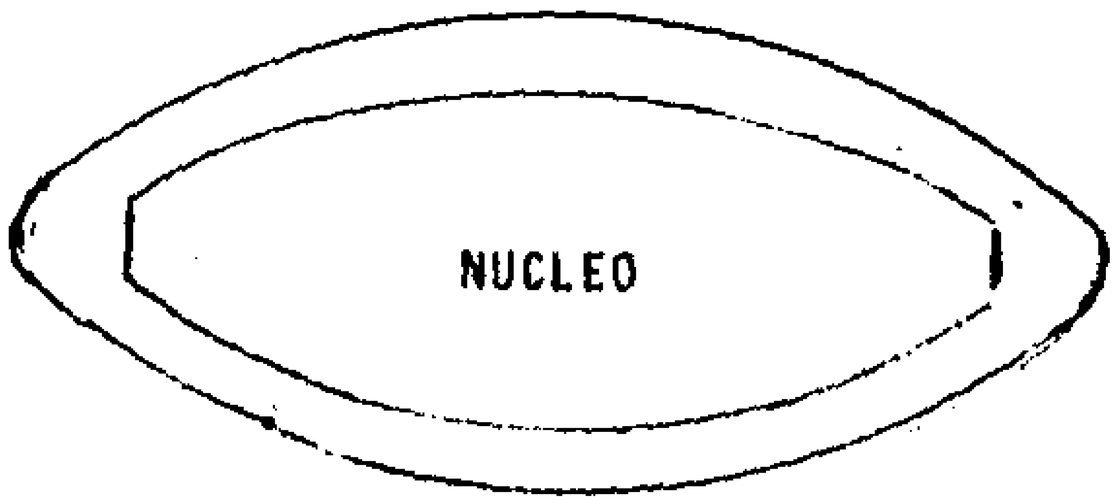
El comprimido de que se parte, pierde su categoría propia para transformarse en el núcleo, como se le llama (Ver - figura # 1).

Las características geométricas como forma y tamaño, físicas - como densidad, superficie y resistencia mecánica son de importancia. Deben utilizarse formatos curvos que ruedan más fácil y no se adhieren entre sí, dichos formatos toman el nombre de- los punzones que los engendran, tales como el cóncavo superficial, cóncavo tipo, cóncavo profundo, ovalado y esférico.

Dichos punzones tienen para un diámetro igual a los punzones - comunes, un radio principal de cobertura mucho mayor y el ra-- dio secundario del borde muy pequeño de modo que el comprimido resulte con una forma abollanada, es más fácil de recubrir bor de sin aristas, cómodo de rodar en la paila y redondeable con_ poca cantidad de material de cobertura.



FORMA USADA PARA GRAGEAR



FORMA PREFERIDA PARA UN BUEN GRAGEADO

FIGURA N° 1

Paila - Copón (Bombo):

Se trata de un recipiente en forma elipsoide de - revolución (Ver figura # 2 Pág. 13), capaz de girar sobre su- eje y en el que se colocan los comprimidos a recubrir, al gi-- rar por fuerza centrífuga y por fricción, el lote adopta una - posición de talud y al rodar los comprimidos ascienden en el - sentido del giro hasta cierta altura para luego caer en casca- da.

Sobre esa masa móvil se vierten las soluciones cubrientes, se- remueve la masa para una distribución uniforme y luego se pro- cede al secado o evaporación del líquido vehículo por medios - térmicos (aire caliente).

Las pailas se construyen de metal, en general acero inoxidable.

Las hay de cobre preferido por algunos, dado que el material -- debe ser conductor de calor.

Es variable su forma y cada elaborador de coberturas favorece- un tipo. Las hay en forma de peras, manzanas, cebollas, esfé- ricas, poligonales, etc... Estos distintos formatos de paila- para producir un mezclado correcto, precisan siempre de la mano del hombre (operario) que completa el efecto del vortex produ- cido por el giro. Este es el punto crítico de la habilidad -- que requiere el arte de la confitería.

En el arte de las coberturas, un problema crítico es el secado de los mismos, la entrada de aire seco y salida del húmedo, se hacen por la boca de la paila requiriéndose por tanto, ductos- individuales para cada uno de estos servicios.

En general, las clásicas turbinas pueden recibir en su boca, - dos ductos metálicos articulados; uno para inyección de aire y otro para succionar el polvo y el aire húmedo.

También es necesario vigilar la instalación del aire, el cual se filtrará previo ingreso a la paila. El aire sin filtrar mo_ tea la superficie terminada con puntos negros.

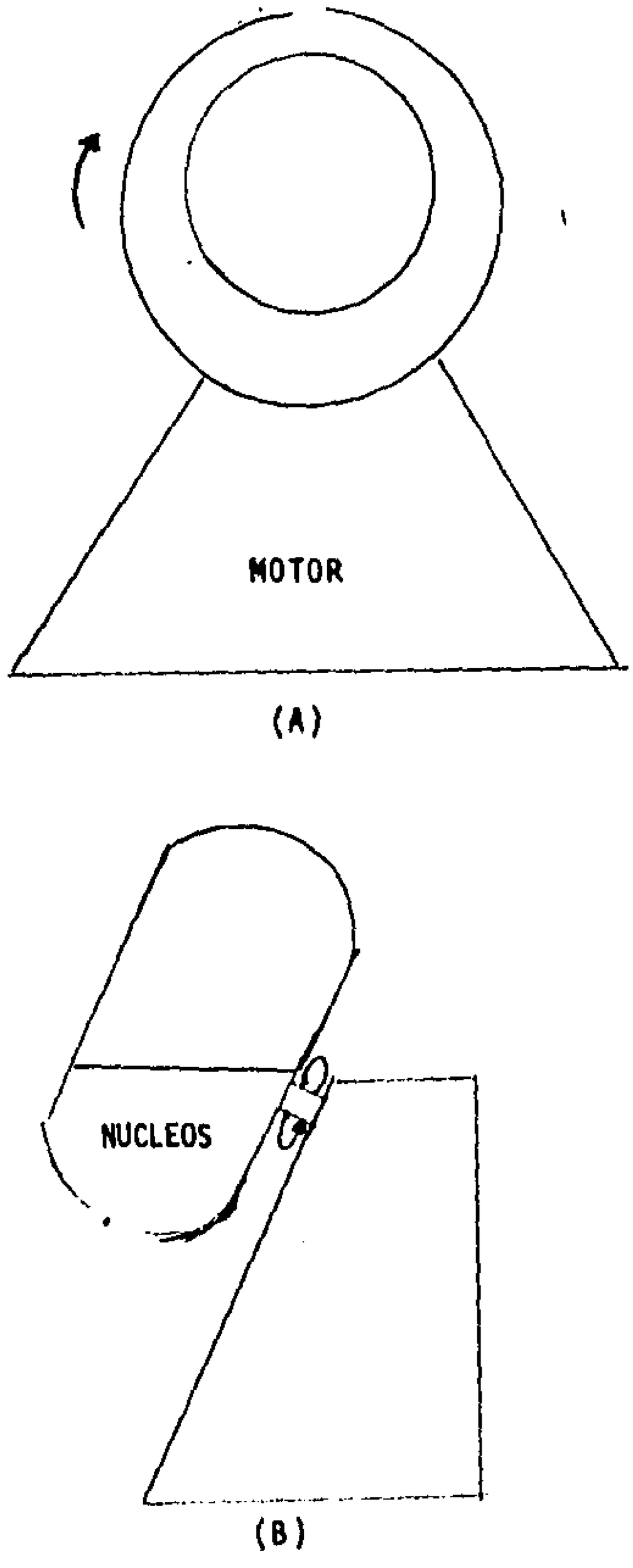


FIGURA Nº 2 BOMBO DE GRAGEADO EN VISTAS A: FRONTAL
B: LATERAL

c) CONTROL ANALITICO DE GRAGEAS:

Para lograr este objetivo, se deben tomar en cuenta diversos - parámetros como caracteres organolépticos, geométricos, mecánicos, estabilidad, posológicos, biodisponibilidad, todos y cada- uno de ellos son de gran importancia en la preparación de este producto.

- Organolépticas, es importante la apariencia - visual, no solo como presentación aparente de una buena práctica de manufactura, sino tam-- bién porque recibe una inspección cuidadosa - por parte del paciente, asímismo al tacto debe presentar una textura adecuada, es decir,- que no exista rechazo en el paciente.

- Geométricas, se deben fijar límites en el revestido, es decir, diámetro y altura ya que - cualquier inconveniente en el revestido, puede incrementar las dimensiones más allá de lo normal.

- Mecánicas, es de importancia la resistencia - mecánica (dureza) que exhiben las grageas, ya que a pesar de su acondicionamiento van a estar expuestas a diferentes factores, tales como transporte, empaque, frotamientos.
  Se consideran también efectos de fricción por rodado, y el del choque ligero (abrasión).

Los aparatos construídos para medir dureza de las grageas, miden en realidad la resistencia obtenida por el núcleo en la compresión. En - general este factor no es realmente importante en la vida de la gragea, se usa generalmente el probador de dureza Monsanto o unas modificaciones de durómetro.

- Estabilidad; se debe tener presente estabilidad de color efectos de la húmedad, efectos de la luz y del calor.

- Posólogicos; es de esperar que los núcleos -- tengan un peso individual razonablemente igual ya que al agregarles la cubierta para la formación de la gragea el rango de incremento de peso debe permanecer casi igual que cuando era núcleo, para esto se toman en cuenta cierto tipo de ensayo.

Uniformidad de Peso:

Para este ensayo se pesan 20 grageas enteras individualmente y se calcula el peso medio, no más de dos de las grageas difieren del peso medio en más del porcentaje fijado y ninguna tableta difiere en más del doble del porcentaje.

Las desviaciones permitidas son:

Peso Medio	% Desviación
13 mg. ó menos	15
14 - 130 mg.	10
131 - 324 mg.	7.5
325 mg. ó más	5

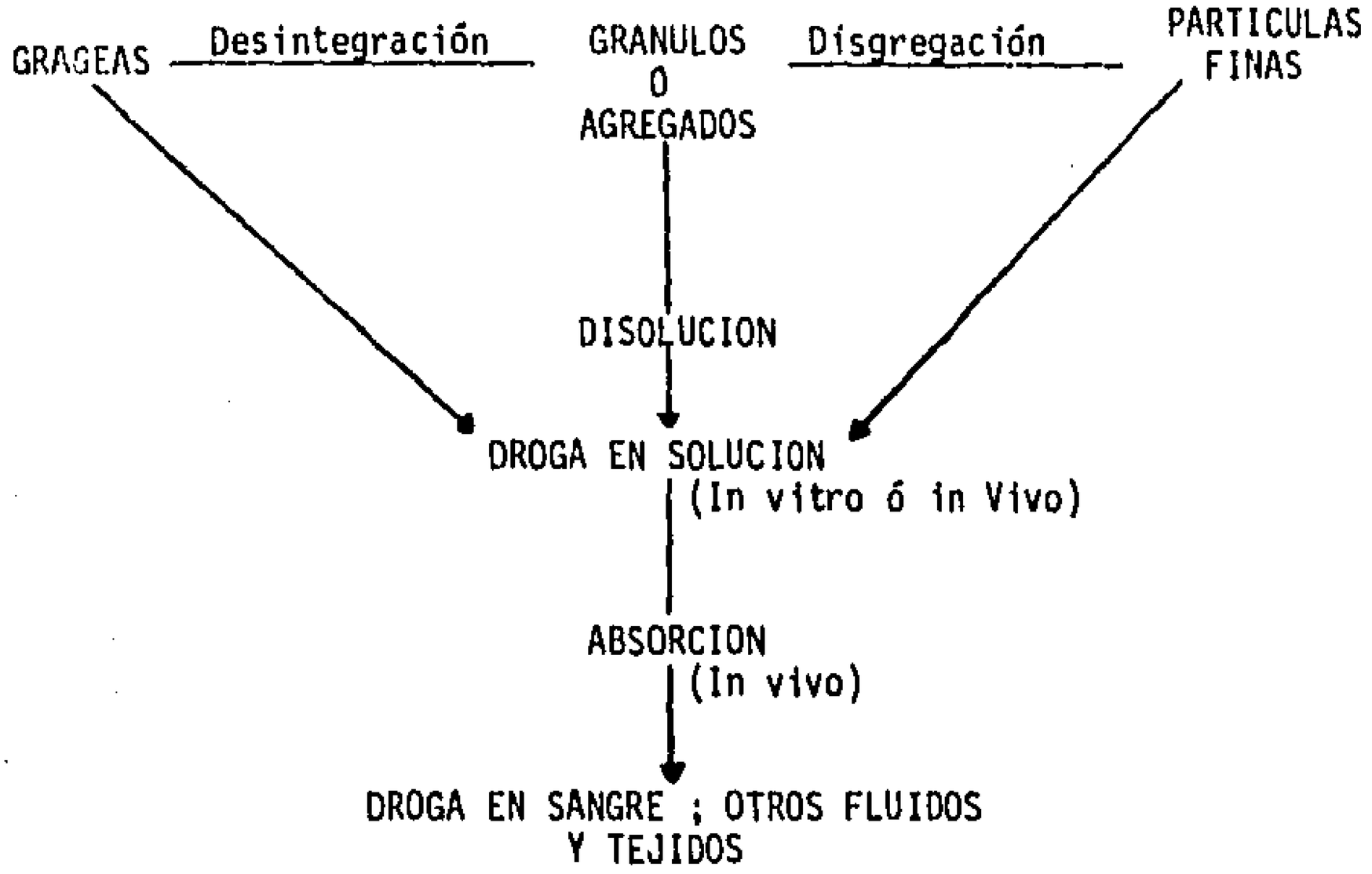
Friabilidad:

Se conoce también como la medida de la resistencia de los comprimidos a la abrasión, para esta comprobación se utiliza el frabilador Roche, en el cuál se colocan 20 comprimidos debidamente pesados, se procede a rodar los comprimidos por espacio de 5 minutos, cum

plido el lapso se pesan nuevamente, la pérdida de sustancia se expresa en porcentaje, considerándose satisfactoria si es igual ó inferior al 0.8%; pudiendo existir en estos datos variantes de acuerdo a las necesidades del producto.

- Biodisponibilidad: se han realizado intentos para disponer en alguna medida de la capacidad de la gragea para ceder el fármaco que está ocluido en su núcleo.
  En la práctica, se utiliza el tiempo de desintegración normalizado y el de disolución.

" PROCESO INVOLUCRADO CUANDO UNA GRAGEA ES EXPUESTA A UN FLUIDO BAJO CONDICIONES IN VITRO O IN VIVO" (1)



DESINTEGRACION:

Esta prueba está dada para determinar según los límites de desintegración establecidos en la monografía individual, excepto en las tabletas que exceden 15 mm. en el diámetro; si es un masticable o es una droga destinada a liberarse en cierto período de tiempo; así mismo aquellas en que la liberación de drogas va a ser en dos o más períodos de tiempo.

Para los propósitos de esta prueba; desintegración no implica completa solución de la tableta o así mismo del constituyente activo.

Desintegración completa es definida como el estado en que ningún residuo de tabletas excepto fragmentos de cubierta entérica que se encuentran en el cedazo del aparato siendo de textura suave sin tener centro palpable.

PROCEDIMIENTO:

En cada uno de los 6 tubos de la cesta-gradilla, - se doposita una gragea muestra. Si la gragea está cubierta externamente con una capa de ácido resis- tente, se sumerge la cesta-gradilla en agua a la - temperatura ambiente, durante 5 minutos. Se ponen en movimiento el aparato, usando como líquido de - inmersión, jugo gástrico simulado a 37 $\pm$ 2°C. Transcurrida una hora, la cesta gradilla se eleva- para separarla del líquido de inmersión y las gra- geas muestra se observan. No debe haber evidencia alguna de desintegración, rompiendo o ablandamien- to.

Enseguida se coloca un disco a cada tubo y el apa- rato se pone en movimiento, usando jugo intestinal simulado a 37° $\pm$ 2°, durante un período de tiempo- total, igual a do horas. La Cesta-gradilla se ele va para separarla del líquido de inmersión y las - grageas se observan. Todas las grageas deben ha-- berse desintegrado completamente, si no ha sucedi- do así con una o dos grageas, la prueba se repite- con otras 12, de un total de 18 grageas, ensayadas cuando menos 16, deben desintegrarse completamente.

APARATO:

Especificado por USP-NF XX

FACTORES QUE SE DEBEN TENER EN CUENTA EN EL TIEMPO DE DESINTEGRACION

- Tipo de aparato usado es determinante la intensidad de-agitación.
- Composición de fluídos empleados en la prueba: PH, fuerza iónica, viscosidad, tensión superficial, cada una de estas pruebas afectarán los resultados. Prueba con alguna o todas las grageas.
- La temperatura del fluído de prueba de desintegración. Usualmente está es una constante a 37°C
- El operador, diferentes personas interpretan la misma - prueba en diferentes maneras.
- Tipo de cubierta que posee: Entérica y de Película.

Algunas de las más importantes variables en composición y manufactura de núcleos (comprimidos) que afectan el tiempo de desintegración:

- El diluyente usado para diluir la droga.
- Método de manufactura de comprimidos empleado; si es el proceso de granulado húmedo, el proceso de granulado seco o el método de compresión directa.
- Proceso empleado para aplicación de cubierta.
- Tamaño de gránulo y distribución.
- El desintegrante y su concentración.
- El lubricante y su concentración.
- La presión de compresión y ráp idez de la misma.
- Propiedades de la droga (tamaño partícula, solubilidad)
- Condiciones de almacenaje de núcleos terminados.

DISOLUCION:

Esta prueba está determinada en conformidad con los límites de disolución que son establecidos en las monografías individuales de tabletas o cápsulas.

El objetivo de esto es comprobar las distintas características de disolución de las formas sólidas de dosificación.
Así la absorción de la droga y su disponibilidad fisiológica - es dependiente de la forma de disolución; por lo que la disolución es característica importante para un buen producto.

MEDIOS DE DISOLUCION:

Usé el medio que especifica la monografía individual.

PROCEDIMIENTO:

El 60 por ciento de la cantidad anotada de Fenilbutazona, en las tabletas se disuelve cuanto más en 30 minutos, - usando como medio de disolución, S.R. (Solución Reactivo) de fluído intestinal simulado (sin enzima) y girando la canastilla a una velocidad de 100 rpm.
La cantidad de la muestra en solución se determina filtrando porciones del medio de disolución, diluídos adecuadamente, si es necesario con S.R. de fluído intestinal simulado (sin enzima) y depositándolas en celdillas de 1 cm., en un espectofotométro adecuado donde se verifican las lecturas adecuadas de la máxima absorbencia,- a 264 mm. Como blanco se usa S.R. de fluido intestinal simulado (sin enzima).

La Comparación se hace con una solución de concentración conocida de fenilbutazona, patrón de referencia, en el- mismo medio y la misma longitud de onda.

APARATO: Especificado por USP-NF XX

FACTORES QUE AFECTAN LA DISOLUCION:

La mayoría de estos factores son los mismos que afectan el tiempo de desintegración.

I.- Factores ambientales durante la disolución:

- Intensidad de agitación
- Gradientes de concentración, diferencia en -- concentración entre solubilidad de la droga,- el medio de disolución y la concentración pro medio en volumen del fluido.
- Composición del medio de disolución, PH, viscosidad, fuerza iónica, tensión superficial.
- Temperatura del medio de disolución.

II.- Factores relacionados con la composición y método de manufactura:

- Cantidad y tipo de diluyente, así mismo otros compuestos.
- Fuerza y velocidad de compresión (núcleo) Tipo de manufactura empleada.
- Tamaño del gránulo.
- Cantidad y tipo de disgregante.
- Tipo de cubierta: Entérica y de película.

III.- Factores ambientales:

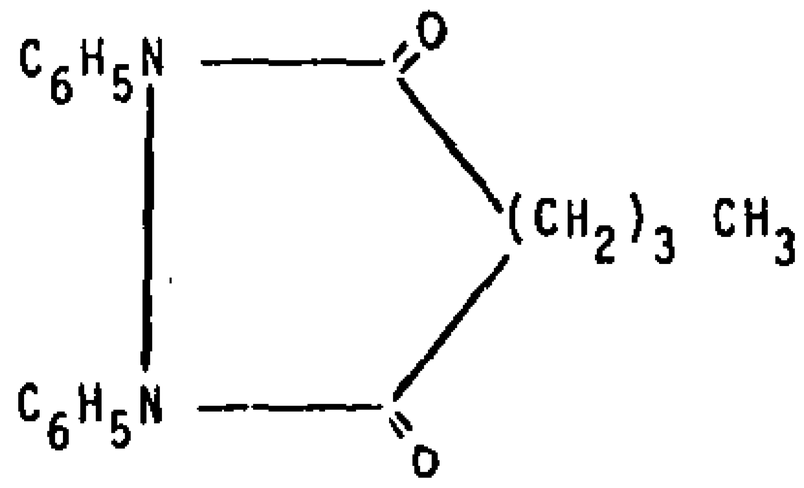
- Húmedad durante manufactura.
- Condiciones de almacenamiento de la gragea.
- Edad del núcleo.

d) MONOGRAFIA DE FENILBUTAZONA

NOMBRE QUIMICOS

4 - butil - 1,2 - difenil - 3,5 - Pirozolidiona

FORMULA DESARROLLADA:



FORMULA CONDENSADA:

$C_{19}H_{20}N_2O_2$

PESO MOLECULAR:

308.38

DESCRIPCION:

Polvo blanco o casi blanco, cristalino, inodoro

SOLUBILIDAD:

Muy ligeramente soluble en acetona y en éter, - soluble en alcohol.

IDENTIFICACION:

A 100 mg. agreguele un ml. de ácido acético glacial y dos ml. de ácido clorhídrico; caliente a baño maría por 30 minutos, enfríe y agregue 10-

ml. de agua y filtre; al filtrado agreguele - tres ml.. de nitrito de sodio 0.2 M se produce- un color amarillo. Agreguele un ml. de esta solución a 5 ml. de solución de 2-naftol, un color rojo-marrón con precipitado, va a aparecer y a desaparecer al adicionar alcohol (95%), -- produciendo una solución roja.

TIEMPO DE FUSION:

Entre 104°- 107°

PERDIDA POR SECADO:

Secado al vacío a 80°por 4 horas, éste pierde- no más de 0.5% de su peso.

RESIDUO A LA IGNICION:

No más de 0.1%

CLORUROS:

Caliente con 30 ml. de agua por cinco minutos, enfríe y filtre. A 10 ml. del filtrado agre-- guele ácido nítrico diluído un ml. y un ml. de nitrato de plata.
No debe producirse opalescencia.

SULFATOS:

Tome 10 ml. del filtrado obtenido para la prueba de cloruros, añádale un ml. de cloruro de - bario.
No debe producirse turbidez.

VALORACION:

Disuelva aproximadamente 500 mg. bien pesados en 25 ml. de acetona, titule con hidróxido de sodio 0.1 N.
Usando azul de bromotimol como indicador, continúe con la titulación hasta que el color -- azul persista hasta los últimos 30 segundos,- repita la operación sin la fenilbutazona.

La diferencia entre las valoraciones, repre-- senta la cantidad de álcali requerido por fenilbutazona.

Cada mililitro de hidróxido de sodio es equivalente a 0.03084 gr. de fenilbutazona.

ENVASE Y ALMACENAJE:

Conservese en envases bien cerrados.

DOSIS USUAL:

100 mg. de una a cuatro veces por día.

e) ACCION TERAPEUTICA DE LA FENILBUTAZONA:

"La fenilbutazona no se puede considerar como un simple -- análgesico y su administración debe estar regida bajo un estu-- dio al paciente.

Cada paciente debe ser estudiado o evaluado antes del tratamien to y asímismo en el transcurso y término del proceso terapeútico.

Fenilbutazona no es un salicilato, no un esteroide, es una dro- ga antinflamatoria.

Tiene propiedades antinflamatorias, antipiréticas, analgésicas- y suavemente uricosúricas.

El mecanismo exacto de los efectos antinflamatorios de la feni l butazona no han sido bien dilucidados, pero estudios clínicos - farmacológicos, han demostrado que la fenilbutazona inhibe cier tos factores involucrados en el proceso inflamatorio, esos pro- cesos son:

- Síntesis de Prostaglandinas
- Migración de Leucocitos
- Liberación o Actividad de enzimas lisosomales.

La fenilbutazona es rápidamente absorbida por vía oral, las -- pruebas realizadas a 12 pacientes voluntarios sanos, demostra- ron que la más alta concentración de plasma 43.3 ($\pm$ 3.1) mg/lt fue obtenida dentro de 2.5 ($\pm$ 1.4) hrs. después de la ingestión de tres tabletas de 100 mg; en estos mismos voluntarios la apa rente eliminación fue de 84 ($\pm$ 23) hrs.

Aproximadamente el 98% de la droga es determinada en la albúmi na del suero humano.

Veintiun días después de la administración oral, con pruebas -

de Carbono 14 se obtiene que se logra recuperar de la orina el- 61% y el 27% de heces, de cualquier manera solo cerca del uno % del total de radioactividad urinaria demuestra que no hubo cambio.

La cantidad de metabolitos urinarios no conjugados (oxifenbutazona, ɣ- hidroxifenilbutazona, P - ɣ - dihidroxifenilbutazona)- y la fenilbutazona acumularon solo 10%

Aproximadamente el 40% de la radioactividad urinaria total fue- excretada como el C(4 - glucoronido de fenilbutazona).

El más importante metabolito de la fenilbutazona en plasma humano es la oxifenbutazona.

Los niveles que ocupa la fenilbutazona son aproximadamente el - 50% menos del dos % de la dosis de la fenilbutazona que aparece en orina es Oxifenbutazona.

La Fenilbutazona es altamente afín a proteínas séricas, si esta afinidad de ligarse a proteínas es más alta que otras drogas administradas frecuentemente, la toxicidad y acciones de las otras drogas deben verse incrementadas.

La fenilbutazona acentúa la depresión de las protombinas producidas por la coumarina (anticoagulante).

Cuando es administrada sola, no afecta la actividad protombínica. La acción farmacológica de la insulina, antidiabéticos, -- sulfas, deben ser potencializadas por la administración simultánea de la fenilbutazona y fenitoina; debe dar como resultado el incremento del nivel del suero fenitoina la cual puede incrementar sus niveles tóxicos". (2)

f) BASES ESTADISTICAS:

Para el estudio de disoluciones se requieren de una serie de determinaciones experimentales, para lo cual hay que seguir varios procedimientos matemáticos, para así obtener cierto tipo de datos de muestras específicas.

Los Procedimientos a seguir son:

- Media aritmética: de un conjunto de "n" experimentos o datos, se le define como:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^{n} X_i}{n}$$

representa el valor medio de una serie de datos.

$\bar{X}$ = media aritmética

X_i = dato

n = total de datos.

- Varianza: Es el cuadrado de la desviación estandard - que existen entre un dato y el dato que le sigue de una serie de "n" y se expresa como:

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (X_i - \bar{X})^2$$

donde S^2 = varianza

X_i = dato

$\bar{X}$ = media aritmética

n = total de datos

- Desviación estandar: Es una medida de la diferencia que existe entre un dato y el que le sigue, dentro de una serie de datos y se expresa como:

$$S = \sqrt{S^2}$$

donde S = desviación estandar

S^2 = varianza

- Correlación: Es la relación que guardan una serie de datos con respecto a una línea recta y se determina de la siguiente manera:

$$r = \frac{Sxy}{Sx\ Sy}$$

$$S^2_x = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (Xi - \bar{X})^2 \quad ; \quad S^2_y = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2$$

$$Sxy = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (X_i - \bar{X})(y_i - \bar{y})$$

donde r = correlación

S^2_x = varianza x

S^2_y = varianza y

- Pendiente: Es una medida del incremento o rápidez con el cual van aumentando de valor ciertos datos:

$$m = \frac{x_1 - x_2}{y_1 - y_2}$$

donde m pendiente

x = dato en x

y = dato en y

g) VALIDACION DE METODO ANALITICO:

Validación es la determinación del grado de válidez de un proceso de medición; para lograr este objetivo se debe establecer un número mínimo de experimentos suficientes para validar un método, así mismo establecer criterios para evaluar dichos experimentos, que a continuación se hace mención.

- PRECISION:

  Es el grado de concordancia entre mediciones repetidas de una misma propiedad derivada de la desviación estandar estimada de una serie de mediciones y expresada en términos de repetibilidad y/o reproductibilidad.

- EXACTITUD:

  Es la concordancia entre un determinado valor experimental y el valor aceptado de referencia.

- REPETIBILIDAD:

  Es la precisión de un método expresado con la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realízadas por un solo análisis usando los mismos aparatos y técnicas.

- LINEARIDAD:

  Medición del grado al cual una curva de calibración analítica se aproxima a una recta o el grado al cual la sensitividad es constante.

- LINEARIDAD DEL SISTEMA:

  1º) Realizar análisis de diferentes soluciones de la

- sustancias de interés, usualmente a 50, 80, 100, 120, 150 % del valor esperado.

2°) Representación gráfica de la curva.

3°) Calcular: promedio, desviación estandar, pendiente, coeficiente de correlación.

III PARTE EXPERIMENTAL

El trabajo experimental realizado constó de las siguientes etapas:

I.- PREPARACION DE DIFERENTES FORMULACIONES

a) Para comprimidos
b) Para grageas conteniendo la fenilbutazona como principio activo.

II.- DESARROLLO DE UN METODO ANALITICO PARA FENILBUTAZONA.

a) Materia Prima
b) Grageas (determinar fenilbutazona)

III.- DETERMINACION DE LA DISOLUCION DE LAS GRAGEAS DE FENILBUTAZONA

a) Diferentes tiempos.

Para esto se prepararon dos lotes de 3,000 comprimidos-núcleos- cada uno, las formulaciones de dichos lotes se muestran a continuación:

LOTE Nº 1

Fenilbutazona	300 gramos
Lactosa C.D.	450 "
Estearato de Magnesio	7.5 "
Carboxi metil celulosa	7.5 "

LOTE Nº 2

Fenilbutazona	300 gramos
Avicel	450 "
Estearato de magnesio	7.5 "
Carboxi metil celulosa	7.5 "

Para este estudio se dispuso de diversos tipos de cubierta para así obtener la cubierta entérica apropiada a nuestro fin, poniendo a consideración las siguientes:

CUBIERTA Nº 1

Eudragit S	20	ml.
Dióxido de Titanio	4	gr.
Etanol	70	ml.
Agua destilada	6	ml.

CUBIERTA Nº 2

Acetoftalato de celulosa	5	gr.
Propilenglicol	15	ml.
Tween 80	0.3	ml.
Oxido de Titanio	12	ml.
Acetona	75	ml.

A continuación se hace referencia de los métodos experimentales con los cuales se desarrolló este trabajo:

VALORACION DE MATERIA PRIMA: (Fenilbutazona)

La referencia a seguir se encuentra en la página # 24 de este trabajo.

VALORACION DE COMPRIMIDOS NUCLEOS: (Fenilbutazona)

Preparación tipo: En un matraz volúmetrico de 100 ml se disuelven aproximadamente 50 mg de fenilbutazona.

Patrón de Referencia: En solución 1:250 de 1:250 de-hidróxido de sodio y se diluye con agua hasta el aforo, para obtener una solución cuya concentración conocida sea aproximada a 10 mcg por ml.

Preparación por valorar: Se pulverizan cuando menos 20 tabletas de fenílbutazona, se pesa una porción -- del polvo, equivalente a cerca de 100 mg. de fenílbutazona y se pasa a un matraz volumétrico de 50 ml. - con la ayuda de 30 ml. de solución 1:250 de hidróxido de sodio. La mezcla se agita fuertemente durante 45 minutos, se agrega solución 1:250 de hidróxido de sodio hasta el aforo, se mezcla y filtra desechando- los primeros 4 ml.; del filtrado se trasfiere 1 ml.a un embudo de separación, agregando 10 ml. de agua y- 0.8 ml. de ácido clorhídrico.

Se extrae con tres porciones de éter de 6 ml. cada - una, reuniendo los extractos etéreos en un segundo - embudo de separación. El éter se exrae con tres porciones de solución de 1:250 de hidróxido de sodio de 6 ml. c/u. En un matraz volúmetrico de 25 ml. se reunen las capas de hidróxido de sodio, se agrega solución 1:250 de hidróxido de sodio hasta el aforo y se mezcla. Se depositan 2 ml. de esta solución a un matraz volumétrico de 25 ml., se diluye con agua hasta el aforo y se mezcla.

Procedimiento: En un espectrofotómetro adecuado, se determinan concomitantemente las absorbancias de la- preparación por valorar y de la preparación tipo, en celdillas de 1 cm. a una longitud de onda de la máxima absorbancia cercana a 264 nm. Se usa como blanco solución 1:250 de hidróxido de sodio. Se calcula la cantidad en mg de $C_{19}H_{20}N_2O_2$ en la proción de las - tabletas ensayadas, por medio de la fórmula - - - - 50 C (Au / As) en la que C es la concentración en mg por ml. de fenilbutazona.

Patrón de referencia: en la preparación tipo, calculada sobre la base desecada y Au y As son las ab--

sorbancias de la preparación por valorar y de la preparación tipo, respectivamente.

UNIFORMIDAD DE PESO:

El método a seguir se describe en la página # 15 del presente trabajo.

FRIABILIDAD:

La referencia para poder realizar ésta prueba, se encuentra en la página # 15 de este trabajo.

DESINTEGRACION:

En la página # 18 de este trabajo se encuentra la referencia ó procedimiento que se llevó a cabo para la determinación de esta prueba.

DISOLUCION:

El procedimiento desarrollado para esta prueba lo adjuntamos en el presente trabajo, pudiendo localizarlo en la página # 20 .

DUREZA:

El método a seguir se describe en la página # 14 del presente trabajo.

IV RESULTADOS

VALORACION MATERIA PRIMA:

Mg MUESTRA	Ml NaOH 0.1N Requeridos	Mg Recuperados
500	16.1	496.52
500	16.1	496.52
500	16.0	493.44
500	16.0	493.44
500	16.0	493.44
500	16.1	496.52
500	16.1	496.52
500	16.1	496.52
500	16.1	496.52
500	16.1	496.52

PROMEDIO: $\bar{X}$ 496

% DE PUREZA 99.1

LIMITES QUE ESTABLECE LA FARMACOPEA: Entre 98 y 100.5 %

TABLA: 1 DATOS OBTENIDOS DE LA VALORACION DE LA PUREZA DE LA MATERIA PRIMA

VALORACION DE COMPRIMIDOS NUCLEOS

Nº DE MUESTRA	mg MUESTRA	mg RECUPERADOS
1	100	105.26
2	100	104.21
3	100	104.24
4	100	105.26
5	100	105.73
6	100	104.00
7	100	105.20
8	100	104.3
9	100	105.2
10	100	104.7

PROMEDIO: 104.81

DESVIACION ESTANDAR: 0.5934

DESVIACION ESTANDAR RELATIVA: 0.3169

VARIANZA: 0.3521

TABLA 2: DATOS OBTENIDOS DE LA VALORACION DE COMPRIMIDOS NUCLEOS DE LA FENILBUTAZONA.

LINEARIDAD Y LEY DE BEER:

Mg MUESTRA	ABSORBANCIA	Mg RECUPERADOS	ABSORBANCIA ESTANDAR
50	0.1002	52.73	0.019
80	0.1605	84.5	0.019
100	0.2009	105.7	0.019
120	0.23	121	0.019
150	0.2802	147.7	0.019

TABLA 3: DATOS OBTENIDOS PARA EL AJUSTE DE LINEARIDAD Y LEY DE BEER

$$\text{Mg RECUPERADOS} = \frac{\text{Absorbancia}}{\text{Absorbancia Estandar}} \times 10$$

LINEARIDAD (Mg Muestra Vs Mg Recuperados)

CORRELACION: 0.9978

DESVIACION ESTANDAR: 38.0788

VARIANZA: 1450

LEY DE BEER (Mg Muestra Vs Mg Absorbancia)

CORRELACION: 0.9978

DESVIACION ESTANDAR: 38.0788

VARIANZA: 1450

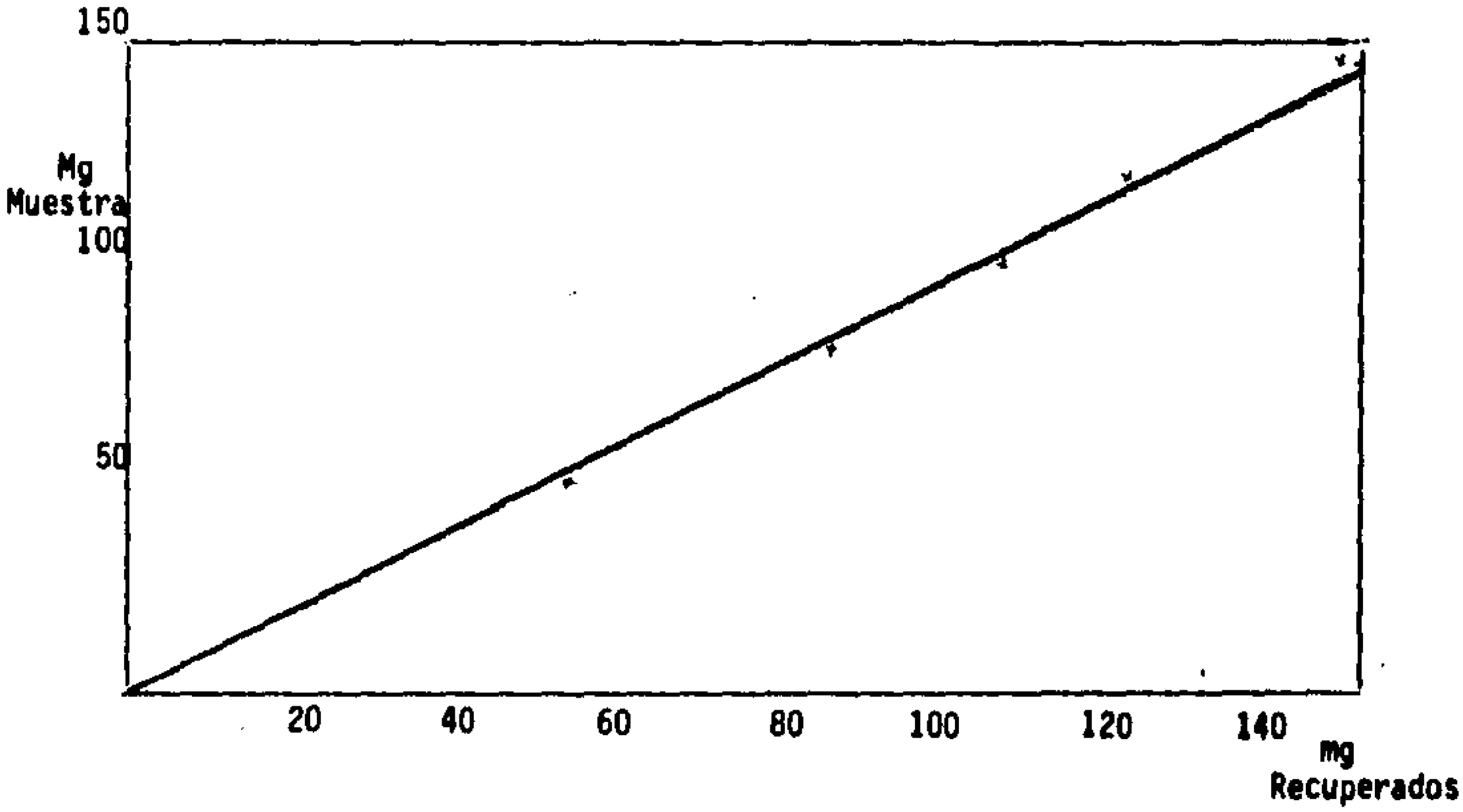


FIGURA 1: REPRESENTACION GRAFICA DE LOS DATOS OBTENIDOS - PARA EL AJUSTE DE LINEARIDAD (Ver Datos Tabla 3)

CORRELACION:	0.9978
PENDIENTE:	1.0563
DESVIACION ESTANDAR:	38.0788
VARIANZA:	1450

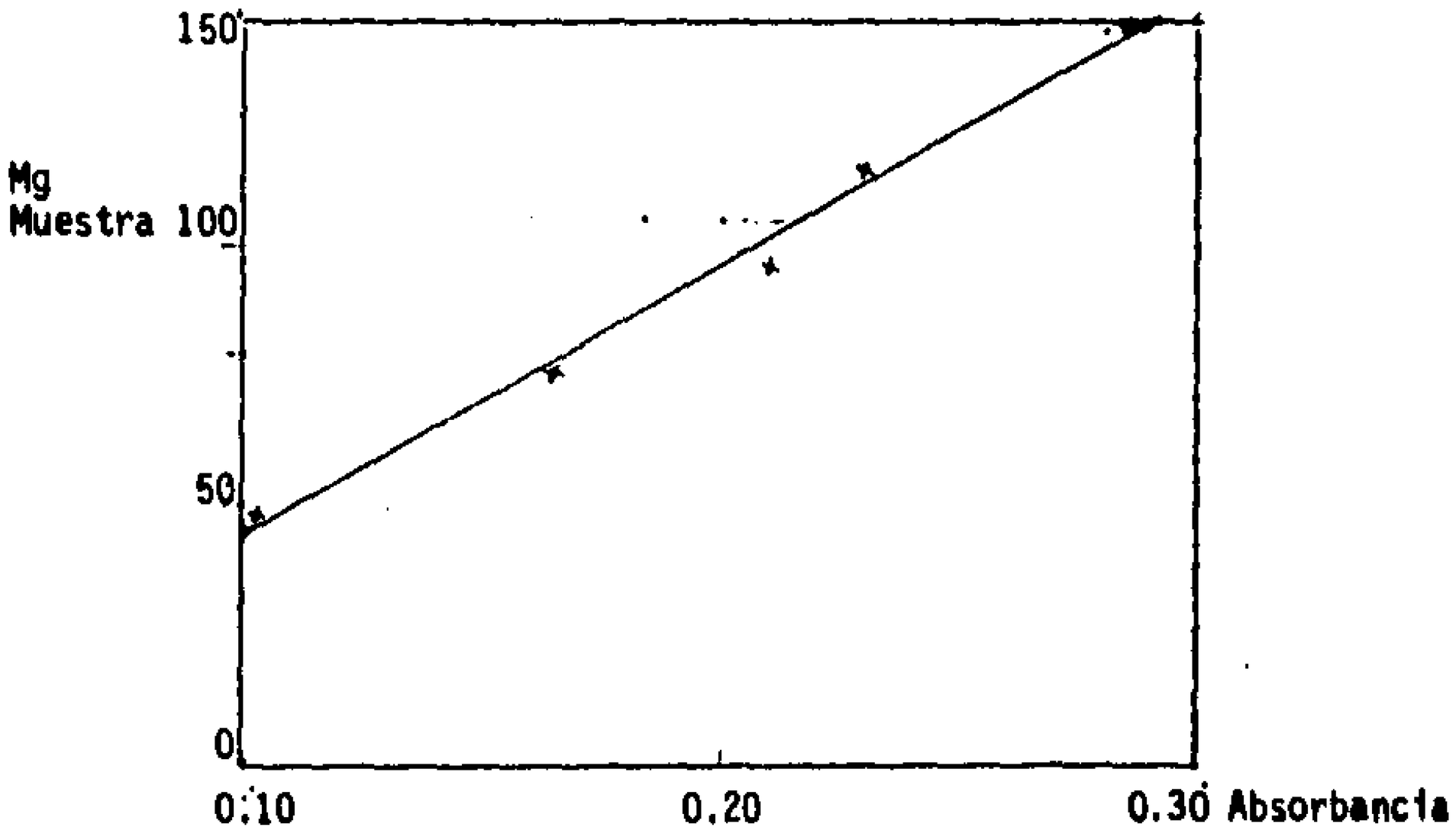


FIGURA 2: REPRESENTACION GRAFICA DE LOS DATOS OBTENIDOS PARA EL AJUSTE DE LA LEY DE BEER (Ver Datos Tabla 3)

CORRELACION: 0.9978
PENDIENTE: 555.79
DESVIACION ESTANDAR: 38.0788
VARIANZA: 1450

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

UNIFORMIDAD DE PESO
(Comprimidos-Núcleos)

0.2664	0.2477	0.2444	0.2535
0.2434	0.2699	0.2612	0.2776
0.2675	0.2611	0.2796	0.2700
0.2560	0.2557	0.2769	0.2274
0.2814	0.2627	0.2677	0.2801

TALBA 4: DATOS OBTENIDOS EN LA PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE PESO

PROMEDIO:	0.2625
DESVIACION ESTANDAR:	0.1431
VARIANZA:	0.0001945
LIMITES DE VARIACION:	± 7.5 %
SUPERIOR =	0.2821
INFERIOR =	0.2428

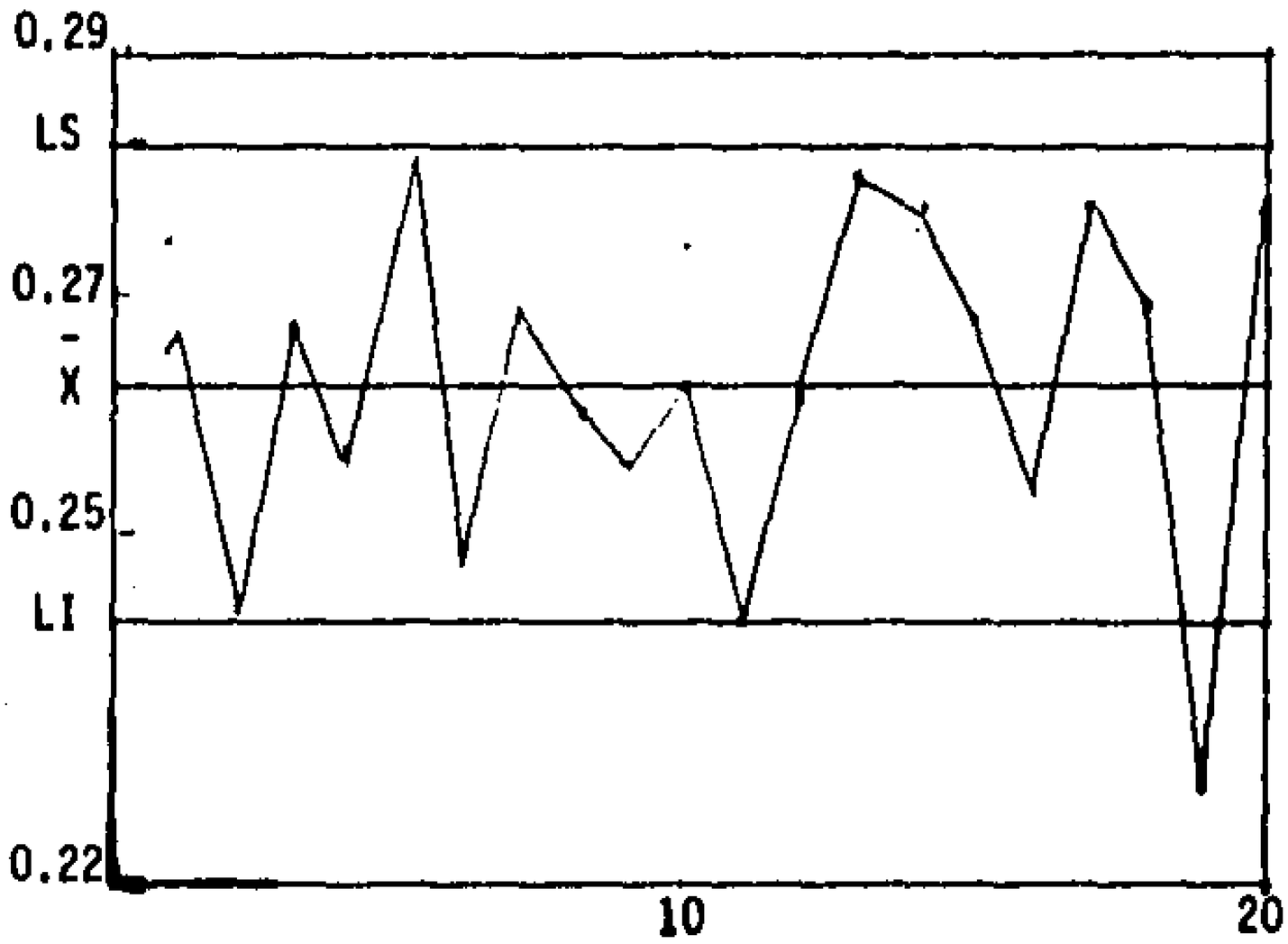


FIGURA 3: REPRESENTACION GRAFICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA PRUEBA- DE UNIFORMIDAD DE PESO (Ver - Datos Tabla 4)

LIMITES DE VARIACION: ± 7.5 %

SUPERIOR = 0.2821

INFERIOR = 0.2428

F R I A B I L I D A D

Peso 20 muestras al comienzo del proceso:

5.3461 gr

Peso 20 muestras al término del proceso:

5.2962 gr

Friabilidad de 0.93

D E S I N T E G R A C I O N

No presentó desintegración en flufdo gástrico teniendo los siguientes resultados: sin haber usado discos.

MUESTRA Nº 1 (Eudragit)	PRUEBA # 1 77'	PRUEBA # 2 77'	PRUEBA # 3 76'	PROMEDIO 76.66
MUESTRA Nº 2 (Acetoftalato de Celulosa)	80'	81'	81'	80.66

D I S O L U C I O N

Los resultados se obtuvieron luego del estudio de dos tipos de cubierta entérica:

- EUDRAGIT
- ACETOFTALATO DE CELULOSA

TIEMPO MINUTOS	ABSORBANCIA ESTANDAR	ABSORBANCIA MUESTRAS	Mg RECUPERADOS
30	0.1105	0.1105	100
45	0.1105	0.1202	108.77
60	0.1105	0.1205	109.04
73	0.1105	0.1206	109.14

TABLA 5: DATOS OBTENIDOS EN LA PRUEBA DE - DISOLUCION CON CUBIERTA DE EUDRAGIT

$$\text{Mg Recuperados} = \frac{\text{Absorbancia muestra}}{\text{Absorbancia estandar}} \times 100$$

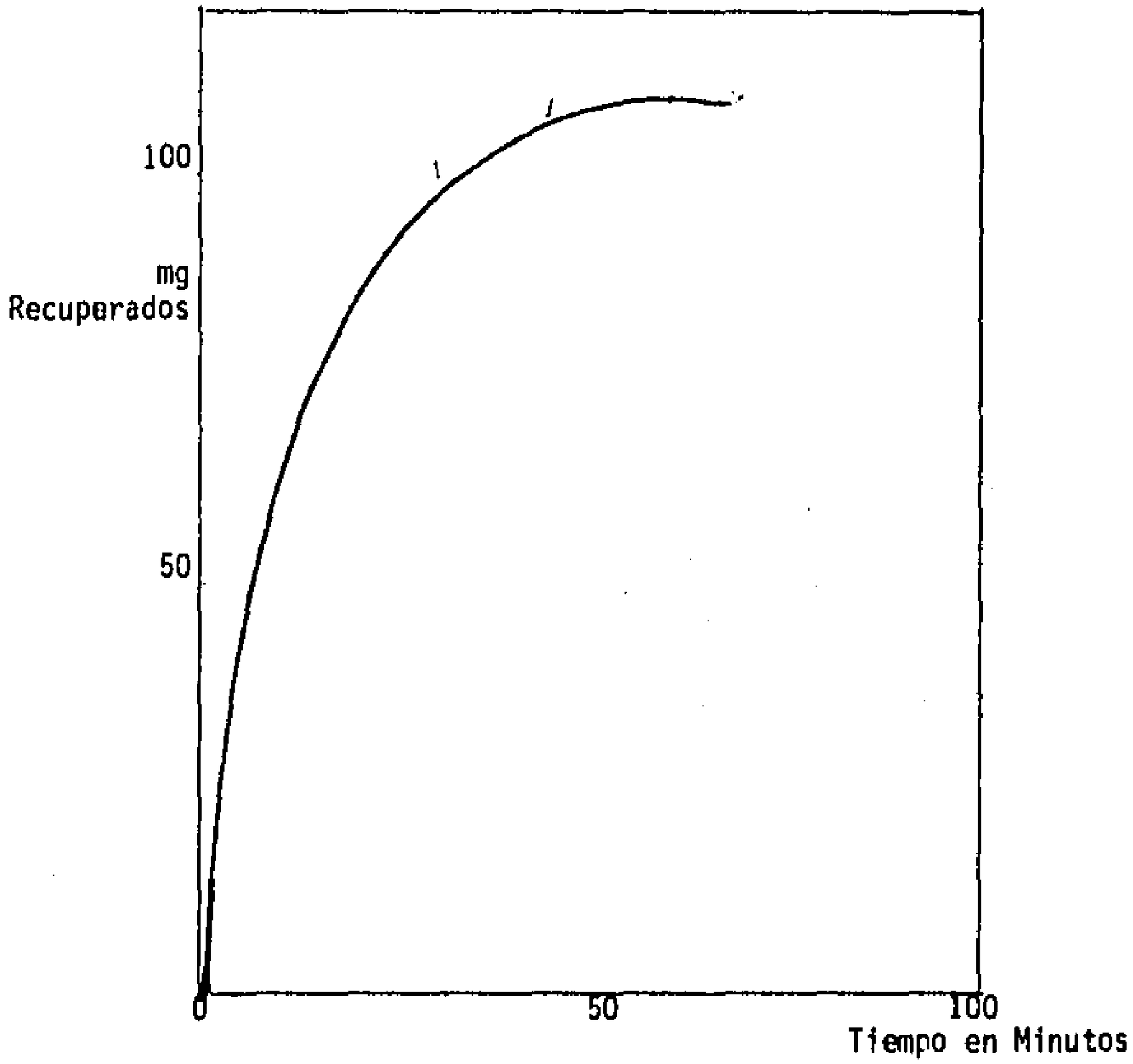


FIGURA 4: REPRESENTACION GRAFICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA DISOLUCION CON CUBIERTA - DE EUDRAGIT (Ver datos Tabla 5).

D I S O L U C I O N

TIEMPO MINUTOS	ABSORBANCIA ESTANDAR	ABSORBANCIA MUESTRA	Mg RECUPERADOS
30	0.1105	0.0702	63.52
45	0.1105	0.1100	99.54
60	0.1105	0.1106	100.09
75	0.1105	0.2208	100.27

TABLA 6: DATOS OBTENIDOS EN LA PRUEBA DE - DISOLUCION CON CUBIERTA DE ACETOF TALATO DE CELULOSA.

$$\text{Mg RECUPERADOS} \frac{\text{Absorbancia Muestra}}{\text{Absorbancia Estandar}} \times 100$$

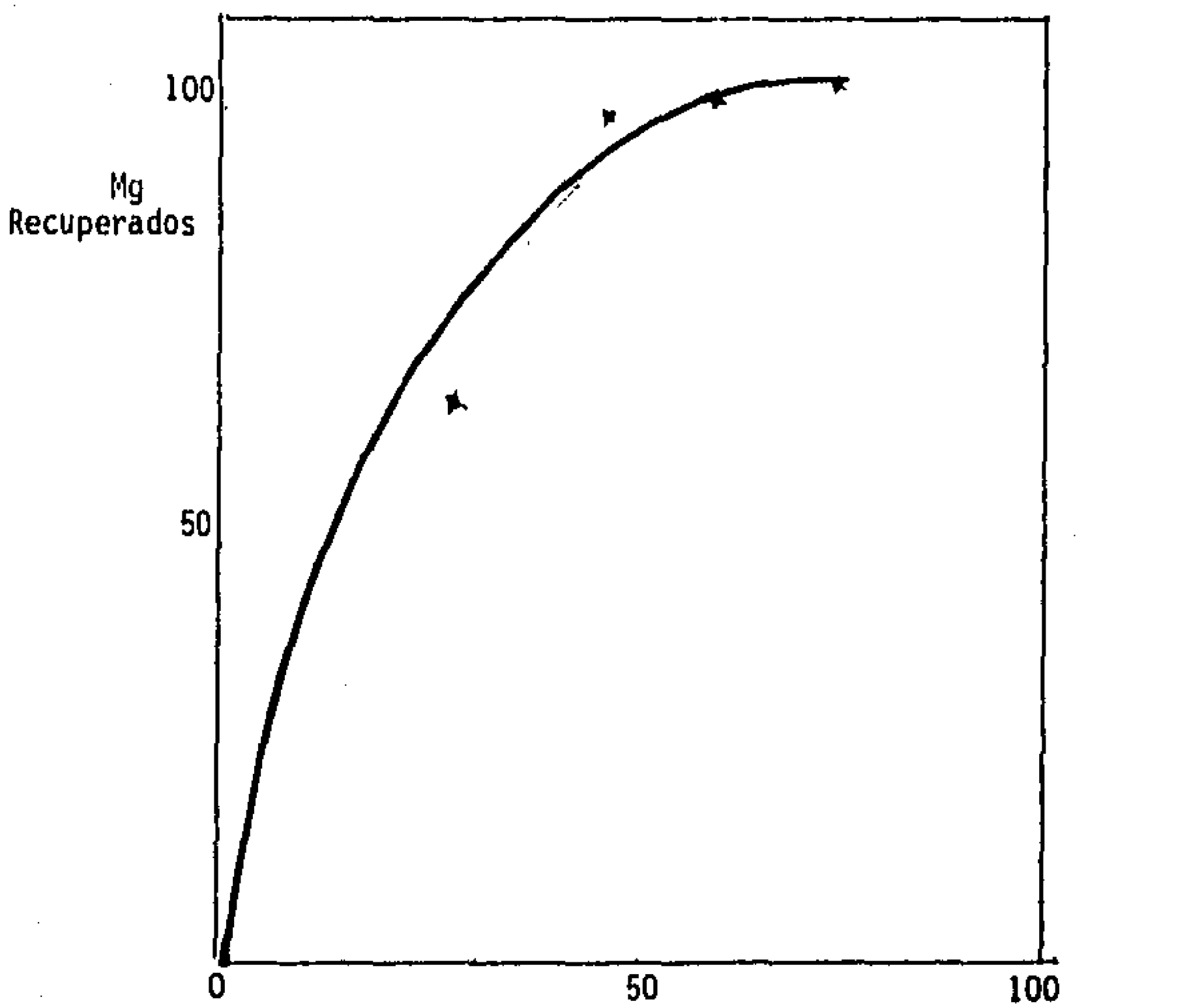


FIGURA 5: REPRESENTACION GRAFICA DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA DISOLUCION; CON CUBIERTA DE ACETOFTALATO DE CELULOSA (Ver Datos Tabla 6).

D U R E Z A: Está reportada en unidades stokes; equivalentes a kilogramos de pre-- sión; usando para ello tres compri midos-núcleos.

5

4.9

5

PROMEDIO: 4.97

V.- C O N C L U S I O N E S

C O N C L U S I O N E S

1º En vista a los resultados obtenidos, se puede decir - que ambos recubrimientos son buenos en cuanto a su uso entérico, pues ninguno presenta disolución o desinte-- gración del principio activo en jugo gástrico.

2º En jugo intestinal las pruebas de Eudragit (Nº 1), a - nuestro juico es mejor, pues de los 30' se logra el -- 100 % de disolución; aunque la prueba (Nº 2) con Ace-- toftalato de Celulosa que presenta el 100% a tiempo ma yor, llena los requerimientos de libros oficiales los- cuales señalan un 60% mínimo disuelto a los 30' lo -- cual lo cumplen las dos muestras por igual.

3° Debido a la maquinaria y lotes pequeños, los ajustes - fueron deficientes como en el caso de la variación de- peso que muestra un valor fuera de límites (se tomó en cuenta para las muestras de disolución).

4º En nuestro estudio en la fabricación de comprimidos-nú cleos la formulación Lote Nº 2 no manifestó la compre- sión necesaria, desechandóse; por lo que se continuo - el estudio con el Lote Nº 1.

5º Se validó el método a fin de hacer su aplicación para- el estudio.

VI.- B I B L I O G R A F I A

B I B L I O G R A F I A

- CARMEN DE LA TORRE PINTO (1)
  MARTHA VAQUERA VILLASANA

  Determinación del Tiempo de Desintegración, Disolución y Absorción del Acido Acetilsalicílico en Comprimidos por Vía Oral.

  Tesis Universidad Aútonoma de Guadalajara
  1973

- MEDICAL ECONOMICS COMPANY (2)

  Physicians Desk Reference
  38 Edition; 1984

- FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
  Cuarta Edición; 1974

- C. BERNARD

  Validación de Métodos Analíticos
  1980

- LEON LACHMAN

  The Teory and Practice of Industrial Pharmany
  Lea & Febiger, Philadelphia
  1970

- FARMACOPEAS:

  USP XVIII - 18th Revision
  USP XIX - 19th Revision
  USP-NF XX - 20th Revision

- BRITISH PHARMACOPEIA

  General Medical Council
  1968

- JOSE HELMAN

  Farmacotécnia Teórica y Práctica
  Tomo VI Editorial C.E.C.S.A.
  1984

- ERWIN KREYSZIG

  Introducción a la Estadística Matemática
  Sexta Reimpresión, Editorial Limusa
  1982