

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE DESARROLLO Y ESTABILIDAD PARA SUPOSITO
RIOS DE FENILBUTAZONA

MIGUEL LOT HELGUERAS

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1 9 7 4



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

Tesis
AÑO 1974
PROC. Hist. 176



QUIMICA

PRESIDENTE: RAMON ULACIA ESTEVE
VOCAL: ETELVINA MEDRANO
SECRETARIO: ANDRES ZUÑIGA PADILLA
1er. SUPLENTE: MARIO MIRANDA CASTRO
2do. SUPLENTE: ALFREDO GARZON SERRA

Sitio donde se desarrolló el tema:
PROTEIN LATINOAMERICANOS, S.A.

Nombre completo y firma del sustentante:
MIGUEL LOT HELGUERAS

Nombre completo y firma del asesor del tema:
ANDRES ZUÑIGA PADILLA

Nombre completo y firma del supervisor técnico:
VICTOR MANUEL DIAZ R.

A mis padres y hermanos

A Rocío

A Toñito y Carlitos

Con afecto a mi amigo y guía
Q.F.B. Andrés Zúñiga.

• Patentizando todo mi agradecimiento
a Don Pedro S. Piatok, al I.Q. Víctor
M. Díaz y a Protein Latinoamerica
nos, S.A.

A mis amigos.

Al Q.F.B. José Luis Ibarnea.

Y a todos aquellos que des
cansan en paz y me merecen
toda mi admiración y respe
to.

I N D I C E

- I - PROLOGO.
- II - INTRODUCCION.
- III - GENERALIDADES.
- IV - EXPERIMENTAL:
 - a) Diseño de Fórmulas.
 - b) Estabilidad Física.
 - c) Estabilidad Química.
- V - CINETICA DE LA FORMA FARMACEUTICA.
- VI - CONCLUSIONES.
- VII - BIBLIOGRAFIA.

P R O L O G O

En la vida existen horizontes y caminos que recorrer. A algunos humanos en este mundo no les queda más que seguir los pasos ya marcados por -- otros anteriores a él.

Espero que al leer este Prólogo, la gente reflexione, al igual que yo lo hago, en la auto-destrucción que el mundo día a día se va forjando en un constante ir y venir. Por eso ha llegado el momento de pensar en realizar una idea concreta y no divagar en cosas vanas que no nos llevan a nada.

En realidad, creo que los jóvenes actuales estamos viviendo un período de descontento e inconformidad. Sentimos un algo que no va con nosotros, a la vez que buscamos una guía como orientación a un fin común, tal vez indeterminada para la misma ideología de la juventud actual; pero con la prisa que se vive, no nos detenemos a pensar en esa gente que sufre y se desvive por un trozo de pan.

En realidad, sé que es en vano influir en la gente y hacerles ver esto, despojarnos del egoísmo y el ego tan personal que tenemos los humanos como una autodefensa de existencia.

En nuestro mundo farmacéutico, nosotros ayudamos en parte a los humanos, superándonos junto con

la ciencia en su avance tecnológico, pero en realidad mientras siga existiendo un horizonte tan distante entre ciertos sectores del mundo en ideología y poder, será difícil el crear ese beneficio que tratamos de dar como ciencia pura y aplicada.

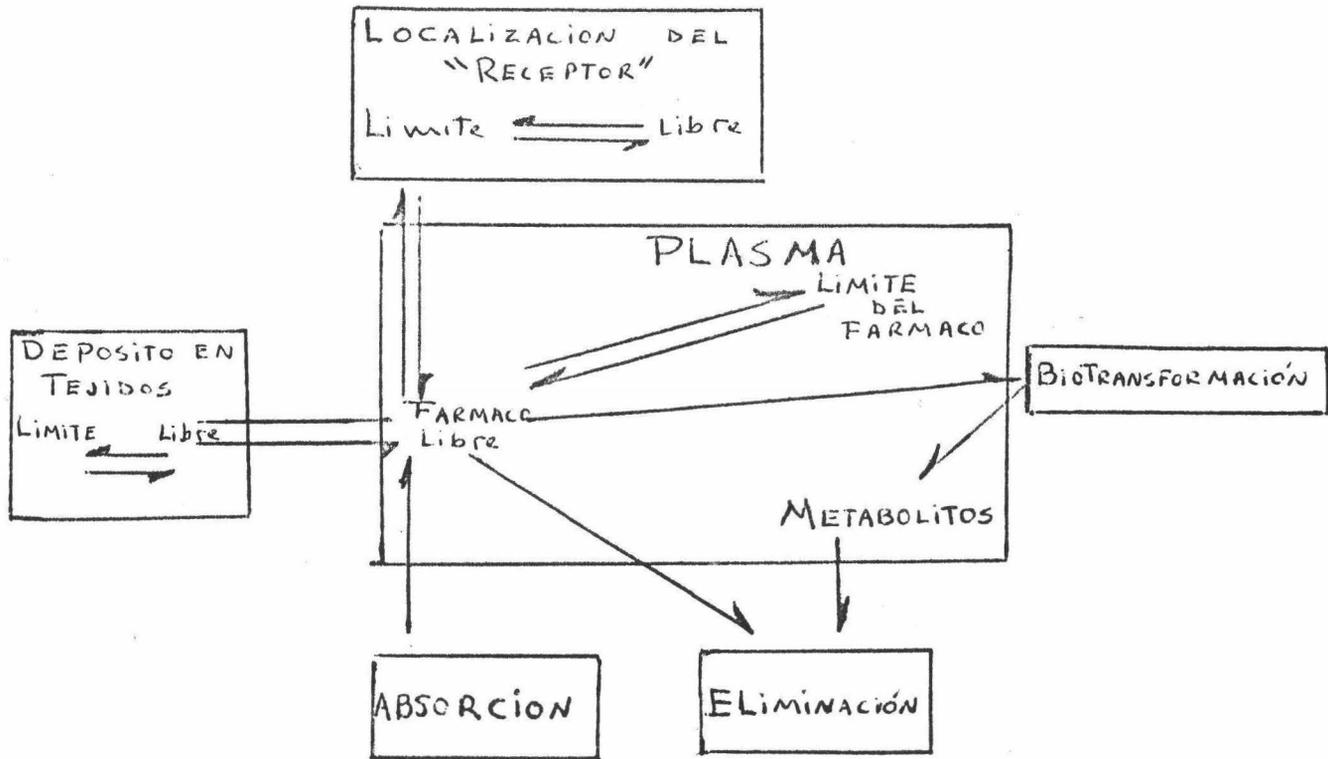
Hoy aún soy joven en esta carrera y mi participación en la misma es somera, pero espero que a partir de esta Tesis siga caminando por esos horizontes, junto a personas que me orienten a realizar esa lucha ardua por librarnos de influencias y presiones que nos hacen olvidarnos de nuestros hermanos los humanos.

I N T R O D U C C I O N

En la actualidad no podemos conformarnos con tener una forma farmacéutica física y químicamente estable.

Esto es debido a que el fin de un medicamento es el de curar, prevenir y preservar al organismo de infecciones y enfermedades.

Al administrar este medicamento con una concentración que terapéuticamente sea adecuada para ejercer su acción, el fármaco deberá absorberse y esta absorción contribuirá a una distribución, la cual dentro del organismo ejercerá una serie de reacciones de tipo metabólico y de eliminación. Tal vez esta secuencia no podemos llegar a generalizarla como se observa en el esquema:



Así también, si la forma farmacéutica tiene productos de descomposición, que disminuyan la actividad o que aumente la toxicidad.

Las pruebas de estabilidad, los principios físico-químicos nos dan la pauta para lograr desarrollar nuevas formas farmacéuticas, que sean estables física y químicamente.

Los ensayos de estabilidad, que se pueden efectuar en forma acelerada, proporcionan datos útiles como tiempo de almacenamiento, período adecuado para la venta del producto que permite la seguridad de ofrecer un producto física y químicamente estable. Esto redundará en beneficios económicos y de mercado.

El objetivo de este trabajo es un estudio de formulación de supositorios conteniendo Fenilbutazona, considerando todos los factores importantes que puedan afectar a la producción y estabilidad de los supositorios.

Esta situación dio pie para iniciar el presente trabajo.

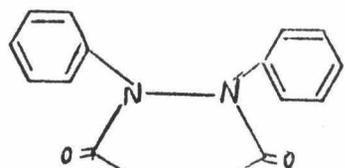
Sobre una serie de formulaciones se harán pruebas físicas y químicas, que permitan un índice de evaluación de la estabilidad del futuro producto.

Teniéndose esto ya establecido, se procederá a realizar un estudio acelerado de estabilidad para determinar la velocidad de alteración, datos que serán básicos para concluir y relacionar una forma farmacéutica de supositorio de Fenilbutazona que sea realmente estable física y químicamente.

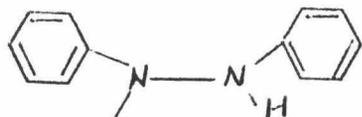
Al no existir estabilidad en un producto, se puede suponer que existe una descomposición o degradación. Esta puede ser causada por varios factores como pueden ser: la influencia del pH, la influencia de la temperatura, catálisis ácido-base, influencia de la oxidación, e inclusive, por influencia de la luz.

↳ Todos estos factores son importantes de considerar, ya que favorecen los tipos de alteración, como pueden ser: hidrólisis, oxido-reducción, racemización, descarboxilación, rompimientos de anillos y fotólisis. ↴

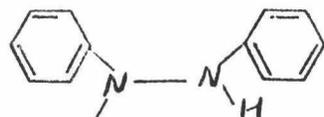
↳ La molécula de Fenilbutazona puede presentar una serie de productos de descomposición como el ácido alfa carboxílico (2), ácido hidroxicarboxílico (3), 4-hidroxifenilbutazona, el n-caproilhidrazobenceno (5), y por último se podría pensar en una descomposición total del núcleo formándose tal vez una hidrazina y un éster del ácido malónico. ↴



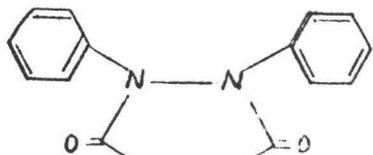
(I)



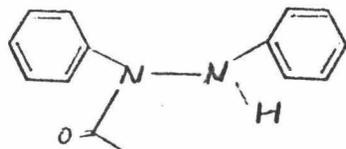
(II)



(III)



(IV)



(V)

Todo esto viene a demostrar y reafirmar cuán importante es el tener medicamentos en forma estable física y químicamente, pues de lo contrario observamos que la biodisponibilidad del producto puede cambiar debido a un cambio en la estructura química, dándonos una respuesta terapéutica no esperada, que en ocasiones podría ser menor o traer como consecuencia respuestas secundarias no deseadas.

GENERALIDADES

Siempre en las generalidades la mayoría de los trabajos hacen una introducción con la historia del fármaco. En esta ocasión no lo creo necesario, porque ya existe otro trabajo (10) anterior a éste, en el que se habla ampliamente de dicha historia.

Considerando que en el trabajo anteriormente mencionado, no se habla del fármaco en una relación directa de un sentido farmacológico y terapéutico, sería conveniente en este trabajo mencionar algunos conceptos primordiales que nos hagan conocer más ampliamente al fármaco en estudio.

Un síntoma perceptible de una enfermedad puede ser el dolor. A fines del Siglo XIX se comprobó que ciertas estructuras del cerebro y el sistema nervioso pueden específicamente dar esta sensación de dolor.

Un Analgésico es aquel fármaco que es capaz de rebasar el umbral del dolor.

Todos los analgésicos al pasar este umbral suelen tener reacciones sumatorias según su potencial analgésico, llegando en ocasiones a una acción sedativa. La acción de algunos analgésicos produce reacciones secundarias, como: trastornos

gastrointestinales, náuseas, vómitos, constipaciones. Pueden producir también depresión respiratoria, ansiedad o una sensación de euforia.

Algunos analgésicos son capaces de producir adicción.

Siguiendo este punto de vista, se pueden clasificar a los analgésicos en:

1.- Analgésicos que producen adicción:

- a) Alcaloides Fenantrénicos.
- b) Derivados semisintéticos de esos alcaloides.
- c) Fármacos sintéticos que se asemejan a la morfina en muchas de sus acciones.

Derivados del difenil heptano, benzomorfanos, morfina substituidas.

2.- Analgésicos que no producen adicción:

- a) Salicilatos.
- b) Derivados de la anilina.
- c) Derivados de la pirazolona.

Encontramos dentro del grupo de la Pirazolona algunos compuestos que, independientemente de te--

ner reacciones similares, son estructuralmente diferentes, desde luego conservando el grupo de las Pirazolonas, como pueden ser: Antipirina, Aminoperina, Fenilbutazona y Oxifenilbutazona, entre --- otras, como observamos en el cuadro de estructuras (1).

Fenilbutazona.- También conocida como Butazolidina ó 1,2-difenil-3-5 dioxo-4n butil pirazolidina.

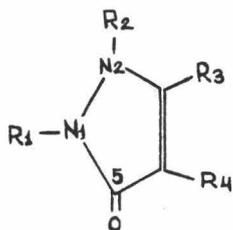
Su fórmula condensada: $C_{19}H_{20}N_2O_2$

Físicamente se encuentra como cristales incoloros, su peso molecular es 308.4 y el punto de fusión entre 104.5 - 106.50. Se disuelve fácilmente en los disolventes orgánicos, como acetona, alcohol y éter acético, siendo poco soluble en agua. ✓

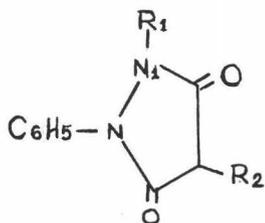
Con compuestos alcalinos forma sales solubles en agua, en las que la fenilbutazona se encuentra como ión enolato. ↙

Stenzl en el laboratorio J.R. Geigy, S.A. Basilea (Suiza) en 1946 sintetizó por primera vez la FENILBUTAZONA. La obtención de ésta es a partir - del Butilbromuro en 2N hidróxido de sodio a 70°C - con el N- Butiraldehido mediante la reducción de - la Catálisis de Niquel Raney. También ésta se pede obtener a partir de una Difenil-Hidrazina en copulación con el éster del ácido malónico.

CUADRO DE ESTRUCTURAS

DERIVADOS DE 5-PIRAZOLONA

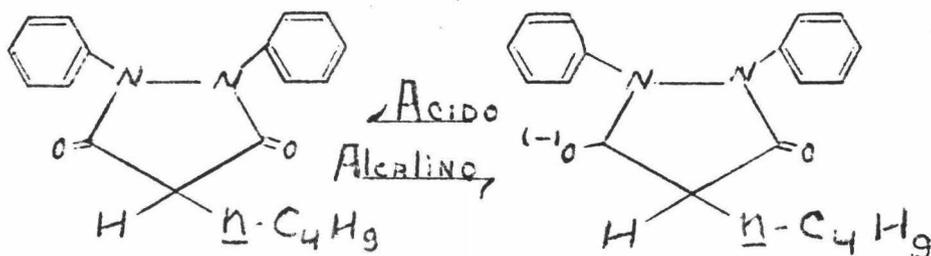
	R 1	R 2	R 3	R 4
Antipirina (Fenazona)	- C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-H
Aminopirina (Piramidón)	- C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	- N(CH ₃) ₂
Metanpirona (Novaldín)	- C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	- NCH ₂ SO ₃ Na CH ₃



	R 1	R 2
Fenilbutazona	- C ₆ H ₅	- C ₄ H ₉
Oxifenilbutazona	- C ₆ H ₄ (OH)	- C ₄ H ₉
Sulfipirezona	- C ₆ H ₅	- CH ₂ -CH ₂ -S-C ₆ H ₅

figura - 1-

En su forma tautómera presenta las propiedades de un ácido débil.



Su solubilidad en agua permite la disolución de la difícilmente soluble amino antipirina.

Farmacológicamente hablando la Fenilbutazona fue introducida en 1949 como un producto para un tratamiento de artritis reumatoide y de otros desórdenes de tipo muscular.

Si bien el fármaco tiene efecto para algunos desórdenes, la terapia de uso prolongado puede llegar a ser tóxica, pues se dice que la Fenilbutazona tiene un efecto de sumación.

En su acción se dice que es un potente analgésico, antipirético y antiinflamatorio.

Con respecto a sus congéneres, en su acción antipirética, la Fenilbutazona se encuentra disminuída.

Además puede ser tóxica como lo mencionábamos anteriormente. También dentro de estos congéneres se encuentra en la Antipirina y la Aminopirina, siendo esta última mayor en su efecto de tipo analgésico.

En conjunto, la Fenilbutazona resulta ser un buen antiinflamatorio, comparable a los adrenocorticoïdes, además de ser un excelente antireumatoïde.

Los efectos úricosúricos son el resultado de la reabsorción del ácido úrico por los túbulos renales, probablemente sea resultado de formas iónicas en competencia con el ácido úrico reabsorbido.

Entre otros efectos la Fenilbutazona reduce la alta de yodo en la glándula tiroïdes, al igual que existe una inhibición en sistemas de compuestos orgánicos a base de yodo.

Se habla también que existe una serie de inhibición tanto en el ciclo de Krebs, como en el ATP, dependiendo estos de la biosíntesis de Mucopolisacáridos, todas estas inhibiciones son de tipo funcional.

La Fenilbutazona, como los salicilatos libres, tienen una acción oxidativa y de fosforilación que entra en acción en todos los ciclos biosintéticos antes mencionados.

En todos los procesos de la cinética de un fármaco, siempre es interesante considerar su CADME o sea su concentración, su absorción, su distribución, su metabolismo y por último, su eliminación.

✓ La concentración o dosis de Fenilbutazona es un punto importante, ya que resulta ser tóxica al no ser eliminada por el organismo provocando una descompensación cardíaca, esto nos da como pauta el administrar una dosis no mayor de 400 a 600 mg. De 200 a 250 mg es la dosis considerada como la mejor en efectos artrítico reumatoide. ← dosis

La fenilbutazona al encontrarse en el organismo compite en el plasma con sulfonamidas, indometacina y glucocorticoides. Su absorción es rápida en estómago e intestino.

La velocidad de biotransformación es lenta; sobre el 20% por día y su vida media biológica es de 72 horas. Aún después de siete días de haber suspendido su administración se encuentra en el plasma.

La mayor parte del compuesto se metaboliza y sus metabolitos se excretan por la orina.

La fenilbutazona tiene dos metabolitos dentro del organismo al hacer función en él, y son la oxifenilbutazona y la gama hidroxifenilbutazona. La

oxifenilbutazona tiene acciones similares a la fenilbutazona pero en ocasiones resulta ser más tóxica.

Dentro del renglón de los usos terapéuticos ya hemos hablado ampliamente de ellos a través de estas generalidades, pero diríamos como punto para redondear que la fenilbutazona es una droga considerada como antiartrítico reumatoide y en desórdenes musculares del organismo y que su dosis terapéutica es de 200 mg que nos da como resultado de un 85 a 95% en un período de 24 a 36 horas.

En el caso concreto de la forma farmacéutica en estudio en esta Tesis, que es supositorios, la dosis de 250 mg es la que se da para uso antiartrítico reumatoide. Colateralmente a este trabajo se realiza otro en el que se verá la absorción de los supositorios de fenilbutazona y creo que aquí sea posible ver si la dosis es adecuada o si con menor concentración logramos los mismos fines, cosa que considero que sería extraordinario, puesto que como sabemos, la fenilbutazona en ocasiones llega a ser tóxica.

Como contraindicaciones se encuentra que puede existir una disminución del volumen urinario, con la consiguiente retención de cloruro de sodio y agua, hipertensión, mal funcionamiento hepático, úlcera péptica, hipersensibilidad a la droga.

Entre otras reacciones secundarias se encuentran náuseas, vómitos, euforia, etc.

Después de mencionar aspectos del fármaco como del tipo estructural, físico, químico, farmacológico y terapéutico, comenzaremos adentrarnos a las formas farmacéuticas que existen actualmente, como son grageas, supositorios e inyectables.

Dentro de estas tres, tal vez, la forma farmacéutica de supositorios sea la menos estudiada, y una vía de administración no muy usada, y refiriéndose a esta vía, la vía rectal, diremos que si bien tuvo sus orígenes hace muchísimos años, se desarrolló enormemente después de la segunda guerra mundial, especialmente en los países europeos del medio occidente.

Aún en los países anglosajones y otros del Este, en los cuales la terapia rectal no era aceptada y estaba limitada a una acción antihemorroidea o de evacuación, se puede observar una cierta aceptación de los supositorios; ante todo porque han demostrado ser extremadamente prácticos en pacientes que no son sensibles en tratamientos orales o parenterales y cuando no es aconsejable administrar, por la vía oral, algunos medicamentos a los que el aparato gastrointestinal es particularmente sensible, o sea que como ya se observa que hay ciertas conveniencias de la forma farmacéutica.

Existen tres clases de supositorios:

1.- Supositorios que curan el recto.- Son la mayor parte anestésicos, corti-costeroides, anti-inflamatorios, extractos fitoterapéuticos que, como los productos de óxido de zinc, óxido de titanio, sales de bismuto, caolín, son llamados del tipo "barrera", que actúan como una barrera física local contra irritaciones causadas por materiales extractos o irritantes.

2.- Supositorios que contienen sustancias locales irritantes que promueven la evacuación.- Este es el caso clásico de la glicerina o del diacetoxi-difenil-piridilmetano.

3.-Supositorios basados en medicamentos que entran en el sistema sanguíneo y sirven para obtener una acción farmacológica más amplia.- En este inciso está marcados los supositorios de fenilbutazona. Entre otros, los que pueden tener acciones del tipo anti-reumático, antibióticos, antihistamínicos, espasmódicos, sedantes, vasodilatantes, balsámicos, hormonales, calciovitamínicos, etc.]

Pues ya nos hemos introducido de hecho en la forma farmacéutica supositorios, hablaremos de tipos de elaboración, factores que influyen en ésta, al igual que a las formulaciones.

Principalmente existen tres tipos de elabora-

ción que son: de moldeo, compactación y el de fusión, este último es el más usado y el que se usará en este trabajo. >

Los factores importantes para la elaboración de los supositorios, al igual que de una formulación, son los siguientes:

- 1.- Excipientes.
- 2.- Antioxidantes.
- 3.- Naturaleza del fármaco.
- 4.- Método de elaboración.
- 5.- Estabilidad física y química.

La naturaleza del fármaco siempre al trabajar con excipientes es importante saber la relación - que existe entre ambos, como puede ser solubilidad, abatimiento en el punto de fusión de un antioxidante, en una forma farmacéutica, estabilidad del fármaco en la base o excipiente de tipo, inerte de preferencia nos puede redituar una estabilidad mejor. También hay que tomar en cuenta el escoger el método de elaboración y seleccionar la temperatura -- ideal para evitar degradaciones del producto. Existen factores secundarios colaterales a la elaboración que son interesantes también tomarlos en cuenta como maquinaria a usar, lubricantes para que el producto baje adecuadamente por la tolva de llenado y el tipo de empaque.

De todos los factores que se comentan anteriormente se podría escribir otra Tesis, pues existen un sinnúmero de ellos que son de vital importancia; pero en esta ocasión por necesidades del trabajo, únicamente en la parte práctica enfocaré los factores útiles para la elaboración de supositorios de fenil-butazona.

E X P E R I M E N T A L

a) Diseño de formulación.

Considerando los conceptos anteriores para la fabricación de supositorios, hablaremos primeramente de los excipientes y nos encontramos con que la fenilbutazona no es hidrosoluble o sea que con este tipo de excipientes siempre existirán problemas, pensando en este comportamiento degradativo, se pensó en bases del tipo liposolubles o Witepsoles, que, a diferencia de la manteca de cacao, están formados estructuralmente por una serie de dobles ligaduras, que evitan una oxidación acelerada o enranciamiento con menor contenido en OH, comportándose la fenilbutazona más estable físicamente y químicamente.

Dentro del tipo de excipientes liposolubles - encontramos una mezcla de tri, di y monoglicéricos de ácidos grasos saturados, como pueden ser: ↘

<u>TIPO</u>	<u>AMBITO DE FUSION °C</u>	<u>AMBITO DE SOLIDIFICACION °C</u>
AB	29.0 - 3.0	26.5 - 28.5
A	33.5 - 35.5	29.0 - 31.0
B	33.5 - 35.5	31.5 - 33.5
BD	33.5 - 35.5	32.0 - 34.0
BBC	34.0 - 36.0	30.5 - 32.5
E	34.0 - 36.0	29.0 - 31.0

BCF	35.0 - 37.0	30.0 - 32.0
C	36.0 - 38.0	33.0 - 35.0
D	40.0 - 42.0	38.0 - 40.0

De éstas, el tipo AB se observa que tiene un punto de fusión bajo, además por sus propiedades - sirve para polvos muy ligeros.

Tipo A sirve para la fabricación a baja temperatura.

El tipo B por su rango en el punto de fusión y ámbito de solidificación, se considera como masa ideal o patrón.

La masa BD tiene un inconveniente, que al enfriarse muestran los supositorios un quebramiento.

La masa del tipo BCF se usa para substancias que abaten el punto de fusión.

La masa D, por su punto de fusión alto, sirve para corregir o subir el punto de fusión.

[Como se observa, cada masa tiene sus propiedades muy marcadas, pero en general se divide esta asociación de masas en tres puntos principales: - las masas del tipo A para puntos de fusión bajo, - para punto de fusión alto C y D y la que se puede usar en caso de no tener problemas de abatimiento en el punto de fusión es la masa del tipo B con sus diferentes similares.)

La oxidación para fines de estabilidad es muy importante tomarla en cuenta en la elaboración de los supositorios. Se incorporó un antioxidante a base de bisulfito de sodio al 0.1%, pero se observó que la solubilidad en masa del tipo liposoluble era incompatible y la única forma de incorporarlo era solubilizando el bisulfito de sodio en agua y después incorporarlo a la masa del supositorio, - factor que nos ocasiona degradación en la estructura de la fenilbutazona, por ello para fines de estabilidad se decidió la tarea de buscar antioxidantes que además de ser inertes hacia la masa, sean misibles y fáciles de incorporar, observándose que la vitamina E podría cumplir el cometido buscado.

Al estar buscando antioxidantes propios para la elaboración de supositorios de fenilbutazona se encontraron en una casa alemana la existencia de - una materia prima a base de metilnaftil guanidinamohidrato (Hibin) mediante una concentración de - 0.1% impide la descomposición por oxidación y garantiza una conservación en los supositorios en - forma ilimitada; además, la adición de Hibin es totalmente inerte desde el punto de vista fisiológico y toxicológico.

Desgraciadamente en el transcurso de este trabajo no fue posible la obtención de este producto por ser de carácter de importación, aportándonos - el único dato que al poner éste en una formulación

nos implicaría una elevación en el costo de fabricación, aunque tal vez nos ofreciera una mayor estabilidad.

Después de considerar los factores de formulación estarán implicados directamente para comprobar el punto de fusión que serán tomados en el aparato del Dr. Hening.

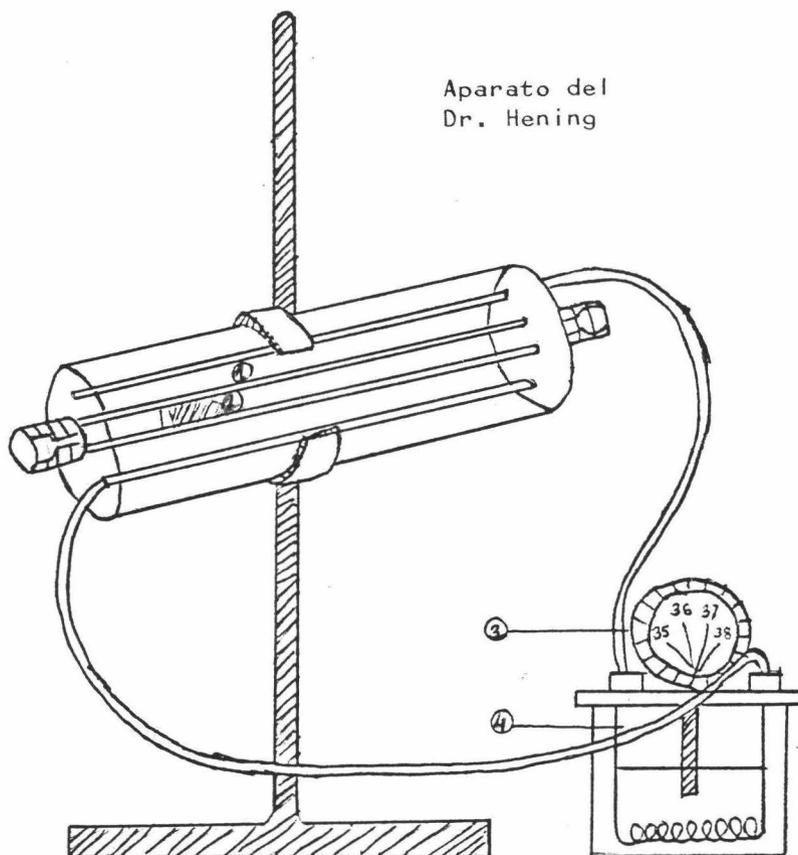
Este aparato según podemos apreciar en la gráfica (2) consiste en una especie de refrigerante - por el cual recircula agua a 37°C y en el interior de este refrigerante se introduce una lámina tubular de plástico (dialyseir Kal 30). Esta lámina - para su uso se debe remojar durante 24 horas a temperatura ambiente en agua destilada.

Para que en el aparato simulador del recto humano exista una temperatura uniforme, se dejará recircular el agua durante 15 minutos mínimo.

Enseguida se introduce el supositorio que se quiera comprobar mediante una varilla de vidrio - por la parte inferior en medio del recto artificial. Al conectar de nuevo la bomba circulatoria se originan, por la influencia de temperatura y los movimientos del agua, circunstancias semejantes a las del recto en la lámina tubular de plástico.

Se puede observar el proceso de fusión y de-

Aparato del
Dr. Hening



- ① Dialyseir Kal 30
- ② Supositorio
- ③ Termostato
- ④ Baño de Recirculación

terminar el tiempo de fusión del supositorio. Como tiempo de fusión se da por regla general el tiempo necesario bajo condiciones expuestas.

Este tiempo de fusión nos dará un índice directo del punto de fusión, ya que aunque no sabemos de hecho éste, el tiempo de fusión nos orienta a saber la desintegración, que es importante para su posterior absorción.

Gracias a este aparato se pueden hacer variantes para tener un índice más cercano al punto de fusión, repito, sin saber éste, y lo logramos variando el agua de recirculación en su temperatura, por ejemplo, si movemos el termostato a 40°C observamos que el tiempo de fusión disminuirá o viceversa si bajamos la temperatura a 35°C el tiempo de desintegración aumentará y esto nos dará la pauta a seguir para escoger el tipo de excipiente adecuado para nuestra formulación.

Dentro de otras pruebas físicas se considera la dureza de los supositorios, aspecto, color y consistencia, faltándonos por hacer pruebas de disolución.

Concretamente para la fabricación de los supositorios se seguirán por la técnica de tiempo de cremado que consiste:

- 1.- Fundir la masa a una temperatura no mayor de

50°C.

- 2.- Esperar a que se enfríe aproximadamente a 39°C y comenzar a agitar fuertemente.
- 3.- Mantener la agitación vigorosa, comenzar a agregar la fenilbutazona lentamente y proseguir esta tarea hasta observar que se suspende en forma correcta.
- 4.- Seguir agitando hasta una temperatura de 35°C y observar si no existen grumos, de ser así, subir la temperatura a 37°C y seguir agitando hasta que la masa tome un aspecto similar a una crema. Si siguieran existiendo los grumos es aconsejable aumentar la temperatura nuevamente a 37°C y pasar la mezcla por molido coloidal.

Nota.- En todos los pasos es necesario que exista una agitación vigorosa.

b) Estabilidad Física.

Después de hacer todas estas consideraciones se desarrollarán una serie de formulaciones para efectuarse en ellas las pruebas físicas.

Con respecto a la fenilbutazona se decidió tomar como medida el adquirir materia prima de diferentes proveedores y correrla al infrarrojo, para observar si había alguna diferencia entre un pro-

veedor y otro, a la vez para cerciorarnos si en -
 realidad la calidad de la misma era adecuada en -
 cuanto a impurezas.

FORMULACIONES

No. 1

1.-	Pluracol 8	851	gr.
2.-	Carbowax 6000	45.5	gr.
3.-	Fenilbutazona	263	gr.

No. 2

1.-	Pluracol	851	gr.
2.-	Carbowax 6000	45.5	gr.
3.-	Bisulfito de sodio	1	gr.

No. 3

1.-	Masa No. 2	850	gr.
2.-	Fenilbutazona	250	gr.

No. 4

1.-	Masa No. 2	850	gr.
2.-	Fenilbutazona	250	gr.
3.-	Bisulfito de sodio	1	gr.

No. 5

1.-	Masa 4 BCF	930	gr.
2.-	Lecitina	20	gr.
3.-	Fenilbutazona	250	gr.

No. 6

1.-	Masa 4 BCF	930	gr.
2.-	Lecitina	20	gr.
3.-	Fenilbutazona	250	gr.
4.-	Bisulfito de sodio	1	gr.

No. 7

1.-	Fenilbutazona	250	gr.
2.-	Masa 4 BCF	800	gr.
3.-	Masa No. 2	235	gr.

No. 8

1.-	Fenilbutazona	250	gr.
2.-	Masa 4 BCF	800	gr.
3.-	Masa No. 2	235	gr.
4.-	Bisulfito de sodio	1	gr.

No. 9

1.-	Fenilbutazona	250	gr.
2.-	Masa No. 2	800	gr.
3.-	Masa 4 BCF	235	gr.

No. 10

1.-	Fenilbutazona	250	gr.
2.-	Masa No. 2	800	gr.
3.-	Masa 4 BCF	235	gr.
4.-	Bisulfito de sodio	1	gr.

No. 11

1.-	Fenilbutazona	250	gr.
2.-	Masa No. 2	950	gr.
3.-	Alfa Tocoferol	1	gr.

No. 12

1.-	Fenilbutazona	250	gr.
2.-	Masa 4 BCF	950	gr.
3.-	Alfa Tocoferol	1	gr.

No. 13

1.-	Fenilbutazona	250	gr.
2.-	Masa No. 2	800	gr.
3.-	Masa 4 BCF	235	gr.
4.-	Alfa Tocoferol	1	gr.

No. 14

1.-	Fenilbutazona	250	gr.
2.-	Masa 4 BCF	800	gr.
3.-	Masa No. 2	235	gr.
4.-	Alfa Tocoferol	1	gr.

No. 15

1.- Fenilbutazona	250	gr.
2.- Masa 4 B	950	gr.

No. 16

1.- Fenilbutazona	250	gr.
2.- Masa 4 B	950	gr.
3.- Alfa Tocoferol	1	gr.

En todas las fórmulas antes mencionadas se puede agregar un 5% de fenilbutazona como exceso.

En el siguiente cuadro se observan los resultados de las pruebas de tipo físico a que fueron sometidas las fórmulas antes mencionadas.

PRUEBAS FISICAS

<u>FORMULA</u>	<u>A S P E C T O</u>	<u>COLOR</u>	<u>DUREZA</u>	<u>TIEMPO DE DESINTEGRACION</u>
1,2	muy frágil	blanco A	0 Kg.	2'
3,4	consistente	blanco	2.5 Kg.	8'
5,6	consistente	blanco	3.8 Kg.	7'
7,8	consistente	blanco	4 Kg.	7'40"
9,10	consistente	blanco	3 Kg.	8'30"
11	consistente	blanco	2.8 Kg.	7'50"
12	consistente	blanco	3.5 Kg.	7'
13	consistente	blanco	3 Kg.	8'45"
14	consistente	blanco	3.9 Kg.	7'25"
15,16	muy consis- tente	blanco	3 Kg.	3'10"

Pensando en la fenilbutazona en su acción de tipo analgésico y antireumatoide es conveniente desarrollar una forma farmacéutica que tengan un tiempo de desintegración rápido, ya que la absorción en el recto al ser una base liposoluble se dificulta un poco y por ello pensamos pasar estas barreras mediante un gradiente de concentración.

La diferencia que existe en la formulación 1 y 2 con el resto, es notable ya que el uso de bases hidrosolubles nos da un factor de inestabilidad además que su consistencia y aspectos físicos no son adecuados.

El uso de los witepsoles es adecuado en la formulación, ya que cumple los requisitos físicos que deseamos para el fármaco; pero entre las mencionadas, las fórmulas 15,16 se consideraron las mejores, ya que en su manufactura es fácil de homogenizar obteniéndose una buena consistencia, dureza y de desintegración un buen tiempo.

c) Estabilidad Química.

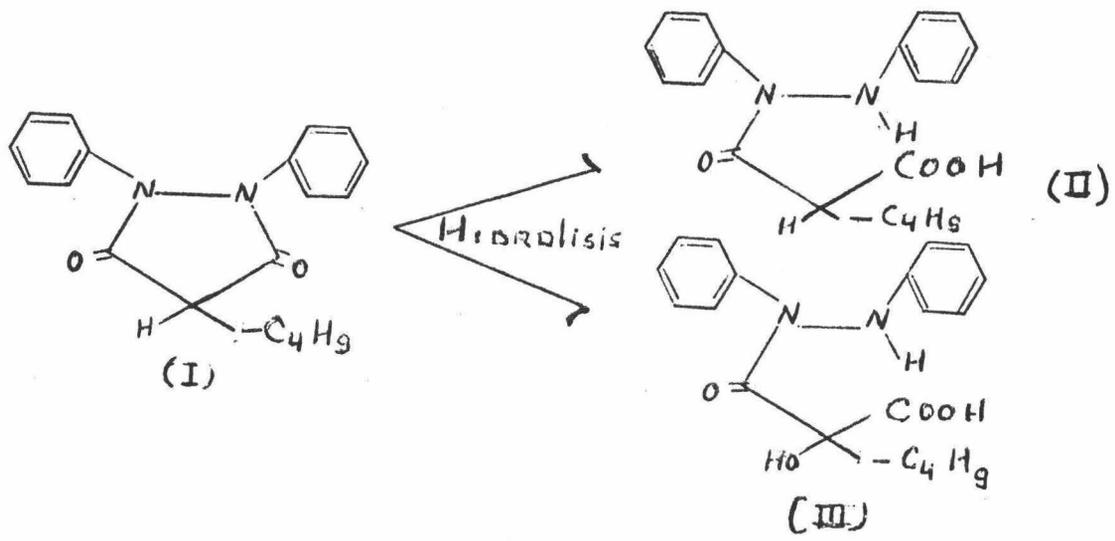
La fenilbutazona químicamente puede ser formada por una copulación de un éster del ácido malónico y la Difetil Hidrazina como ya hemos mencionado anteriormente; pero en realidad en esta parte química lo importante es estudiar a la molécula de fenilbutazona estructuralmente y como se muestra, de

bido a los grupos carbónicos es de naturaleza ácida.

La forma de cuantificar a la fenilbutazona ya en un ensayo según la Farmacopea Británica y el NF XII es provocando una hidrólisis. Esto nos da como resultado la formación de grupos carboxilos que pueden ser detectados con un gasto de álcali.

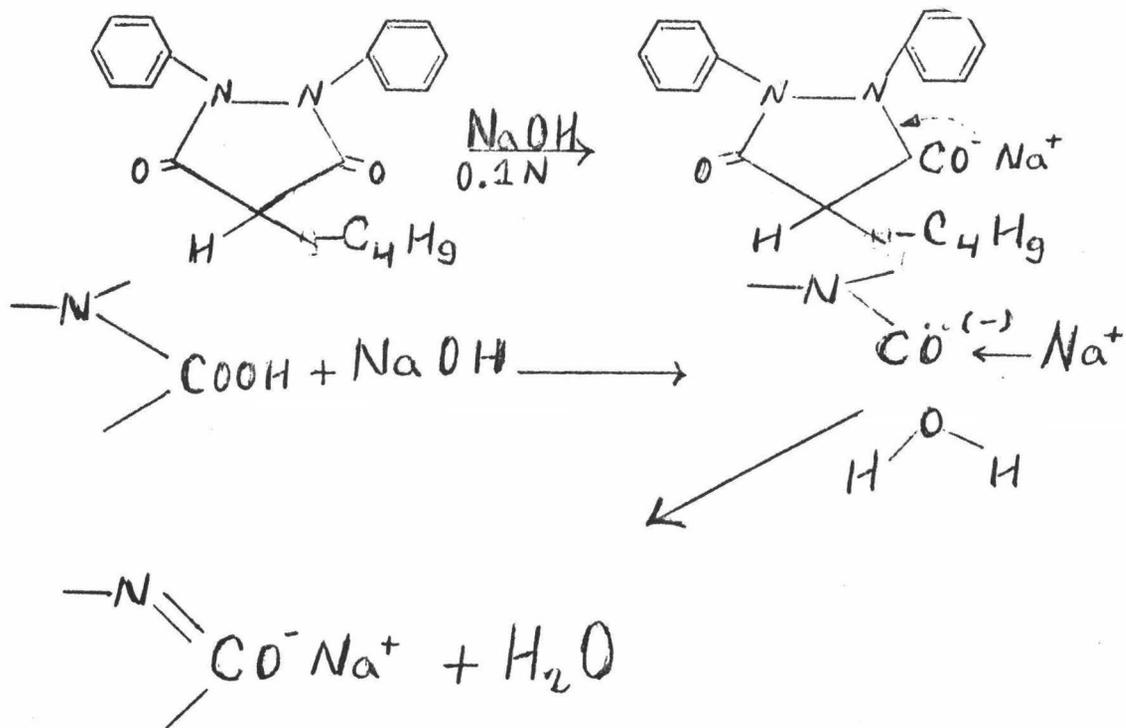
La B.P. y N.F. XII estos ensayos son inadecuados, ya que no son específicos para la fenilbutazona.

Esto es común, la descomposición de los productos tales como la formación de un ácido carboxílico y el ácido Alfa hidroxicarboxílico al ser titulados pueden dar resultados más altos que un resultado presente.



Tomando en cuenta estos factores, se comenzaron a hacer ensayos con diferentes técnicas.

La primera de ellas pensando en la solubilidad de la fenilbutazona se realizó con hidróxido de sodio IN, tratando de formar la sal correspondiente con este posible mecanismo:



Al poner en práctica esta técnica se verificó que la extracción de la fenilbutazona no era correcta, ya que la masa interfería grandemente dificultando los resultados.

Por ellos se decidió cambiar el camino sin olvidarnos de la ayuda de NaOH.

Se decidió probar varios solventes para lograr este cometido haciendo pruebas con solventes de tipo orgánico, encontrándose que por naturaleza la masa y Fenilbutazona se solubilizaron en igual forma, observando que realmente no existía separación entre el excipiente y el fármaco.

Pensando en estos factores se probó que la técnica de la referencia (10) es adecuada, ya que al combinar un solvente del tipo del metanol se disuelve la masa y la F.B. y al agregar el Hidróxido de sodio (0.1N) se efectúa una precipitación con la separación de la Fenilbutazona.

Esta técnica requiere calentarlo inicialmente 60 ml de metanol con el supositorio hasta disolverlo, este calentamiento debe ser no mayor de 50°C, ya disuelto se agrega la sosa (.1N) en proporción del 20% del primer aforo y posteriormente se filtra para no llevar consigo los residuos de la masa separada por medio del uso de la sosa.

Se efectuaron varios ensayos a diferentes con

centraciones haciéndose esto en forma estadística, de lo cual se concluyó que la técnica que haremos referencia en forma inmediata fue la más adecuada, ya que en comparación resultó tener la desviación Estándar más chica, de lo cual concluyo que dentro de estas técnicas es definitivo el pesar junto - con el contenido del supositorio la menor cantidad de masa posible, ya que ésta interfiere.

Procedimiento.

Estándar. - Se pesan 25 mg de Fenilbutazona - (base) y se afora con alcohol metílico y sosa a - 250 ml tomamos 5 ml y lo llevamos a 200 ml de meta nol y hacemos la lectura a 268 milimicras.

Problema. - Se pesan 120 mg del supositorio - que contienen 25 mg de Fenilbutazona y se lleva a 250 ml con metanol y 20% de sosa posteriormente se toman 5 ml y se llevan a 200 ml para efectuar la - lectura a 268 milimicras.

Resultados a una absorción de 268 my. de onda.

ST	100%
1	113%
2	116%
3	102%
4	102%
5	102%

6	102%
7	100%
8	104%
9	102%
ST	100%
10	103%
11	104%
12	95%
13	100%
14	95%
15	97%
16	97%
17	95%
18	95%

Cálculos:

$$\sigma' \quad \sigma \quad \bar{X} = \frac{4329}{20} = 216.4$$

$$\sigma = 5.85$$

$$e = \frac{5.85}{20} = 1.3$$

$$3 \sigma = 3.9$$

CINETICA DE LA FORMA FARMACEUTICA

En los últimos 20 años se han venido haciendo cada vez más importantes los estudios de estabilidad de las formas farmacéuticas.

Y ha ocurrido de este modo debido tanto a la seguridad que proporciona al productor como a la garantía de eficacia que se ofrece al consumidor. Esto ha repercutido en cambios en las legislaciones farmacéuticas de los países líderes de la farmacia y ha producido un cambio en las mentalidades de los profesionistas de esta ciencia.

Es por ello que hemos intentado en el presente trabajo cooperar a la introducción de estas nuevas normas de control de los medicamentos en la Industria Farmacéutica Nacional.

En especial los estudios de estabilidad de los supositorios, son escasos en nuestro medio, como las investigaciones sobre la forma farmacéutica aplicada a la administración de Fenilbutazona pueden ser un ejemplo representativo del comportamiento cinético de ciertos fármacos en estas formas de dosificación.

Con estos objetivos se busca dentro de la metodología disponible la que parece más adecuada para seguir la descomposición de la Fenilbutazona en

los supositorios (1).

Se realizó el análisis de Fenilbutazona utilizando separación cromatográfica y después la elución y valoración espectrofotométrica.

PROCEDIMIENTO

Preparación de la solución tipo de fenilbutazona.- Pesar exactamente alrededor de 250 mg en un matraz de 100 ml. Adicionar 20 ml de cloroformo y agitar vigorosamente. Aforar y agitar hasta la disolución total (concentración - 2.5 mg/ml).

Preparación de la muestra.

Tomar 20 supositorios y sacar peso promedio. Tomar un peso de muestra cercano a 120 mg y colocarlo en un matraz aforado de 100 ml adicionar 50 ml de cloroformo y calentar suavemente en baño maría hasta disolución total. Aforar con cloroformo y agitar fuertemente. Tomar una alícuota de 20 ml y filtrar por papel Whatman No. 42. Hacer esta operación por duplicado. Solución (P).

Aplicación y Desarrollo de la placa.

En una placa de 20 cm por 20 cm cubierta de sílica gel (Merck) F₂₅₄ dividirla en 5 carriles de aproximadamente 3 cm de ancho.

Aplicar en forma de banda 50 Microlitros de la solución problema (P), por duplicado. Utilizando los carriles adyacentes aplicar 50 microlitros de la solución tipo de Fenilbutazona también por duplicado. Dejar un carril como blanco (sin aplicación).

Saturar una cámara para comatografía, con un sistema de solventes Ciclohexano-Cloroformo-Metanol-ácido acético (60-30-5-5). Recubrir la cámara para obtener una buena saturación con papel filtro. Introducir la placa y dejar ascender el solvente - 16 cm arriba de la aplicación.

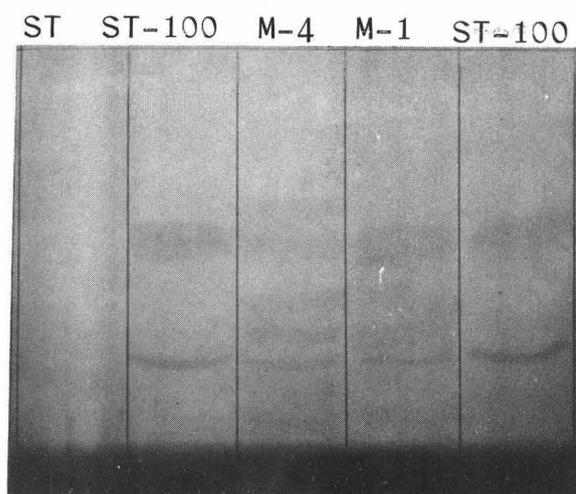
Observar la placa en un gabinete con una fuente de luz ultravioleta de 254 nm y marcar las zonas correspondientes a las manchas de Fenilbutazona. - (Rf 0.6). Separar cuantitativamente la sílice de las Zonas marcadas y transferirlas a tubos de ensa^{ya}ye de 30 ml. Adicionar 6 ml de sol. 0.1 N de NaOH, agitar por 30 segundos en el Super-Mixer y centrifugar a 2,500 rpm. 10 minutos.

Leer a una longitud de onda de 232 - 264 nm

Resultados para Ta con respecto a un estudio comparativo de las fórmulas adquiridas del mercado.

M-1	101.1%
M-2	103.0%
M-3	100.0%

Se puede observar por medio de las gráficas -
(3) que en las placas:



Gráfica (3)

a) La fórmula M-4 (Formulación N° 1) presenta 6 tipos de manchas 5 más polares y 1 menos polar.

b) Tanto la muestra M-1 (Formulación N° 16) como las muestras del mercado "M-2, M-3" presentan una mancha más polar.

Siguiendo la técnica antes mencionada se decidió hacer el estudio acelerado del efecto de la temperatura sobre la Fenilbutazona en los supositorios.

Se decidió de lo antes expuesto no obstante que sabemos de las dificultades de interpretación que tiene el experimentar cambios químicos en la fase líquida para extrapolar después los resultados a fase semisólida que es el estado en que se encuentra la masa de nuestro supositorio.

Por ello estando consciente de las limitaciones del método acelerado de estudio, pero a la vez sabiendo que el cambio de estado en la forma farmacéutica no implica estrictamente un fenómeno de cristalización (lo que haría imposible la extrapolación de datos de una fase a otra) desde el punto de vista termodinámico, se consideró aplicable con sus limitaciones, hacer uso de este método.

A continuación se puede observar la cinética de descomposición del fármaco a diferentes temperaturas, graficando Log de c vs. tiempo (gráficas 4,

5,6,7).

Las gráficas permiten suponer una cinética de 1er. Orden.

De las constantes de velocidad de descomposición o alteración se obtuvo la gráfica $\text{Log } k$ vs. $1/T$ (Ecuación de Arrhenius).

De la pendiente de la recta obtenida se puede calcular la energía de actividad para obtenerla.

RESULTADOS EXPERIMENTALES DE $\text{Log DE } c$ vs. t A TEMPERATURAS DE 70°C , 60°C , 50°C y 40°C

A 70°C

<u>c</u>	<u>LOG. c</u>	<u>TIEMPO (Días)</u>
100 %	2,000	0
85.5 %	1,932	15
75.5 %	1,878	30
58.5 %	1,767	45
55.5 %	1,744	60

A 60°C

100 %	2,000	0
94.6 %	1,976	15
88.7 %	1,948	30
79.4 %	1,900	45
75.6 %	1,879	60

A 50°C

100 %	2,000	0
97.4 %	1,988	15
96.8 %	1,986	30
92.3 %	1,965	45
89.1 %	1,950	60

A 40°C

100 %	2,000	0
99.8 %	1,998	15
98.4 %	1,993	30
98.0	1,991	45
97.7	1,990	60

Al tener la concentración original (C_0) y la concentración final en el estudio de estabilidad - acelerada a diferentes temperaturas.

A partir de estos datos y de la ecuación:

$$\text{Log } c = k t / 2.3 + \text{Log } C_0 \quad \dots\dots\dots 1$$

$$2.3 \log c = - k t + \log C_0$$

$$k = 2.3 (\log c / C_0) / t$$

$$k = 2.3 (\log C_0 - \log C) / t \quad \dots\dots\dots 2$$

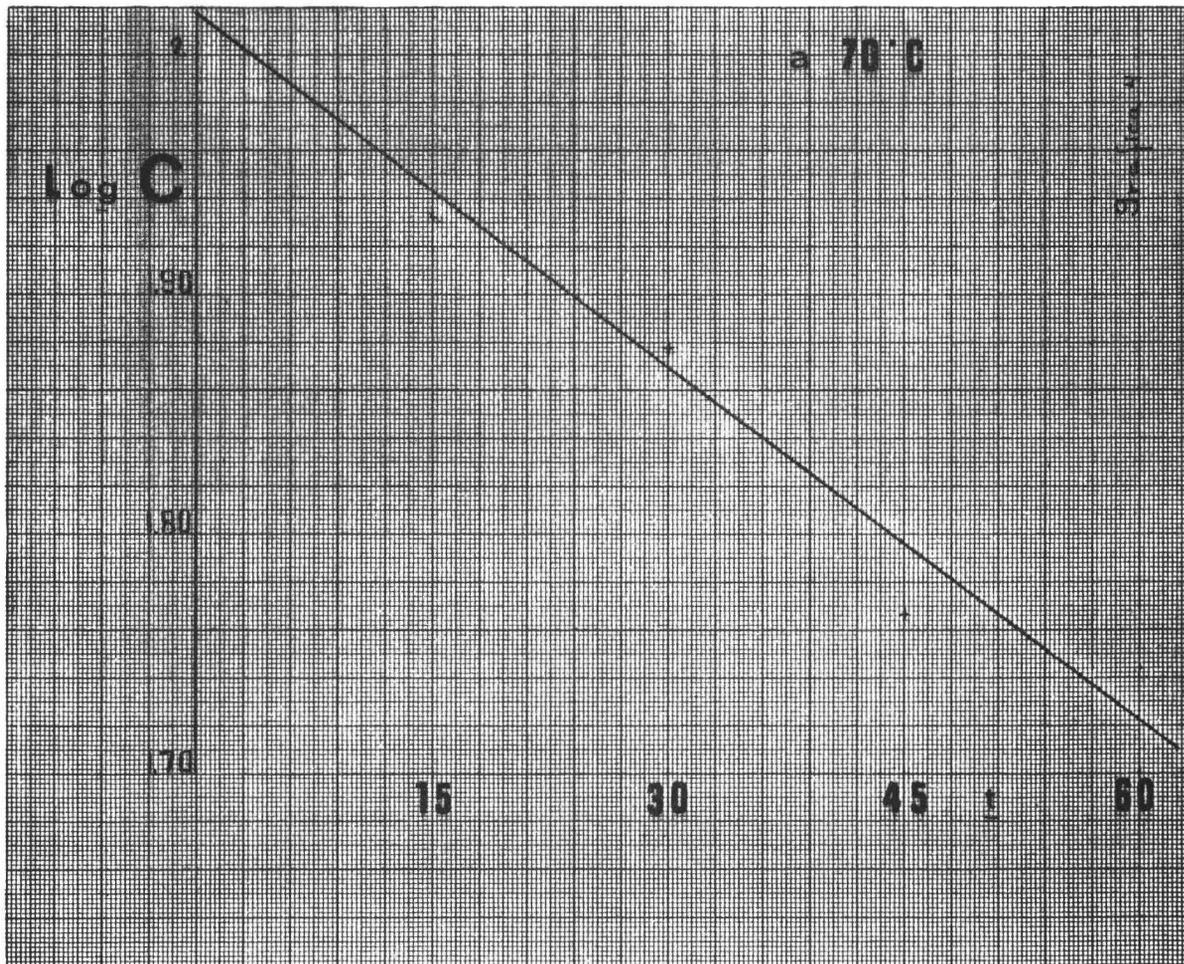
C_0 = Concentración inicial.

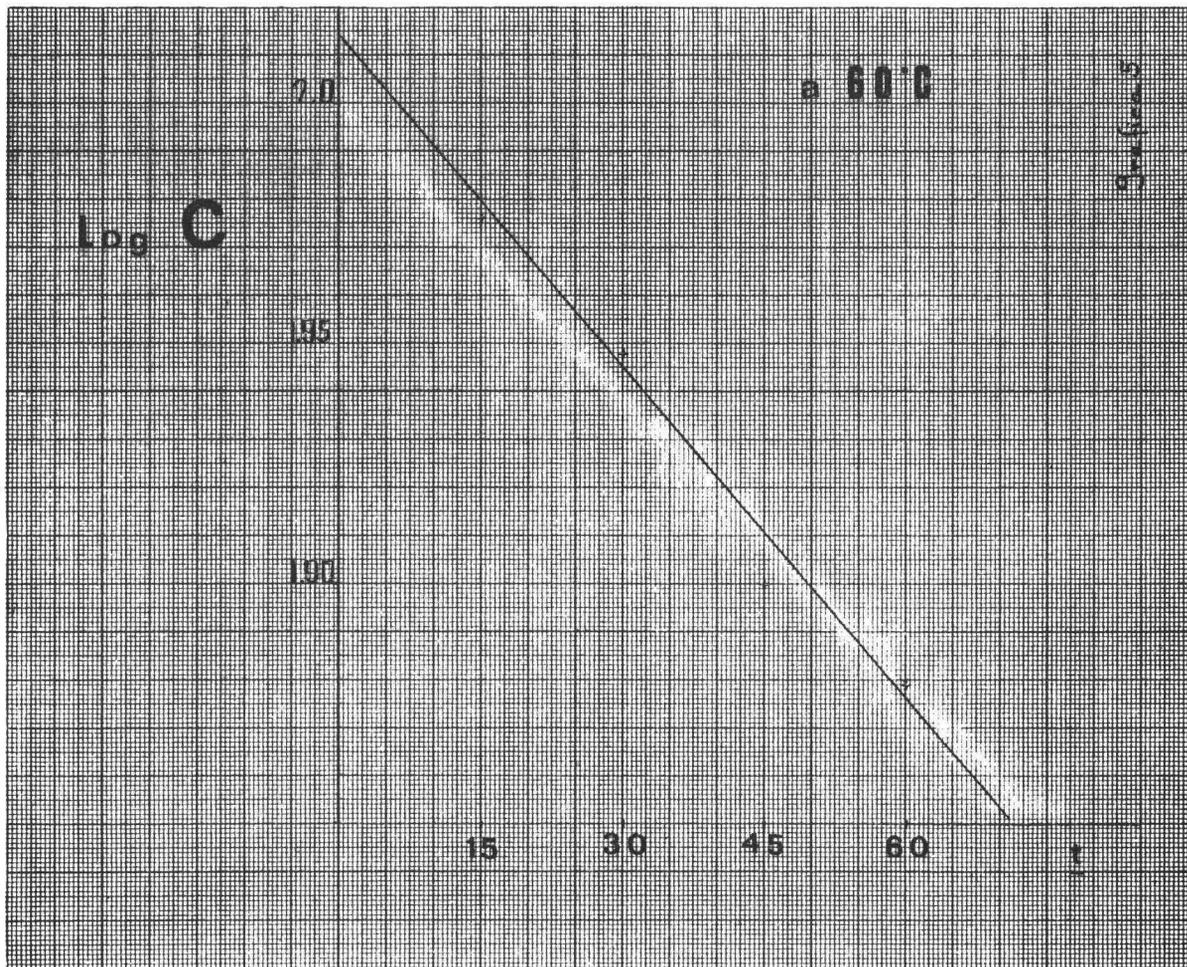
C = Concentración final.

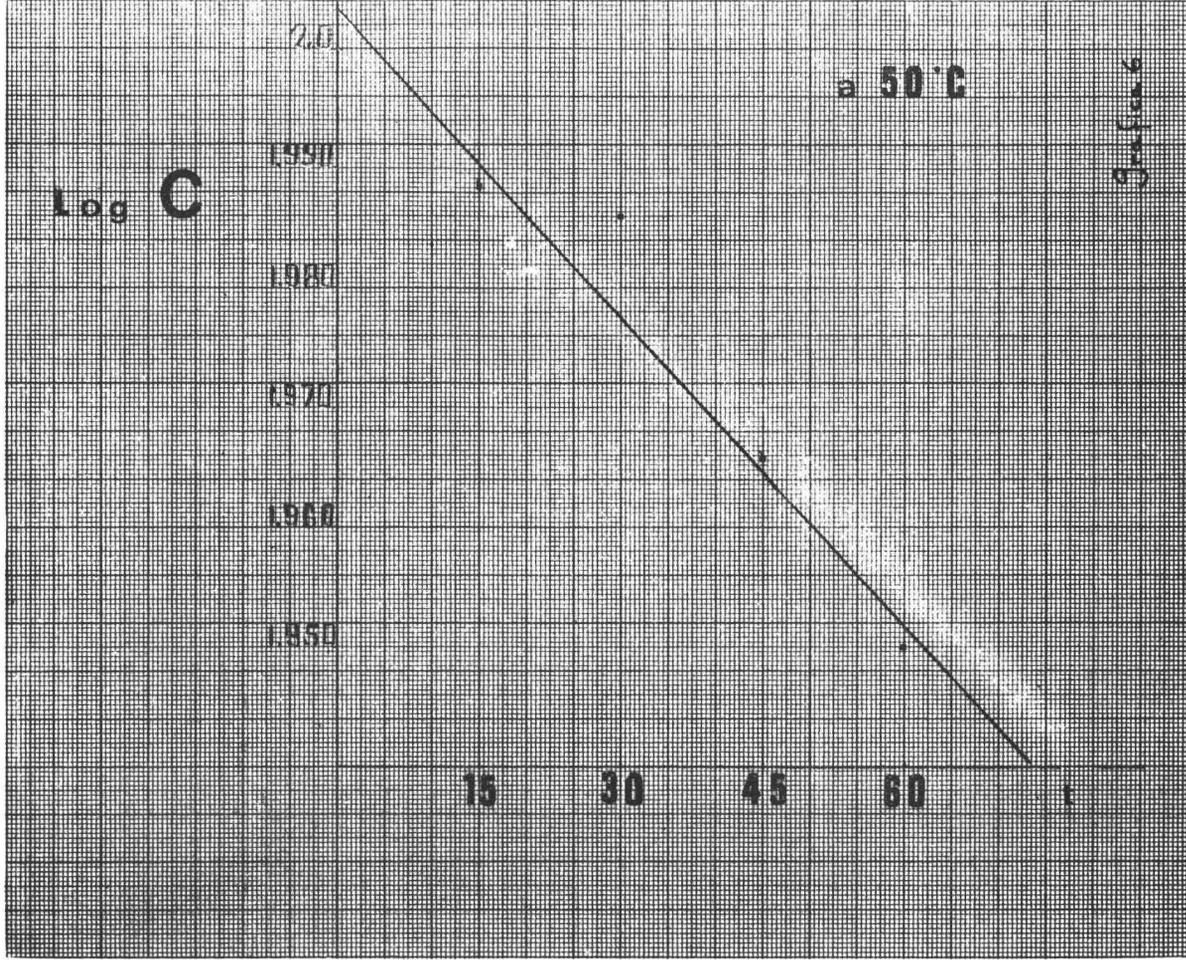
t = Tiempo en días.

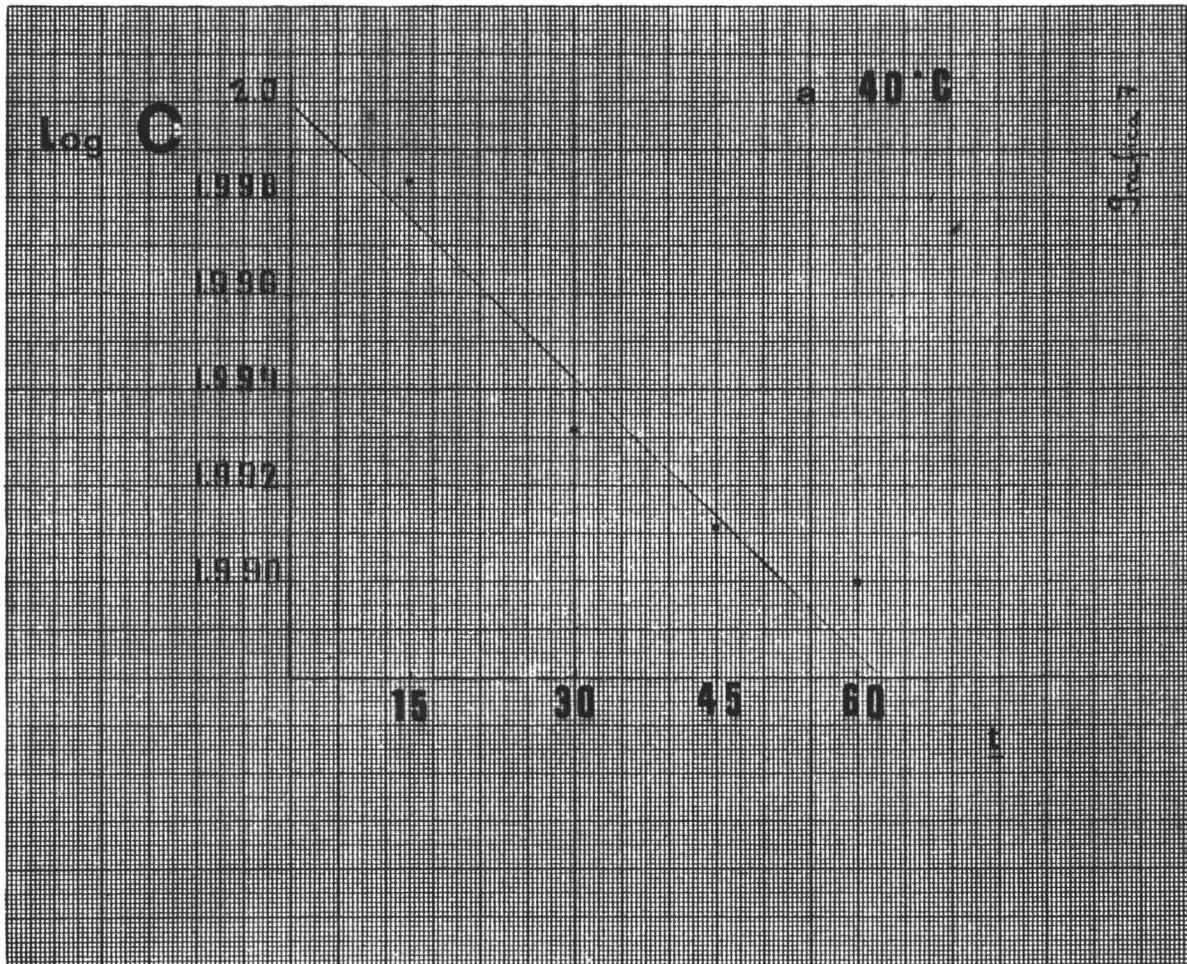
De aquí se substituye en dos y se obtienen - los valores de k que al graficarlo en forma de logaritmo Vs. el inverso de la temperatura absoluta obtenemos la curva de Arrhenius (8).

<u>k Días - 1</u>	<u>log k</u>	<u>T</u>	<u>Abs</u>	<u>1/T</u>
.01042	-1.9822	70	343	.0029100
.004786	-2.326	60	333	.003003
.001738	-2.760	50	323	.003095
.004786	-3.361	40	313	.003190
.000101	-3.995	25	298	.003355

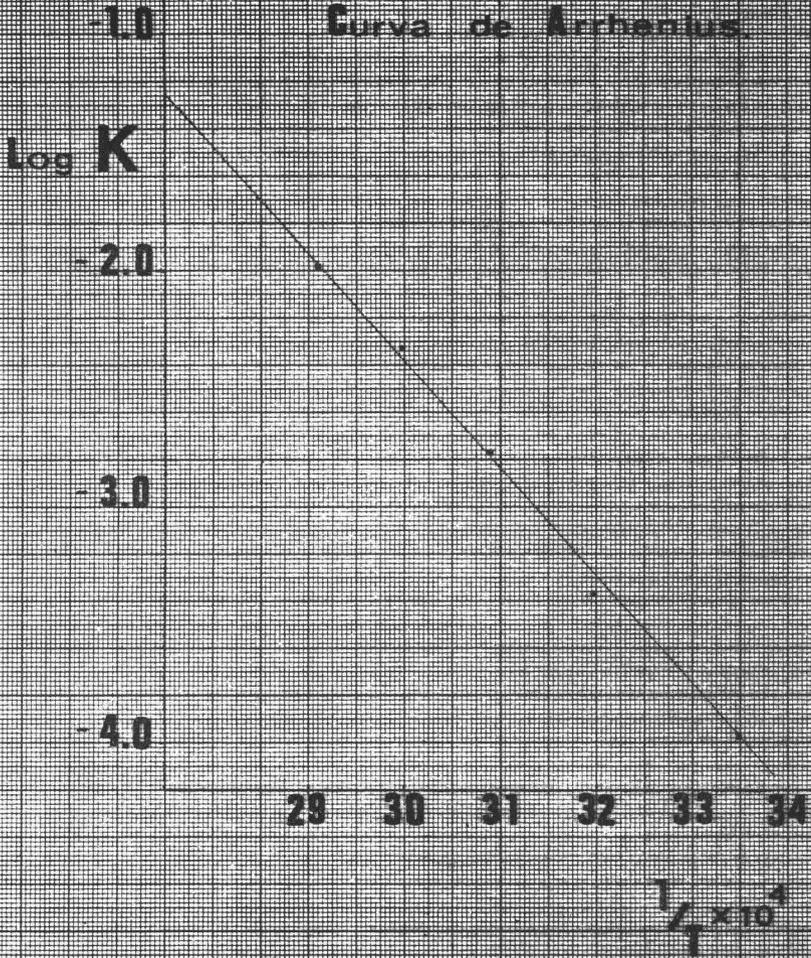








Curva de Arrhenius



Infra 8

ENERGIA DE ACTIVACION

$$\text{Log } k_2 / k_1 = E_a / 2.3R (T_2 - T_1 / T_2 T_1)$$

$$E_a = \frac{2.3 R (\log k_2 - \log k_1)}{\frac{(T_2 - T_1)}{T_2 T_1}}$$

$$k_2 = .01042 \quad T_2 = 343$$

$$k_1 = .001738 \quad T_1 = 323$$

$$R = 1.98$$

$$E_a = \frac{2.3 (1.98) (-1.9822 - (-2.760))}{\frac{(343 - 313)}{343 \cdot 323}}$$

$$E_a = 19621.3 \text{ cal/mol}$$

$$E_a = \underline{19.621 \text{ K cal/mol}}$$

Extrapolando en la misma curva el valor del - Log de K para la temperatura ambiente se procedió a calcular el T_{90} de nuestra forma farmacéutica.

$$t = \frac{2.3 \text{ Log } (C_0 - C)}{K} \quad K_{25^\circ\text{C}} = .000101$$

$$C = 90\%$$

$$t = \frac{2.3 (0.0458)}{.000101}$$

$$C_0 = 100\%$$

$$t = \frac{1042.97 \text{ días}}{30} = \frac{34.76 \text{ meses}}{12} = \underline{\underline{2.9 \text{ años}}}$$

Este resultado demuestra la estabilidad que confiere la forma farmacéutica para supositorios de Fenilbutazona y por lo tanto, nos hace pensar que tenemos un producto adecuado para la difusión de uso clínico.

DISCUSION

Del estudio anterior, se desprende que la degradación de la fenilbutazona se puede deber a varios factores como:

- 1.- Oxidación.
- 2.- Hidrólisis.
- 3.- Fotólisis.

y que los productos de degradación pueden ser:

- 1.- Acido Alfa Carboxílico.
- 2.- Acido Hidroxicarboxílico.
- 3.- 4 Hidroxifenilbutazona.
- 4.- n Caproil hidrozobenceno.

Por lo tanto, de lo anterior expuesto, en el orden de la reacción, se presenta:

1.- Cero Orden: Son aquellas en que la velocidad no es función de la concentración.

2.- Primer Orden: Son aquellas en las cuales se encuentra experimentalmente que la velocidad de reacción es directamente proporcional a la concentración de la substancia reaccionante.

3.- Segundo Orden: En tales reacciones la velocidad está relacionada con las concentraciones de dos compuestos reaccionantes.

CONCLUSIONES

1.- La fórmula N° 16 resulta ser la más adecuada para los objetivos del presente trabajo.

2.- Se observó que al pesar menor cantidad de masa para supositorio en el desarrollo de la técnica de cuantificación existía una menor interferencia en la lectura espectralofotométrica.

3.- La técnica después de efectuar un estudio estadístico nos arrojó una desviación estándar de 5.85 y un error de 1.3 ($\sigma \pm 3.9$).

4.- La cinética de descomposición se presenta como de primer orden, ya que se considera que puede existir una hidrólisis rápida inicialmente y posteriormente una oxidación lenta que determina el orden de la reacción.

5.- La vida útil para que el producto baje su concentración de 100% a 90% es de 2.9 años.

6.- En la práctica vida 90 % debe ser mayor, ya que la determinación se hizo a temperatura elevada para efecto de realizar el estudio de estabilidad acelerada, con la consiguiente destrucción de la forma farmacéutica.

BIBLIOGRAFIA

- (1).- H.D. BECKSTEAD, K.K. KAISTHA.
Determination and Thin - Layer Chromatography of Phenylbutazone in the Presence of Decomposition Products.
J. Phar. Sci.
57 1952-1957 (1968)
- (2).- JACK E. WALLACE.
Ultraviolet Spectrophotometric Determination of Phenylbutazone in Biologic Specimes.
J. Phar. Sci.
57 2053-2056
- (3).- DRUG IDENTIFICATION AND EXTRAPHARMACOPEIA - COMPANIAN VOLUME.
- (4).- LEON LACHMAN.
The theory and Practice of Industrial Pharmacy.
Pag. 538 - 562 (1970)
- (5).- EUGENE L. PARROTT.
Pharmaceutical Tecnology.
Pag. 382 - 393
- (6).- LOUIS S. GOODMAN, ALFRED GILMAN.
The Pharmacological Basis of Therapeutics.
Pag. 334 (1970).
- (7).- MA. DEL CONSUELO HIDALGO Y MONDRAGON.
Farmacia Química.
Pag. 368 (1969)
- (8).- WILSON, GISVOLD, DOERGE.
Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry.
- (9).- R. TUMA.
Composition of Fat Bases for Suppositorios.

- (10).- VIRGINIA MACEDA GUZMAN.
Métodos Comparativos para determinación de Fenilbutazona en diferentes formas farmacéu-
ticas.
- (11).- ANDRES ZUÑIGA.
Utilidad del Estudio de Estabilidad a 5 --
años de los Productos Farmacéuticos para el
desarrollo de nuevas fórmulas.