



***PERFIL CINÉTICO DE LA SUXIBUZONA
PARA SU USO EN LA CLÍNICA DE ÉQUIDOS***

Estudio comparado con la Fenilbutazona

Irene Mayós Servet

Memoria presentada para optar al
grado de Doctor por la Universidad
Autónoma de Barcelona

Barcelona, Junio 2002



Universitat Autònoma de Barcelona

La Doctora **Margarita Arboix Arzo**, Catedràtica de Farmacologia del Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia, de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la tesi doctoral que porta per títol: **PERFIL CINÉTICO DE LA SUXIBUZONA PARA SU USO EN LA CLÍNICA DE ÉQUIDOS**, de la qual n' és autora la llicenciada **Irene Mayós Servet**, s'ha realitzat en els Laboratoris Dr. Esteve S.A. sota la meva direcció.

I perquè així consti, a efectes de ser presentada com a treball de Tesi per a optar al grau de Doctor per a la Universitat Autònoma de Barcelona, signa el present certificat a Bellaterra, el 14 de Juny de 2002.

Dra. Margarita Arboix Arzo

AGRAÏMENTS

Aquesta Tesi no hauria estat possible sense l'ajuda incondicional d'una sèrie de persones a les quals sempre estaré agraïda i a elles vull retre aquest senzill però sincer homenatge:

A la meva directora de Tesi, Margarida Arboix, per la seva valuosa direcció tècnica i científica, així com les seves mostres d'afecte i encoratjament en els moments de desànim.

Al meu amic i professor, Ramon Salazar, per haver-me sempre donat suport, orientat i ensenyat professionalment i acadèmicament.

Als Laboratoris Dr. ESTEVE S.A., en particular a la Divisió Veterinària i al seu Director, Emili Gil, per oferir-me els mitjans necessaris i permetre'm realitzar aquest estudi per optar al grau de Doctor.

A Josep Homedes per haver confiat en mí i poder col.laborar conjuntament en importants estudis de nivell internacional que m'ha permès enriquir-me personalment i científicament.

Al meu company de fatigues del Departament, David Sabaté, que amb el seu exemple ha aconseguit animar-me a prosseguir aquesta Tesi i al que agraeixo els seus consells tant científics com humans.

A Rosa Calonge, que va col.laborar en la part experimental d'aquest estudi i ens facilita el treball en equip dins del Departament.

A tots els meus companys de la Divisió d'Esteve Veterinària per les seves mostres d'ànim i en general a tots els meus companys veterinaris per oferir-me una visió de la farmacologia diferent i complementària a la que tenia per la meva formació en humana.

Als meus amics que, com a tals, comprenen que els hagi relegat alguna vegada per motiu d'aquest estudi.

Als meus fills, Pol i Genís, que pels seus pocs anys no arriben a entendre exactament el que he estat fent, però m'han animat a escriure aquest "llibre", tot i el temps que no els he pogut dedicar i que m'hagués agradat compartir amb ells.

A la meva germana Conxita, per haver-me orientat cap el camp de les ciències i haver estat un exemple per a mí com estudiant; així mateix al meu germà Francesc que ho ha estat per la aplicació de la raó en els estudis i al meu cunyat Celes per la seva passió encomanadissa pel saber.

Als meus pares Irene i Francisco amb els quals estic en deute per haver-me inculcat el valor de l'estudi i de l'esforç.

Molt especialment al meu marit Xavier, amb el que vull compartir aquest i tots els futurs projectes que tingui, no tan sols acadèmics, pel seu inestimable ànim i suport que m'ha donat durant al llarg del temps de durada d'aquesta Tesi.

A tots vosaltres, i a qui, mereixent d'ésser anomenat hagi omès involuntàriament, gràcies.

A en Xavier,
en Pol i
en Genís

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
RESUM.....	3
ABSTRACT.....	5
I. INTRODUCCIÓN	7
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	11
II.1. FISIOLÓGÍA DEL MECANISMO DE ACCION DE LOS AINES	13
II.1.1. Fisiología de la inflamación.....	13
II.1.2. Biosíntesis de prostaglandinas.....	15
II.1.3. Inhibición de la ciclo-oxigenasa.....	15
II.1.4. COX-1 y COX-2.....	17
II.2. PIRAZOLONAS	22
II.2.1. Clasificación de los AINE.....	22
II.2.2. Caracterización química de las principales pirazolonas:	
Suxibuzona, Fenilbutazona y Oxifenbutazona.....	23
II.2.2.1. SUXIBUZONA.....	23
II.2.2.2. FENILBUTAZONA.....	24
II.2.2.3. OXIFENBUTAZONA.....	25
II.2.3. Comparación química de Fenilbutazona y Suxibuzona.....	26
II.2.4. Relación estructura-actividad de las pirazolonas.....	26
II.2.5. Actividad farmacológica de las pirazolonas.....	28
II.2.6. Toxicidad y reacciones adversas	33
II.2.6.1. Consideraciones generales.....	33
II.2.6.2. Reacciones adversas sobre el tracto gastrointestinal	34
II.2.6.2.1. Diferencias en el potencial ulcerogénico entre	
Fenilbutazona y Suxibuzona.....	37
II.2.6.3. Reacciones adversas sobre el riñón	38
II.2.6.4. Reacciones adversas sobre el hígado.....	39
II.2.6.5. Otras reacciones adversas.....	39
II.2.6.6. Toxicidad.....	40
II.2.7. Farmacocinética.....	42
II. 2.7.1. Absorción.....	42
II. 2.7.2. Distribución	43
II. 2.7.3. Metabolismo	45
II. 2.7.4. Excreción	47
II. 2.7.5. Factores que modifican la cinética de los fármacos.....	48
II. 2.7.5.1. Efecto del alimento.....	48
II. 2.7.5.2. Edad	51
II. 2.7.5.3. Enfermedades.....	52
II. 2.7.5.4. Interacciones con otros fármacos.....	53
II.2.8. Farmacocinética de los AINEs en el líquido sinovial.....	60
II.2.8.1. Farmacocinética de Fenilbutazona en líquido sinovial	63

II.2.9. Eficacia clínica.....	65
II.2.9.1. Actividad antiinflamatoria	65
II.2.9.2. Actividad analgésica.....	65
II.2.9.3. Actividad antipirética.....	66
II.2.9.4. Otras actividades	67
II.2.9.5. Aplicaciones terapéuticas de la Fenilbutazona en la especie equina.....	67
II. 2.9.5.1. Dosis y pautas de tratamiento en la especie equina.....	67
II. 2.9.5.2. Usos terapéuticos en la especie equina	68
III. OBJETIVOS	69
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	73
IV. 1. MATERIAL	75
IV.1.1. Animales	75
IV.1.2. Fármacos a ensayar.....	76
IV.1.3. Material fungible.....	77
IV.1.4. Reactivos.....	78
IV.1.5. Aparatos	78
IV. 2. MÉTODOS:.....	79
PROTOCOLOS PARA LOS ENSAYOS EXPERIMENTALES.....	79
IV.2.1. Vía y frecuencia de administración de los fármacos	79
IV.2.2. Dosis	79
IV.2.3. Diseño experimental.....	79
IV.2.3.1. Estudio de la farmacocinética de Suxibuzona, Fenilbutazona y Oxifenbutazona tras el tratamiento a caballos en ayunas con Suxibuzona o con Fenilbutazona	80
IV.2.3.2. Estudio de la farmacocinética de la Suxibuzona, Fenilbutazona y Oxifenbutazona tras el tratamiento a caballos con Suxibuzona o con Fenilbutazona con su dieta habitual.....	82
IV.2.3.3. Estudio de la distribución de la Fenilbutazona y Oxifenbutazona en el líquido sinovial en caballos en ayunas tratados con Suxibuzona	84
IV.2.4. Análisis de las muestras	85
IV.2.5. Tratamiento cinético.....	85
IV.2.6. Tratamiento estadístico.....	87
IV.2.7. Simulación farmacocinética: C _{ss} max, C _{ss} min y C _{ss} media	88
V. RESULTADOS	89
V.1. Características de la población ensayada	91
V.2. Estudio de la farmacocinética de Suxibuzona, Fenilbutazona y Oxifenbutazona tras el tratamiento a caballos en ayunas con Suxibuzona y con Fenilbutazona.....	94
V.2.1. Concentraciones plasmáticas.....	94
V.2.2. Parámetros farmacocinéticos	105
V.2.3. Simulación de la pauta posológica	108

V.3. Estudio de la farmacocinética de Suxibuzona, Fenilbutazona y Oxifenbutazona tras el tratamiento a caballos con Suxibuzona o con Fenilbutazona con su dieta habitual	111
V.3.1. Concentraciones plasmáticas.....	111
V.3.2. Parámetros farmacocinéticos	115
V.4. Estudio de la distribución de Fenilbutazona y Oxifenbutazona en el líquido sinovial en caballos en ayunas tratados con Suxibuzona	124
VI. DISCUSIÓN	127
VI. 1. Características de la población ensayada.....	129
VI. 2. Condiciones controladas en el diseño experimental.....	131
VI. 3. Análisis comparativo de la farmacocinética de Suxibuzona, Fenilbutazona y Oxifenbutazona tras el tratamiento a caballos en ayunas con Suxibuzona o con Fenilbutazona.....	134
VI. 4. Análisis comparativo de la farmacocinética de la Suxibuzona, la Fenilbutazona y la Oxifenbutazona tras el tratamiento a caballos en ayunas o con alimentación con Suxibuzona o con Fenilbutazona	142
VI.5. Estudio de la distribución de Fenilbutazona y Oxifenbutazona en el líquido sinovial en caballos en ayunas tratados con Suxibuzona.....	145
VII. CONCLUSIONES.....	149
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	153
ANEXO: MÉTODO Y VALIDACIÓN ANALÍTICA	171
A1. MÉTODO ANALITICO.....	173
A1.1. Preparación de muestras.....	173
A1.2. Extracción de las muestras.....	173
A1.4. Controles de calidad.....	176
A1.4.1. Controles de calidad del sistema cromatográfico	176
A1.4.2. Controles de calidad de las muestras	176
A1.5. Análisis del líquido sinovial.....	176
A2. VALIDACIÓN ANALÍTICA.....	179
A2.1. Linealidad.....	179
A2.2. Precisión y exactitud intra-día y entre-días	179
A2.3. Límite de cuantificación.....	180
A2.4. Especificidad	180
A2.5. Estabilidad	181
A2.6. Recuperación.....	181

RESUMEN

La Suxibuzona es un antiinflamatorio no esteroideo utilizado en la clínica equina. Químicamente se define como éster de la Fenilbutazona. Ambas moléculas están estrechamente relacionadas debido a que la Suxibuzona se metaboliza rápidamente a Fenilbutazona, ya sea al administrarla por vía oral como por vía intravenosa en el caballo.

El objetivo del presente estudio es el de evaluar la relación del perfil de disponibilidad de la administración de la Fenilbutazona y de su principal metabolito la Oxifenbutazona tras la administración de la Suxibuzona o de Fenilbutazona a dosis equimoleculares, tanto en caballos en ayunas como en animales que siguen su dieta habitual. Asimismo se ha estudiado la disponibilidad de estas moléculas en el líquido sinovial evaluando su capacidad para desarrollar su efecto antiinflamatorio en las articulaciones.

En una primera fase experimental se administraron a 19 caballos, siguiendo un diseño cruzado, 6.25 mg/kg de Suxibuzona (A) y 4.4 mg/kg de Fenilbutazona (B) por vía oral en ayunas. Tras realizar una serie de extracciones seriadas de plasma, se cuantificaron simultáneamente las concentraciones plasmáticas y en líquido sinovial de Suxibuzona y de sus principales metabolitos activos (Fenilbutazona y Oxifenbutazona) mediante un método de cromatografía líquida (HPLC) previamente validado.

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos siguiendo un análisis no-compartimental para todos los animales tras ambas administraciones. No se detectó Suxibuzona en ninguna muestra ensayada. Los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos para las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona fueron (media \pm D.S.): T_{max} (h) 4.9 ± 3.1 (A), 3.2 ± 2.7 (B); C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 10.2 ± 2.2 (A), 15.5 ± 3.6 (B); $MRT_{0 \rightarrow t}$ (h) 10.0 ± 1.1 (A), 9.2 ± 1.3 (B); $T_{1/2}$ (h) 7.5 ± 1.8 (A), 7.2 ± 1.5 (B); $AUC_{0 \rightarrow t}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) 145.1 ± 35.0 (A), 179.1 ± 36.4 (B); $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) 172.6 ± 44.7 (A), 206.2 ± 45.5 (B). Obteniendo una disponibilidad relativa ($F_{A/B}$) de 0.82 ± 0.16 .

Los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos para la Oxifenbutazona fueron (media \pm D.S.): T_{max} (h) 15.3 \pm 2.8 (A), 13.8 \pm 4.8 (B); C_{max} (μ g/mL) 2.1 \pm 0.4 (A), 2.5 \pm 0.6 (B); $MRT_{0\rightarrow t}$ (h) 13.5 \pm 0.9 (A), 13.1 \pm 1.0 (B); $AUC_{0\rightarrow t}$ (μ g.h/mL) 34.9 \pm 6.4 (A), 42.9 \pm 9.2 (B); $F_{A/B}$ 0.85 \pm 0.26.

Tras el análisis estadístico de los resultados obtenidos se concluye que no hay diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los resultados obtenidos dentro de cada tratamiento (A y B) entre machos y hembras, ni en los parámetros farmacocinéticos para la Fenilbutazona ni para la Oxifenbutazona tras la administración en ayunas.

Al comparar la administración oral de la Suxibuzona (A) con la de Fenilbutazona (B) se han observado diferencias significativas ($p < 0.05$) para C_{max} , T_{max} (sólo en la Fenilbutazona); $AUC_{0\rightarrow t}$ y $AUC_{0\rightarrow \infty}$; si bien estas diferencias podrían ser debidas a la formulación, alcanzándose concentraciones suficientemente elevadas en ambos tratamientos para garantizar su eficacia clínica.

En una segunda fase experimental se administraron las mismas dosis de Suxibuzona (C) y Fenilbutazona (D), incorporadas en su dieta habitual, a 10 animales (5 por tratamiento) de los utilizados en el primer estudio. Se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos para las concentraciones de Fenilbutazona (media \pm D.S.): T_{max} (h) 9.8 \pm 8.5 (C), 6.2 \pm 8.1 (D); C_{max} (μ g/mL) 7.9 \pm 3.4 (C), 9.5 \pm 1.3 (D); $MRT_{0\rightarrow 24h}$ (h) 12.1 \pm 3.6 (C), 9.0 \pm 1.9 (D); $AUC_{0\rightarrow t}$ (μ g.h/mL) 83.3 \pm 24.4 (C), 100.2 \pm 20.2 (D). Mientras que para las concentraciones de Oxifenbutazona fueron: T_{max} (h) 13.6 \pm 7.9 (C), 9.8 \pm 4.0 (D); C_{max} (μ g/mL) 1.7 \pm 0.5 (C), 1.6 \pm 0.3 (D); $MRT_{0\rightarrow 24h}$ (h) 13.1 \pm 2.5 (C), 11.5 \pm 1.5 (D); $AUC_{0\rightarrow t}$ (μ g.h/mL) 21.6 \pm 5.1 (C), 24.3 \pm 6.6 (D). La disponibilidad relativa entre los mismos animales administrando el producto en ayunas o con el alimento fue $F_{C/A}$ 0.76 \pm 0.18 y $F_{D/B}$ 0.65 \pm 0.16 para las concentraciones de Fenilbutazona, y $F_{C/A}$ 0.74 \pm 0.20 y $F_{D/B}$ 0.75 \pm 0.17 para la Oxifenbutazona. Por lo que se observa una disminución de la disponibilidad de la Fenilbutazona y Oxifenbutazona similar tras ambas administraciones cuando éstas se realizan con el alimento.

Las concentraciones de Fenilbutazona y Oxifenbutazona observadas en el análisis del líquido sinovial tras la administración de Suxibuzona a la dosis de 6.25 mg/kg a animales en ayunas (N=6) fueron las siguientes respectivamente a las 6h: 2.3 \pm 1.4 (PBZ), 0.4 \pm 0.2 (OPBZ); a las 12h: 2.6 \pm 0.7 (PBZ), 0.7 \pm 0.3 (OPBZ) y a 24h: 1.0 \pm 0.3 (PBZ), 0.7 \pm 0.2 (OPBZ). Tampoco se detectaron concentraciones de Suxibuzona en el líquido sinovial.

RESUM

La Suxibuzona és un antiinflamatori no esteroïdal utilitzat en la clínica equina. Químicament es defineix com ester de la Fenilbutazona. Ambdues molècules es troben estretament relacionades degut a que la Suxibuzona es metabolitza ràpidament a Fenilbutazona, tant si s'administra per via oral com per via intravenosa en el cavall.

L'objectiu del present estudi és avaluar la relació del perfil de disponibilitat de l'administració de la Fenilbutazona i del seu principal metabolit, l'Oxifenbutazona, després de l'administració de la Suxibuzona o de Fenilbutazona a dosis equimoleculares, tant en cavalls en dejú com en animals que segueixen la seva dieta habitual. També s'ha estudiat la disponibilitat d'aquestes molècules en el líquid sinovial avaluant la capacitat per desenvolupar el seu efecte antiinflamatori en les articulacions.

En una primer a fase experimental s'administraren a 19 cavalls, seguint un disseny creuat, 6.25 mg/kg de Suxibuzona (A) i 4.4 mg/kg de Fenilbutazona (B) per via oral en dejú. Després de realitzar una sèrie d'extraccions seriadades de plasma, es varen quantificar simultàniament les concentracions plasmàtiques i en líquid sinovial de Suxibuzona i dels seus principals metabolits actius (Fenilbutazona i Oxifenbutazona) per mitjà d'un mètode de cromatografia líquida (HPLC) prèviament validat.

Es van calcular els paràmetres farmacocinètics seguint una anàlisi no compartimental per a tots els animals després de les dues administracions. No es va detectar Suxibuzona en cap de les mostres de l'assaig. Els principals paràmetres farmacocinètics obtinguts per a les concentracions plasmàtiques de Fenilbutazona van ser (mitja \pm D.S.): T_{max} (h) 4.9 \pm 3.1 (A), 3.2 \pm 2.7 (B); C_{max} (μ g/mL) 10.2 \pm 2.2 (A), 15.5 \pm 3.6 (B); $MRT_{0\rightarrow t}$ (h) 10.0 \pm 1.1 (A), 9.2 \pm 1.3 (B); $T_{1/2}$ (h) 7.5 \pm 1.8 (A), 7.2 \pm 1.5 (B); $AUC_{0\rightarrow t}$ (μ g.h/mL) 145.1 \pm 35.0 (A), 179.1 \pm 36.4 (B); $AUC_{0\rightarrow\infty}$ (μ g.h/mL) 172.6 \pm 44.7 (A), 206.2 \pm 45.5 (B). Obtenint una disponibilitat relativa ($F_{A/B}$) de 0.82 \pm 0.16.

RESUM

Els principals paràmetres farmacocinètics obtinguts per a l'Oxifenbutazona varen ser (mitja \pm D.S.): T_{\max} (h) 15.3 ± 2.8 (A), 13.8 ± 4.8 (B); C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) 2.1 ± 0.4 (A), 2.5 ± 0.6 (B); $MRT_{0\rightarrow t}$ (h) 13.5 ± 0.9 (A), 13.1 ± 1.0 (B); $AUC_{0\rightarrow t}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 34.9 ± 6.4 (A), 42.9 ± 9.2 (B); $F_{A/B}$ 0.85 ± 0.26 .

Després de l'anàlisi estadística dels resultats obtinguts es pot concloure que no hi ha diferències significatives ($p < 0.05$) entre els resultats de cada tractament (A i B) entre mascles i femelles, ni en els paràmetres farmacocinètics per a la Fenilbutazona ni per a l'Oxifenbutazona després de l'administració en dejú.

Al comparar l'administració oral de la Suxibuzona (A) amb la de Fenilbutazona (B) s'han observat diferències significatives per a la C_{\max} , T_{\max} (només en la Fenilbutazona), $AUC_{0\rightarrow t}$ i $AUC_{0\rightarrow\infty}$; encara que aquestes diferències podrien ser degudes a la formulació, assolint-se concentracions suficientment elevades en els dos tractaments per garantir la seva eficàcia clínica.

En una segona fase experimental s'administraren les mateixes dosis de Suxibuzona (C) i Fenilbutazona (D), incorporades a la seva dieta habitual, a 10 animals (5 per tractament) dels utilitzats en el primer estudi. Es varen obtenir els següents paràmetres farmacocinètics per a les concentracions de Fenilbutazona (mitja \pm D.S.): T_{\max} (h) 9.8 ± 8.5 (C), 6.2 ± 8.1 (D); C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) 7.9 ± 3.4 (C), 9.5 ± 1.3 (D); $MRT_{0\rightarrow 24\text{h}}$ (h) 12.1 ± 3.6 (C), 9.0 ± 1.9 (D); $AUC_{0\rightarrow t}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 83.3 ± 24.4 (C), 100.2 ± 20.2 (D). Mentre que per a les concentracions d'Oxifenbutazona foren: T_{\max} (h) 13.6 ± 7.9 (C), 9.8 ± 4.0 (D); C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) 1.7 ± 0.5 (C), 1.6 ± 0.3 (D); $MRT_{0\rightarrow 24\text{h}}$ (h) 13.1 ± 2.5 (C), 11.5 ± 1.5 (D); $AUC_{0\rightarrow t}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 21.6 ± 5.1 (C), 24.3 ± 6.6 (D). La disponibilitat relativa entre els mateixos animals administrant el producte en dejú o amb l'aliment és: $F_{C/A}$ 0.76 ± 0.18 i $F_{D/B}$ 0.65 ± 0.16 per a les concentracions de Fenilbutazona, i $F_{C/A}$ 0.74 ± 0.20 i $F_{D/B}$ 0.75 ± 0.17 per a les d'Oxifenbutazona. Pel que s'observa una disminució de la disponibilitat de la Fenilbutazona similar després d'ambdues administracions quan aquestes es fan amb l'aliment

Les concentracions de Fenilbutazona i Oxifenbutazona observades en l'anàlisi del líquid sinovial després de l'administració de Suxibuzona a la dosis de 6.25 mg/kg en animals en dejú (N=6) van ser les següents respectivament a les 6 h: 2.3 ± 1.4 (PBZ), 0.4 ± 0.2 (OPBZ); a las 12h: 2.6 ± 0.7 (PBZ), 0.7 ± 0.3 (OPBZ) i a 24h: 1.0 ± 0.3 (PBZ), 0.7 ± 0.2 (OPBZ). Tampoc no es van detectar concentracions de Suxibuzona en el líquid sinovial.

SUMMARY

Suxibuzone is a widely used non-steroidal anti-inflammatory drug in equine medicine. Chemically it is a Phenylbutazone ester. Both molecules are closely related because Suxibuzone is rapidly metabolized to Phenylbutazone when is orally or parenterally administered to the horse.

The aim of this study is to evaluate the availability profile of Phenylbutazone, and its main metabolite Oxyphenbutazone, after Suxibuzone or Phenylbutazone administration at the same molecular doses, not only in fasting horses but also in animals following usual diet. Furthermore, the availability of these molecules in synovial fluid has been studied, as indicator of its ability to develop anti-inflammatory effects in the joints.

In an firstly cross-over experimental phase, Suxibuzone 6.25 mg/kg (A) and Phenylbutazone 4.4 mg/kg (B) were orally administered to 19 fasting horses. Serial plasma samples were obtained and plasma and synovial fluid levels of Suxibuzone and its main active metabolites (Phenylbutazone and Oxyphenbutazone) were quantified by liquid chromatography (HPLC) using a previously validated method.

Pharmacokinetic parameters were calculated using a non-compartmental analysis for all animals after both administrations. Suxibuzone was not detected in any sample. Main pharmacokinetic parameters obtained for plasma levels of Phenylbutazone were (mean \pm S.D.): T_{max} (h) 4.9 \pm 3.1 (A), 3.2 \pm 2.7 (B); C_{max} (μ g/mL) 10.2 \pm 2.2 (A), 15.5 \pm 3.6 (B); $MRT_{0\rightarrow t}$ (h) 10.0 \pm 1.1 (A), 9.2 \pm 1.3 (B); $T_{1/2}$ (h) 7.5 \pm 1.8 (A), 7.2 \pm 1.5 (B); $AUC_{0\rightarrow t}$ (μ g.h/mL) 145.1 \pm 35.0 (A), 179.1 \pm 36.4 (B); $AUC_{0\rightarrow\infty}$ (μ g.h/mL) 172.6 \pm 44.7 (A), 206.2 \pm 45.5 (B). A relative availability of ($F_{A/B}$) 0.82 \pm 0.16 was observed.

Main pharmacokinetic parameters obtained for Oxyphenbutazone were (mean \pm S.D.): T_{max} (h) 15.3 \pm 2.8 (A), 13.8 \pm 4.8 (B); C_{max} (μ g/mL) 2.1 \pm 0.4 (A), 2.5 \pm 0.6 (B); $MRT_{0\rightarrow t}$ (h) 13.5 \pm 0.9 (A), 13.1 \pm 1.0 (B); $AUC_{0\rightarrow t}$ (μ g.h/mL) 34.9 \pm 6.4 (A), 42.9 \pm 9.2 (B); $F_{A/B}$ 0.85 \pm 0.26.

ABSTRACT

After the statistical analysis of the results obtained in this study we conclude that there are not significant differences ($p < 0.05$) neither between both treatments (A and B) in males and females, nor between pharmacokinetic parameters after the fasting administration of Phenylbutazone and Oxyphenbutazone.

Significant differences ($p < 0.05$) between oral administration of Suxibuzone (A) and Phenylbutazone (B) were observed for C_{max} , T_{max} (only with Phenylbutazone); $AUC_{0 \rightarrow t}$ y $AUC_{0 \rightarrow \infty}$; although these differences could be due to the formulation, both treatments showed high enough concentrations to warrant clinical efficacy.

In a second experimental phase, the same doses of Suxibuzone (C) and Phenylbutazone (D) were administered with the usual diet, to 10 animals (5 per treatment) of the first study. Following pharmacokinetic parameters for Phenylbutazone concentrations were obtained (mean \pm S.D.): T_{max} (h) 9.8 ± 8.5 (C), 6.2 ± 8.1 (D); C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) 7.9 ± 3.4 (C), 9.5 ± 1.3 (D); $MRT_{0 \rightarrow 24h}$ (h) 12.1 ± 3.6 (C), 9.0 ± 1.9 (D); $AUC_{0 \rightarrow t}$ ($\mu\text{g.h/mL}$) 83.3 ± 24.4 (C), 100.2 ± 20.2 (D). For Oxyphenbutazone concentrations the values were as follows: T_{max} (h) 13.6 ± 7.9 (C), 9.8 ± 4.0 (D); C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) 1.7 ± 0.5 (C), 1.6 ± 0.3 (D); $MRT_{0 \rightarrow 24h}$ (h) 13.1 ± 2.5 (C), 11.5 ± 1.5 (D); $AUC_{0 \rightarrow t}$ ($\mu\text{g.h/mL}$) 21.6 ± 5.1 (C), 24.3 ± 6.6 (D). The relative availability between the same animals when the drug was administered in the fasting state or with food was $F_{C/A}$ 0.76 ± 0.18 and $F_{D/B}$ 0.65 ± 0.16 for Phenylbutazone concentrations; $F_{C/A}$ 0.74 ± 0.20 and $F_{D/B}$ 0.75 ± 0.17 for Oxyphenbutazone concentrations. A similar reduction of Phenylbutazone and Oxyphenbutazone availability was observed after both treatments when administered with food.

Concentrations of Phenylbutazone and Oxyphenbutazone in synovial fluid after Suxibuzone 6.25 mg/kg in fasting animals ($n=6$) were after 6h: 2.3 ± 1.4 (PBZ), 0.4 ± 0.2 (OPBZ); after 12h: 2.6 ± 0.7 (PBZ), 0.7 ± 0.3 (OPBZ) and after 24h: 1.0 ± 0.3 (PBZ), 0.7 ± 0.2 (OPBZ). Suxibuzone concentrations in synovial fluid were not detected.