



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

ASPECTOS FARMACOCINETICOS DE LA
ERITROMICINA Y SUS SALES.

TRABAJO MONOGRAFICO

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a

MA. DE LA LUZ OLIVARES VARGAS

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

- I.- INTRODUCCION**
- II.- GENERALIDADES**
- III.- FACTORES QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD**
- IV.- FARMACOCINETICA**
- V.- ESTUDIOS SOCIOECONOMICOS**
- VI.- COMENTARIOS**
- VII.- CONCLUSIONES**
- VIII.- BIBLIOGRAFIA**

I.-INTRODUCCION

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por diversas especies de microorganismos, las cuales suprimen la proliferación de otros microorganismos y en muchos casos los destruyen.

Un antibiótico ideal, debe reunir las siguientes características :

- 1.- Debe tener una acción antimicrobiana selectiva y potente, de preferencia sobre una amplia serie de microorganismos.
- 2.- Debe ser bactericida más bien que bacteriostático.
- 3.- No debe provocar el desarrollo de resistencia de los microorganismos susceptibles.
- 4.- No debe producir reacciones secundarias de importancia.
- 5.- La absorción, distribución, destino y excreción deben ser tales que permitan que se obtenga rápidamente y se sostenga durante períodos prolongados, un nivel bactericida en la sangre, tejidos y líquidos orgánicos (líquido cefaloraquídeo).
- 6.- Debe ser efectivo por todas las vías de administración.
- 7.- Debe poder fabricarse en grandes cantidades y a un costo razonable.
- 8.- El antibiótico, aunque por sí mismo, no sea totalmente eficaz en ciertas infecciones, debe manifestar una acción sinérgica, cuando se asocia con otros agentes quimioterápicos.

Los antibióticos en base al espectro de microorganismos sobre los que actúan, se clasifican en :

- a) Antibióticos de espectro reducido.- Son predominantemente bactericidas, ejemplo: Penicilinas, Cefalosporinas, Kanamicina, Gentamicina, etc.
- b) Antibióticos de amplio espectro.- Son predominantemente bacteriostáticos, ejemplo: Tetraciclina, Cloranfenicol, Macrólidos : Eritromicina y Oleandomicina.

Ahora bien, éstos antibióticos en base a su mecanismo de acción, se clasifican en :

- 1.- Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular de la bacteria: El componente esencial de dicha pared es un mucopéptido, cuya síntesis es impedida por el antibiótico, por inhibición de los sistemas enzimáticos; el antibiótico se fija en la pared celular y cuando se produce la división de la bacteria - aparecen efectos en dicha pared, el microorganismo se hace osmóticamente sensible, penetra el líquido en su interior, estalla y se lisa. (penicilina, cefalotina, bacitracina, etc.)
- 2.- Antibióticos que modifican la permeabilidad de la membrana: -- Esta modificación, se debe a una alteración en la orientación de los grupos lipofílicos e hidrofílicos de la membrana celular trayendo como consecuencia, que la membrana no funciona como barrera osmótica eficaz y deje escapar el contenido celular (polimixina, etc.)
- 3.- Antibióticos, que inhiben las síntesis de proteínas, por sus efectos en los ribosomas (Cloranfenicol, Eritromicina, Tetraciclina).

Dado que actualmente, se ha comprobado que no basta que un medicamento contenga una determinada cantidad de principio activo, para que ejerza su pretendida acción farmacológica, sino que se encuentre disponible en el organismo para poder presentar la respuesta farmacológica deseada, se realizó el presente trabajo, cuyo objetivo es hacer una revisión de los estudios de biodisponibilidad -- y farmacocinética de uno de los antibióticos de amplio espectro -- que más se consume en nuestro país: La Eritromicina y sus derivados.

II.- GENERALIDADES

- II.1 ESTRUCTURA QUIMICA
- II.2 VIAS DE ADMINISTRACION
- II.3 ESPECTRO DE ACCION
- II.4 MECANISMO DE ACCION
- II.5 METABOLISMO
- II.6 ABSORCION Y EXCRECION
- II.7 EFECTOS COLATERALES

II.I. ESTRUCTURA QUÍMICA.

La eritromicina fué descubierta en 1952 por Mc Guire y colaboradores, como producto metabólico de Streptomyces erytheus. Este microorganismo fué aislado de una muestra de suelo obtenido en la Isla de Panay en el Archipiélago de Filipinas.

La eritromicina pertenece a un grupo de antibióticos denominados macrólidos; dicha clasificación se basa en la presencia de una lactona macrocíclica en éstos antibióticos; sólo las eritromicinas y la oleandomicina, se encuentran comercialmente para uso humano.

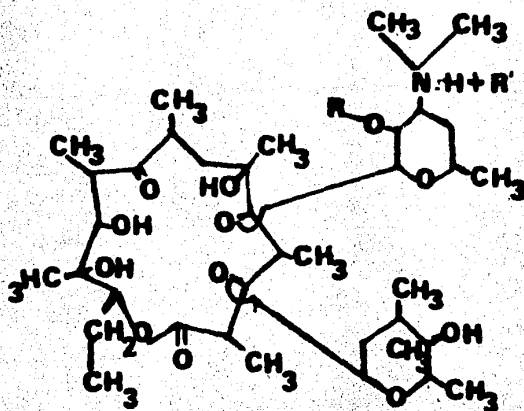
Estos antibióticos, tienen tres características comunes:

- 1).- Una lactona macrocíclica.
- 2).- Un grupo cetónico.
- 3).- Un aminoazúcar unido glucosídicamente.

Por lo común el anillo lactónico tiene 12, 14 ó 16 átomos, -- parcialmente insaturados, con una doble ligadura conjugada con el carbonilo.

El grupo amino de la porción glucídica les da la característica de bases pKa comprendido entre 6.0 y 9.0, propiedad que se emplea para preparar sales.

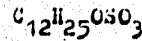
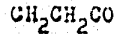
Las fórmulas estructurales de la eritromicina y sus derivados son (1) :



Eritromicina

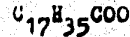
A

Estolato de eritromicina.

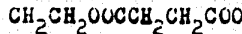


Estearato de eritromicina.

H

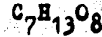


Etilsuccinato de eritromicina.



Glucuheptonato de eritromicina.

H



II.2 VIAS DE ADMINISTRACION.

Las vias de administración de la eritromicina y sus derivados son (2):

NOMBRE

VIA DE ADMINISTRACION

Eritromicina base

Oral y en cremas tópicas.

Estolato de eritromicina.

Oral.

Estearato de eritromicina.

Oral.

Etilsuccinato de eritromicina.

Oral e I.M.

Glucuheptonato de eritromicina.

Intravenosamente

Lactobionato de eritromicina.

Intravenosamente

II.3 ESPECTRO DE ACCION.

La eritromicina tiene un mayor espectro de actividad que la penicilina G, principalmente es efectiva contra microorganismos Gram positivos como: Staphylococcus aureus (Incluyendo las formas resistentes a la penicilina); el grupo A de Streptococcus, Enterococcus, Neumococcus, Neisseria; algunas formas de Hemophilis influenzae, Pasteurella multocida; Bruce -- llae, Rickettsiae, Treponemae, además es efectiva contra Mycoplasma -- pneumoniae (2).

La eritromicina también es efectiva contra algunas bacterias Gram Negativas.

La siguiente tabla, nos muestra la concentración mínima usual ($\mu\text{g/ml}$) de eritromicina que causa una bacteriostásis completa en un inóculo moderado (2).

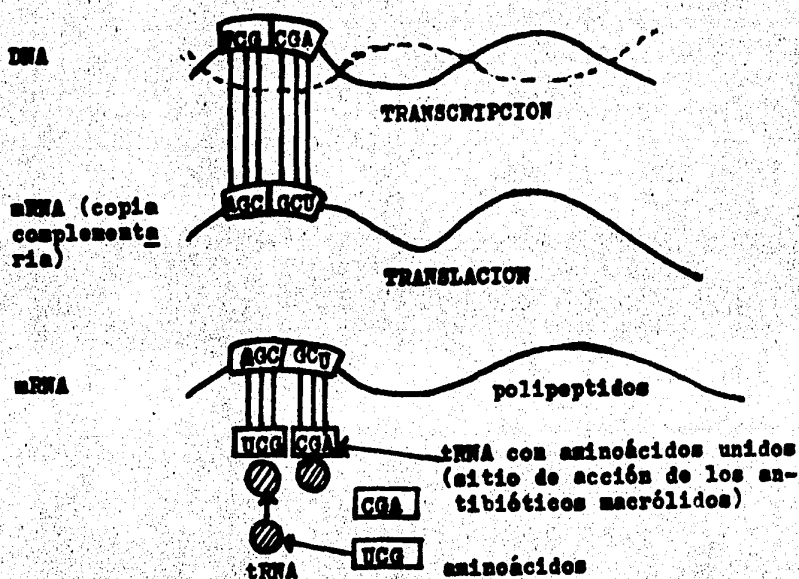
Bacterias		Bacterias	
Gram Positivas	mcg/ml	Gram Negativas	mcg/ml
<u>Str. Pneumoniae</u>	0.01 - 0.2	<u>H. gonorrhoeae</u>	0.4 - 0.4
<u>Str. Hemoliticus</u>	.	<u>H. meningitidis</u>	0.2 - 1.6
Grupo A	0.02 - 0.2	<u>H. influenzae</u>	0.2
Grupo B	0.04 - 0.4	<u>E. pertussis</u>	0.2
Grupo C	0.04 - 0.8	<u>Brucella abortus</u>	10
<u>Str. viridans</u>		<u>Brucella melitensis</u>	0.3
<u>Str. fecalis</u>		<u>E. coli</u>	8 - 300
<u>St. aureus</u>	0.01 - 1.6	<u>Shigella spp.</u>	100 - 200
<u>St. albus</u>	0.2 - 3.1	<u>Salmonella spp</u>	100 - 200
<u>C. diphteriae</u>	0.2 - 3.1	<u>Kl aerogenes</u>	100
<u>Cl. tetani</u>	0.2 - 0.6	<u>Kl pneumoniae</u>	100
<u>Cl. welchii</u>	0.1 - 0.2	<u>Proteus spp</u>	100
<u>Lycobacterium spp</u>	0.4 - 6.25	<u>Ps. aeruginosa</u>	100

II.4 MECANISMO DE ACCION.

La eritromicina y sus derivados, pueden actuar como bactericidas o bacteriostáticos, dependiendo de la concentración de la eritromicina y el tipo de bacteria. Se cree, que el mecanismo de acción, es por medio de una inhibición de síntesis de proteínas en las bacterias. La información genética codificada en el DNA (ácido desoxiribonucleico) es copiada por el ácido ribonucleico mensajero (mRNA), por un proceso conocido como transcripción (2). Esta información química en el mRNA mensajero (mRNA), sucesivamente es trasladada dentro de las cadenas polipéptidicas en una secuencia específica para la construcción de proteínas. Durante el proceso de translación, los aminoácidos en el citoplasma son activados y seleccionados por el RNA de transferencia (tRNA) y entonces éste complejo, -

se une al RNA mensajero (mRNA), que se encuentra localizado en los ribosomas. Los aminoácidos se separan del RNA de transferencia (tRNA) y comienzan a ordenarse en los ribosomas de acuerdo con la codificación del RNA mensajero (mRNA), obteniéndose una cadena polipeptídica específica.

Los antibióticos macrólidos, se unen al ribosoma 50 S, sitio usualmente ocupado por el complejo aminoácido - RNA de transferencia (tRNA) y por lo tanto causan una inhibición competitiva en la síntesis de proteínas por un bloqueo ribosomal (2).



II.5 METABOLISMO

Dada la propiedad del lauril sulfato en la inactivación de enzimas, introduciendo la destrucción de membranas celulares y disociación de - - proteínas (4); la absorción, excreción y metabolismo del ($1-^{14}C$) lauril sulfato de sodio, en la sal propionil eritromicina ha sido estudiada en rata y hombre.

II.5.1.- Metabolismo en rata, de las sales de lauril sulfato radiomarcadas.

El lauril sulfato de sodio (SLS) y el lauril sulfato de propionil - eritromicina (PELS) radiomarcados, se han administrado oralmente a ratas en dosis equimoleculares.

Los niveles de radioactividad en sangre durante un período de 6 horas, se muestran en la figura No. 1.

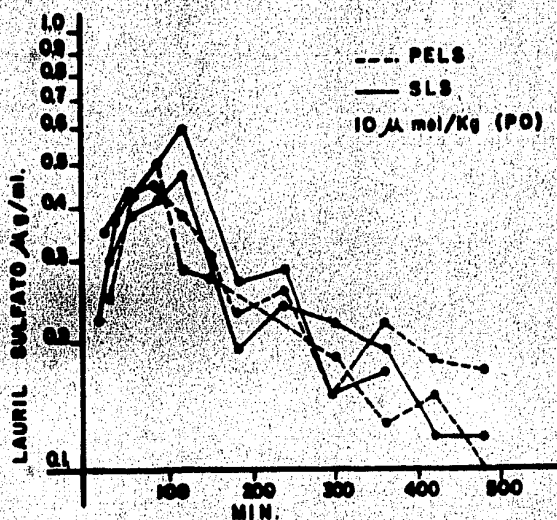


Fig. No. 1.- Niveles de radioactividad, seguido de la administración - de ($1-^{14}C$) lauril sulfato, como la sal sódica o como la sal propionil de eritromicina (5).

La naturaleza de la porción catiónica de la sal, muestra una pequeña diferencia en la absorción de la porción de lauril sulfato.

En base a la eliminación urinaria mostrada, el anión de lauril sulfato de eritromicina se absorbió bien en la rata como se indica en la tabla No. I: Excreción urinaria de la radioactividad seguida de la administración de (^{14}C) lauril sulfato de propionil eritromicina a ratas y tabla No. II: Comparación de la excreción de radioactividad después de la administración de ^{14}C o ^{35}S lauril sulfato de sodio.

Tiempo después de la dosificación	% total excretado			
	1	2	3	Promedio
hr.				
2	24.5	32.2	9.6	22.1
4	49.6	43.8	23.4	38.9
8	88.1	73.8	54.2	72.0
24	93.9	86.7	82.2	87.6
32	95.0	87.1		91.1
48	95.3	87.5		91.4

Tabla No. I.- Excreción urinaria de radioactividad seguida de la administración del (^{14}C) lauril sulfato de propionil eritromicina a ratas (5).

Tiempo hr.	% de dosis excretada			
	(^{14}C) lauril sulfato		(^{35}S) lauril sulfato	
	1	2	1	2
	Orina			
5	47.4	51.1	38.7	32.8
24	80.8	81.8	76.5	74.4
48	82.1	82.8	79.3	77.4
100	82.6	83.5	79.8	79.4
	Heces			
100	5.9	7.4	6.7	6.4

Tabla No. II.- Una comparación de excreción de radioactividad después de la administración de ^{14}C o ^{35}S de lauril sulfato de sodio. (5).

Después de la administración oral de ^{14}C - PELS (lauril sulfato de propionil eritromicina) a ratas, se excretó a un promedio del 88 % de radioactividad en 24 horas en la orina, mientras que a las 48 horas, es ta llegó al 91.4% de la dosis administrada. Muy poca radioactividad se recupera en las heces y puede ser el lauril sulfato de sodio no absorbido. Cuando el SLS - ^{14}C o el SLS - ^{35}S se administra a ratas, la proporción y excreción de la radioactividad fueron similares.

La similar excreción entre C y S, sugiere que el sulfato se encuentra intacto en el producto eliminado.

Las muestras de orina obtenidas de ratas tratadas con SLS - ^{14}C o con PELS - ^{14}C , se hidrolizaron con ácido clorhídrico 1 N a 80°C por 2 horas; las muestras hidrolizadas se analizaron por CG y por TLC. La comparación por cromatografía de gases de los extractos urinarios de las ratas de control y las ratas tratadas con PELS o SLS, muestran un nuevo pico característico como puede observarse en la figura No. 2: Análisis de la cromatografía de gases de los extractos urinarios hidrolizados de ratas dosificadas con propionil eritromicina (PE), lauril sulfato de propionil eritromicina (PELS) o con lauril sulfato de sodio. El tiempo de retención del nuevo pico es identificado como butirolactona. Para confirmar la butirolactona del lauril sulfato por pérdida del átomo de carbono δ terminal, el lauril sulfato se marcó con deuterio en el carbón D-1 y se administró a las ratas. La orina se hidrolizó y analizó por CG-SK. El espectro de masas de la butirolactona obtenida del metabolismo del lauril sulfato (1-d_2) tiene unión molecular de 88 am, correspondiendo a la retención de 2 átomos de deuterio en la butirolactona aislada.

En el análisis por cromatografía en capa fina, aparecen dos zonas radioactivas una de las cuales con un valor de R_f (0.5) idéntico al de la butirolactona y la otra con un valor de R_f (0.1) idéntico al del ácido 4- hidroxil butírico.

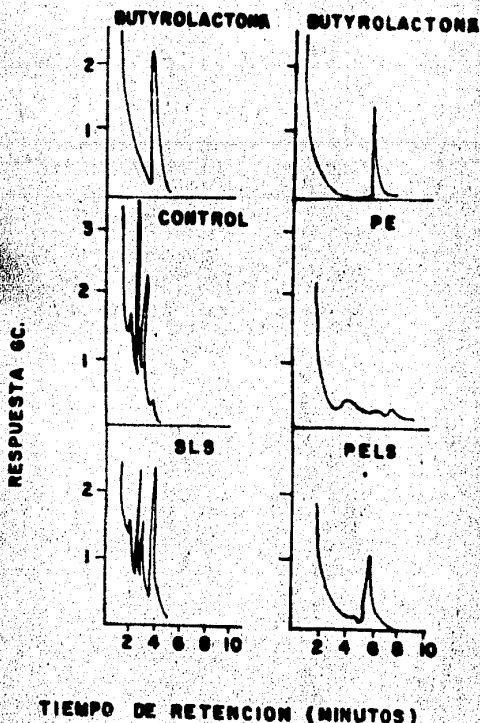


Fig. No. 2.- Análisis por cromatografía de gases de los extractos de acetato de etilo de la orina hidrelizada -- de las ratas deshidratadas con propionil eritromicina -- (PE), lauril sulfato de propionil eritromicina (PELS) o lauril sulfato de sodio (SLS) (5).

Para la cuantificación del principio activo inalterado y su metabolito en orina, la cromatografía en columna es un método que cuantifica por separado el 4- sulfato butírico y el lauril sulfato. La orina se pasa a través de una columna de resina XAD-2; el resultado es la retención del lauril sulfato y el ácido 4- sulfato butírico se eluye con agua. Posteriormente el lauril sulfato se eluye con etanol agua (1:1). La elución de la orina de ratas tratadas con C- lauril sulfato y con el C- lauril sulfato, se muestran en la figura No. 3: Separación por cromatografía en columna del ácido butírico 4- sulfato y el lauril sulfato de sodio.

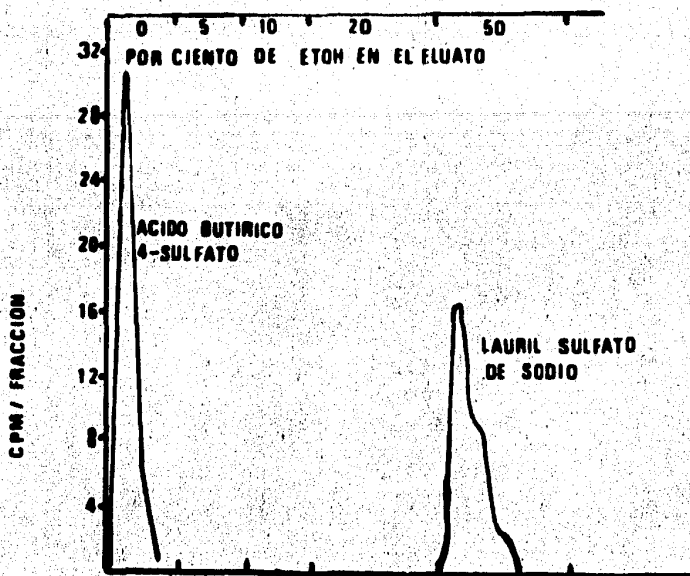


Fig. No. 3.- Separación por cromatografía en columna del ácido --butírico 4-sulfato y del lauril sulfato de sodio (5).

Estos resultados confirman que el metabolito del lauril sulfato de eritromicina es el ácido butírico 4-sulfato.

II.5.2.- Metabolismo del (1-¹⁴C) lauril sulfato de propionil eritromicina en hombres.

A los sujetos que participaron en este estudio, se les administró 47.1 μ Ci (360 mg.), de PELS-¹⁴C. Las muestras de plasma, heces y orina, fueron analizadas radioquímicamente y por cromatografía de gases. La actividad del antibiótico en plasma fue determinada por el método microbiológico, usando como microorganismo de prueba --- Staphylococo aureus.

Los niveles de radioactividad y la actividad antibiótica en el plasma de la administración de PELS - ^{14}C , se muestran en la Figura No. 4.

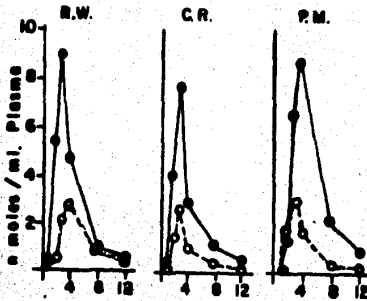


Fig. No. 4.- Niveles de radioactividad en plasma (o) y la actividad antibiótica (o), en 3 sujetos deshidratados oralmente con una dosis simple de 360 mg (^{14}C) lauril sulfato de propionil eritromicina ($47.1\mu\text{Ci/dosis}$) (5).

Los picos máximos de los niveles de radioactividad y actividad antibiótica, en el plasma, ocurren entre 3 y 4 horas después de la administración oral del lauril sulfato (^{14}C) propionil eritromicina (5).

Existe una gran discrepancia entre los equivalentes del lauril sulfato y de la eritromicina en los primeros períodos de tiempo, esto indica que no concuerda como un ion par; sin embargo no es posible excluir la posibilidad de que los dos compuestos pueden absorberse simultáneamente como un ion par (5).

La excreción urinaria y fecal de la radioactividad seguida después de la administración de PELS - ^{14}C , se muestran en la Tabla -- No. III.

En la orina se excretó del 51 al 59 % de la dosis administrada y en la excreción fecal, se encuentra un intervalo del 0.1 al 2.0% de la dosis administrada.

Tiempo hr.	% Excretado		
	F.H.	C.R.	R.W.
0 - 4	11.3	3.7	2.4
4 - 8	23.6	4.5	23.8
8 - 12	15.2	9.9	17.0
12 - 24	12.5	22.8	12.4
28 - 48	4.3	8.9	3.8
48 - 72	1.2	1.2	0.5
Total	68.6	51.0	59.9
Heces (Total en 72 horas)	0.1	1.3	2.2

Tabla No. III.- Excreción, urinaria y fecal, seguida de la administración de (1 - ^{14}C) lauril sulfato de propionil eritromicina en 3 sujetos sanos (5).

El metabolismo del lauril sulfato de eritromicina es similar entre el humano y la rata. En 3 pacientes, la radioactividad (arriba del 99.0%), fue cuantificada como el ácido 4- sulfato o como lauril sulfato de eritromicina inalterado, como puede observarse en la Tabla - No. IV.

Tiempo hr.	% de Radioactividad excretada					
	P.M.		C.R.		R.W.	
	BAS ^a	LS ^b	BAS	LS	BAS	LS
0 - 4	87	11.9	83	9.1	82	15.4
4 - 8	92	6.5	93	6.6	92	7.4
8 - 12	96	3.9	95	4.4	95	4.3
12 - 24	97	2.8	96	3.5	94	4.1
24 - 48	100	0	95	3.4	88	7.8
48 - 72	100	0	96	4.0	53	36.4
Total	94	5.5	94	4.8	93	6.2

a.- Acido butírico 4-sulfato

b.- Lauril sulfato.

Tabla No. IV.- Distribución de la radioactividad excretada en la orina después de una administración oral de (1- ^{14}C) - lauril sulfato de propionil eritromicina en 3 sujetos (5).

Después de haberse realizado la administración de una muestra de la dosis oral de ^{14}C a los sujetos de la serie G.A. y G.R. se procedió a la recolección de la excreción de ^{14}C en el aire. Para ello se utilizó un tubo de aspiración de ^{14}C que se conectó al sistema de ventilación de la habitación. Al momento de liberar las bombas, se midió, una vez más, la presión de CO_2 . Para verificar esta posibilidad, a 2 sujetos de las administraciones PELS y el $^{14}\text{CO}_2$ exhalado fue analizado por radioactividad. En intervalos específicos, los sujetos exhalaban a través de un tubo pasando el CO_2 a través de una solución de hiamina. El $^{14}\text{CO}_2$ se cuantificó multiplicando la cantidad específica por el promedio del $^{14}\text{CO}_2$ exhalado. Los resultados se muestran en la Fig. No. 5.

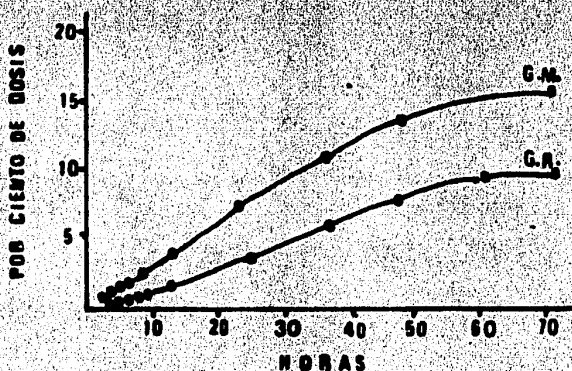


Fig. No. 5.- Análisis de la radioactividad del CO_2 exhalado, después de una administración oral de una dosis simple de -- 360 mg. de $(1-^{14}\text{C})$ lauril sulfato de propionil eritromicina $(47.1\mu\text{Ci})$ a dos sujetos (5).

En la figura se puede observar una excreción continua del $^{14}\text{CO}_2$ en cada uno de los sujetos, después de la administración de PELS- ^{14}C ; a las 72 horas la cantidad de la dosis oral administrada en el aire fue del 9 al 16% (5).

El metabolismo del lauril sulfato de eritromicina en el hombre y en la rata, aparentemente es independiente de la naturaleza de la forma de la sal de eritromicina administrada.

El paso inicial en el metabolismo oxidativo del lauril sulfato es probablemente vía β -oxidación, seguida por la oxidación de una forma ácida y la excreción, como ácido butírico β -sulfato (5).

El ion Ca^{2+} se une a la molécula de la penicilina, formando un complejo que es más estable que la penicilina libre. Este complejo es más estable que la penicilina libre y es más resistente a la degradación por las enzimas bacterianas. En la forma de sales, el calcio es el más comúnmente utilizado; en el hombre una dosis de 1 millón de unidades de la sal de calcio, reduce una de las salidas transformadas al sulfato resultante, el cual es oxidado a CO_2 .

II.6 ABSORCIÓN Y EXCRECIÓN

La eritromicina se absorbe en la parte alta del intestino delgado. La forma básica es degradada por la ácidos gástrica; el estearato de eritromicina es menos sensible a este efecto, pero no es tan estable como el estolato de eritromicina. Esta última forma es casi completamente absorbida del tracto gastrointestinal y se obtienen niveles en suero más altos que los registrados por la base o el estearato (6).

Cuando la eritromicina es administrada oral o parenteralmente, ésta se difunde rápidamente en todos los tejidos corporales y fluidos, con excepción del cerebro. El antibiótico atraviesa la barrera placentaria, sin embargo, la concentración encontrada es baja (6).

La eritromicina se concentra en el hígado, una porción considerable de la forma activa se excreta en bilis (6) y un 90% se excreta en orina (5).

II.7 EFECTOS COLATERALES

La eritromicina tiene un gran margen de seguridad en su uso clínico. Los efectos secundarios más comunes son gastrointestinales, los cuales consisten en náuseas, vómitos y la diarrea. Se ha reportado también la eritromicina puede causar alteraciones en el sistema auditivo, especialmente en los niños.

- III.- FACTORES QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD
- III.1.- DEFINICIONES
- III.2.- CRITERIOS PARA UNA PRUEBA DE BIODISPONIBILIDAD
- III.3.- CARACTERISTICAS DE BIODISPONIBILIDAD DE LOS DIFERENTES DERIVADOS DE LA ERITROMICINA.
- III.4.- BIODISPONIBILIDAD DE ERITROMICINA BASE
- III.5.- BIODISPONIBILIDAD DE ESTOLATO DE ERITROMICINA
- III.6.- BIODISPONIBILIDAD DE ESTEARATO DE ERITROMICINA
- III.7.- ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE :
 - III.7.1.- ERITROMICINA BASE Y ESTEARATO DE ERITROMICINA
 - III.7.2.- ERITROMICINA BASE Y ESTOLATO DE ERITROMICINA
 - III.7.3.- ESTOLATO DE ERITROMICINA Y ESTEARATO DE ERITROMICINA.
- III.8.- CORRELACION IN VITRO-IN VIVO

III.1.- DEFINICIONES

Actualmente se ha comprobado que no basta que un medicamento contenga determinada cantidad de principio activo para que ejerza su pretendida acción farmacológica (terapéutica), sino que se encuentre disponible en el organismo y se presente la respuesta farmacológica deseada. Después de un almacenamiento más o menos prolongado, un medicamento puede conservar inalterada la cantidad del principio activo inicial y sin embargo presentar una disminución en su actividad clínica.

A fin de poder ser claros en los conceptos empleados, en seguida se definirán algunos términos importantes (?).

- 1.- Medicamento : Es una determinada forma farmacéutica (tabletas, cápsulas, inyectables, etc.) que contienen uno o varios principios activos, el cual es utilizado para prevenir, aliviar o curar enfermedades.
- 2.- Equivalente farmacéutico : Formas farmacéuticas que contienen idénticas cantidades del mismo principio activo, por ejemplo: La misma sal o éster, en idéntica forma farmacéutica, pero que no contienen necesariamente el mismo ingrediente inactivo (excipiente) y que cumplen con los requisitos establecidos en las farmacopeas en cuanto a identidad, potencia, calidad y pureza y si es aplicable, uniformidad de contenido y tiempo de desintegración y/o disolución.
- 3.- Alternativas farmacéuticas: Son medicamentos que presentan la misma acción farmacológica pero no necesariamente la misma cantidad de principio activo o forma farmacéutica.
- 4.- Medicamentos bioequivalentes: Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que no difieren significativamente con respecto a su velocidad y cantidad absorbida, cuando son administrados a la misma dosis y bajo condiciones experimentales similares.

Algunos equivalentes farmacéuticos pueden ser equivalentes en la cantidad absorbida pero no en la velocidad de absorción y todavía pueden ser considerados bioequivalentes, porque las diferencias en la velocidad de absorción pueden ser consideradas clínicamente insignificantes para los medicamentos estudiados.

III.2.- CRITERIOS PARA UNA PRUEBA DE BIODISPONIBILIDAD

Los siguientes criterios deben ser considerados, cuando se lleve a cabo un estudio de biodisponibilidad de la eritromicina (8).

- 1.- El estudio debe utilizar productos de referencia para poder llevar a cabo las comparaciones necesarias (dichos productos provienen generalmente del laboratorio que introdujo la eritromicina, así como sus derivados al mercado).
- 2.- Para el estudio deben ser utilizados un mínimo de 20 sujetos.
- 3.- Dichos sujetos deben ser normales, diagnosticados bajo estudios clínicos adecuados, asegurando así, que tengan función renal, hepática y hematológica normal.
- 4.- Los sujetos deben tener una variación del peso corporal -- ideal del \pm 10% con un intervalo de edad de los 18 a 45 años.
- 5.- Las diferentes fases de la prueba deben separarse por un período de una semana.
- 6.- Los datos obtenidos, deberán reportarse en forma de perfiles de concentración de fármaco en suero, en función del tiempo, las áreas bajo la curva de las concentraciones Vs tiempo, -- etc. Los datos deben ser tabulados y estudiados para obtener un significado estadístico.
- 7.- En un estudio de bioequivalencia en regímenes de dosis múltiple, la dieta, deberá ser controlada cuidadosamente y el medicamento se administrará a intervalos específicos de tiempo. La FDA, sugiere un ayuno 8 horas antes y 2 horas después de administrada la primer dosis; la segunda dosis podrá ser dada 1 hora después del almuerzo; la tercer dosis deberá ser dada 6 horas después de la segunda dosis y la cuarta dosis podrá ser dada 6 horas después de la tercer dosis. Se sugieren los siguientes tiempos: A las 7:00 a.m. primer dosis; 9:00 a.m., desayuno; 12:00 horas, comida; 1.00 p.m., segunda dosis; 7:00 p.m., tercer dosis; 8:00 p.m., cena; 1.00 a.m., cuarta dosis; 6:00 a.m., desayuno, 7.00 a.m. quinta dosis.

- 8.- Las determinaciones de los niveles del fármaco en suero, deben ser suficientes para caracterizar completamente la curva nivel de suero-tiempo.
Los tiempos que se sugieren son: A las 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 14 y 16 horas después de la primer dosis.
- 9.- Las comparaciones entre los diferentes productos, deben llevarse a cabo bajo el mismo protocolo.
- 10.- En los estudios comparativos de biodisponibilidad entre el estolato de eritromicina, estearato de eritromicina o eritromicina base, debe determinarse la cantidad de eritromicina en la forma de base libre.

III.3.- CARACTERÍSTICAS DE BIODISPONIBILIDAD DE LOS DIFERENTES DERIVADOS DE LA ERITROMICINA.

La diferencia de biodisponibilidad entre los diferentes productos de eritromicina es un factor importante a considerar en la elección de un producto de eritromicina, pero las características de la incidencia de los efectos secundarios es el más importante, así como los niveles de eritromicina obtenidos en suero. A continuación se describirán brevemente algunas de las características biofarmacéuticas de la eritromicina base y sus derivados para poder llevar a cabo una elección adecuada (9).

III.3.1.- Eritromicina base: La eritromicina base, es susceptible a la inactivación por ácidos al ser expuesta a las secreciones gástricas y de esto resulta un decremento en su absorción, por lo cual se han utilizado agentes protectores (películas entéricas); pero la naturaleza de dichos agentes pueden afectar la velocidad de disolución y con ello reducir su biodisponibilidad, es decir afectar el tiempo de absorción y la cantidad absorbida.

III.3.2.- Estearato de eritromicina: El estearato de eritromicina como la eritromicina base es sensible a los ácidos. Si el principio activo se mantiene por períodos largos de tiempo en presencia de comida, el recubrimiento aplicado a la mayoría de las tabletas de estearato de eritromicina es afectado y destruido antes de su absorción en el duodeno.

III.3.3.- Estolato de eritromicina: El estolato de eritromicina a diferencia de la base o el estearato es más estable en medio ácido y aparentemente la mayor parte se absorbe como el propionil ester presentando niveles en suero de 3 a 4 veces más altos que después de la administración de la base o del estearato; la absorción del estolato no se ve afectada por la presencia de alimento.

III.3.4.- Etilsuccinato de eritromicina: El etilsuccinato de eritromicina, se utiliza mucho en preparaciones pediátricas en forma de suspensión, debido a que es relativamente insípido y tiene pocos efectos secundarios, se ha reportado que el etilsuccinato de eritromicina es muy estable a el jugo gástrico. La estructura cristalina del etilsuccinato de eritromicina, puede variar dependiendo del método de preparación y esto puede influir en el área superficial -- afectando así su biodisponibilidad.

El etilsuccinato de eritromicina se absorbe directamente dentro del torrente sanguíneo como el éster - etilsuccinato. Como todos los ésteres de la eritromicina, éste es biológicamente inactivo y debe ser hidrolizado a la base para ser efectivo.

Sin embargo los niveles en suero de etilsuccinato de eritromicina son menores a los que presenta el acetato de eritromicina (9).

III.4.- BIODISPONIBILIDAD DE ERITROMICINA BASE

Dado que la eritromicina base es un antibiótico susceptible a la inactivación en medio ácido, se han desarrollado formulaciones a base de agentes protectores, los cuales le proporcionan una capa entérica, evitando así los problemas de degradación de la eritromicina en el jugo gástrico. Un ejemplo de esto es un desarrollo de microesferas (en cápsulas) y tabletas con capa entérica.

Para evaluar las características de absorción de la eritromicina en una formulación con capa entérica, se comparó la absorción de estearato de eritromicina en cápsulas con la de una preparación de microesferas de eritromicina base con capa entérica, en cápsulas equivalentes a 250 mg de eritromicina base.

Se utilizaron 16 voluntarios, con una edad promedio de 18 a 24 años; los sujetos dejaron de tomar medicamentos 14 horas antes y permanecieron en ayunas desde 8 horas antes de iniciar el estudio. -- Después de la administración de la primera dosis, se controló el volumen total de orina, así como 5 ml de sangre, las cuales fueron utilizadas como muestras de control de cada sujeto.

Los sujetos se dividieron en grupos de estudio en función de sexo, los cuales fueron asignados al azar a los 1, 2, 3, 4 y 5 días después de la ingestión de la dosis. Los sujetos tomaron el medicamento control y luego después de haberse administrado la primera dosis y el tiempo ingerido fue controlado a 100 ml/hora. Se administraron sucesivamente 4 dosis más a intervalos de cada 6 horas.

Los bioensayos para la eritromicina fueron hechos por el método microbiológico de cilindro placa, utilizando *Staphylococcus aureus* ATCC 29212 como microorganismos de prueba. Los perfiles de la concentración de eritromicina suero-tiempo, después de la 1a. y 5a. administración de las preparaciones de estearato y base se muestran en la Figura No. 6.

En cada sujeto y a cada intervalo de tiempo, las concentraciones en suero de la eritromicina base, fueron más altas que las del estearato de eritromicina.

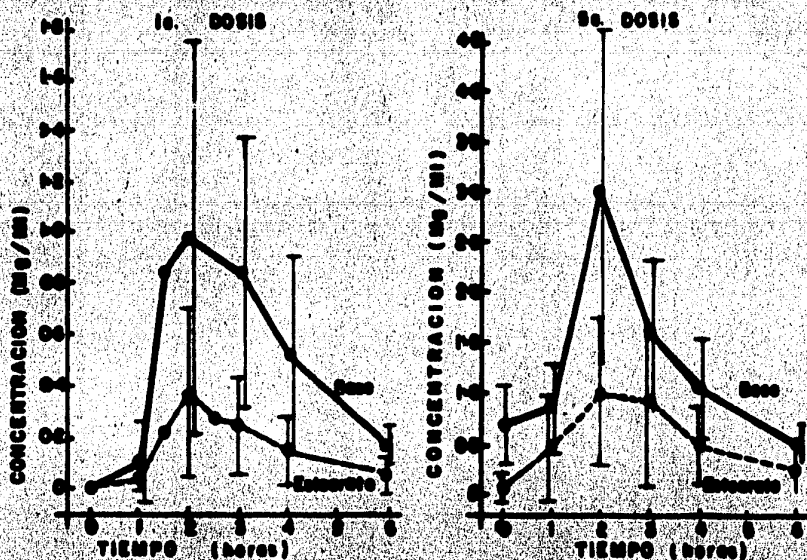


Fig. No. 6.- Comparación de los niveles en suero de estearato de eritromicina (O) y eritromicina base (O). La figura de la izquierda nos muestra la comparación de la 1a. dosis y la figura de la derecha nos muestra la comparación de la 5a. dosis (10).

Como se puede observar en la Tabla No. 7, la comparación del área bajo la curva (ABC), indica sustancialmente la mayor biodisponibilidad de la base después de la 1a. y 5a. dosis.

Dosis	Base		Estearato	
	1a. dosis	5a. dosis	1a. dosis	5a. dosis
C_{max} (mg/ml)	1.78 ± 0.73	2.59 ± 0.76	0.41 ± 0.34	1.36 ± 0.87
t_{max} (hr)	2.7 ± 1.3	2.1 ± 0.3	2.1 ± 0.6	2.1 ± 0.6
ABC (mg-hr/ml)	2.9 ± 1.8	7.9 ± 2.2	1.0 ± 0.3	4.1 ± 2.6

Tabla 7.- Comparación de los datos de concentración en suero de estearato de eritromicina y eritromicina base (10).

En la Tabla No. VI, se puede observar que el área bajo la curva indica sustancialmente una mayor biodisponibilidad en la preparación de la base después de la primer dosis.

Tabla VI.- Comparación de C_{max} y ABC de las preparaciones de eritromicina, en la 1a. y 5a. dosis (10).

C_{max}	$\frac{5a. dosis. base}{1a. dosis. base} = 2.5 \pm 1.3$	$\frac{5a. dosis. estearato}{1a. dosis. estearato} = 4.9 \pm 3.0$
	$\frac{5a. dosis. base}{1a. dosis. estearato} = 4.2 \pm 5.6$	$\frac{1a. dosis. base}{1a. dosis. estearato} = 3.8 \pm 9.5$
ABC	$\frac{5a. dosis. base}{1a. dosis. base} = 2.8 \pm 1.4$	$\frac{5a. dosis. estearato}{1a. dosis. estearato} = 6.8 \pm 5.4$
	$\frac{5a. dosis. base}{1a. dosis. estearato} = 5.9 \pm 10.8$	$\frac{1a. dosis. base}{1a. dosis. estearato} = 3.5 \pm 4.4$

Una explicación a las concentraciones obtenidas en la 5a. dosis, puede ser que el grado de saturación del hígado u otro sistema metabolizante ocurra en dosis repetidas de la eritromicina por sí misma o por sus metabolitos (10).

III.5.- BIODISPONIBILIDAD DE ESTOLATO DE ERITROMICINA

El estolato de eritromicina a diferencia de la eritromicina base o del estearato, es más estable a los ácidos, aparentemente la mayor parte se absorbe, como el propionil ester y presenta niveles en suero de 3 a 4 veces mayores que después de la administración de la base o el estearato. No parece afectarse la absorción del estolato de eritromicina por la presencia de la comida (11). Para confirmar lo anteriormente mencionado, se han realizado estudios para determinar el efecto de la comida en la absorción del estolato de eritromicina (12).

Uno de ellos consistió en la administración de una nueva preparación de estolato de eritromicina en forma de suspensión, la cual contenía 125 mg. equivalentes a eritromicina base por cada 5 ml. En dicho estudio participaron tres grupos de personas:

- Grupo 1.- 8 personas jóvenes, con un peso promedio de 88 Kg., a las cuales se les administró una dosis de 500 mg., equivalentes a eritromicina base.
- Grupo 2.- 6 niños con una edad de 8 a 9 años, dándoles dosis únicas de 10 mg/Kg. de peso corporal.
- Grupo 3.- 6 niños de una edad de 2 a 3 años, administrándoles la misma dosis que al grupo 2.

La 1ra. dosis fue administrada en ayunas y otra inmediatamente después del desayuno.

En los adultos, las muestras de sangre tomaron a las 1, 3 y 8 horas después de cada dosis e inmediatamente antes de la 2a. dosis. La dosis fue administrada con el estómago vacío, el desayuno en los adultos, las muestras de sangre tomaron a las 1, 3 y 8 horas después de cada dosis e inmediatamente antes de la 2a. dosis. La dosis fue administrada con el estómago vacío, el desayuno en los adultos fue dado 2 horas después de administradas las dosis; en los niños, el desayuno fue dado hasta la 3a. hora de que la muestra de sangre se tomó.

Todos los sueros fueron analizados simultáneamente por el método microbiológico, utilizando como microorganismo de prueba *Streptococo* 98 y *Stafilococo* 209 (12).

III.5.- BIODISPONIBILIDAD DE ESTOLATO DE ERITROMICINA

El estolato de eritromicina a diferencia de la eritromicina base o del estearato, es más estable a los ácidos, aparentemente la mayor parte se absorbe, como el propionil ester y presenta niveles en suero de 3 a 4 veces mayores que después de la administración de la base o el estearato. No parece afectarse la absorción del estolato de eritromicina por la presencia de la comida (11). Para confirmar lo anteriormente mencionado, se han realizado estudios para determinar el efecto de la comida en la absorción del estolato de eritromicina (12).

Uno de ellos consistió en la administración de una nueva -- preparación de estolato de eritromicina en forma de suspensión, la cual contenía 125 mg. equivalentes a eritromicina base por cada -- 5 ml. En dicho estudio participaron tres grupos de personas :

Grupo 1.- 8 personas jóvenes, con un peso promedio de 88 Kg., a -- los cuales se les administró una dosis de 500 mg., equivalentes a eritromicina base.

Grupo 2.- 6 niños con una edad de 8 a 9 años, dándoseles dosis únicas de 10 mg/Kg. de peso corporal.

Grupo 3.- 6 niños de una edad de 2 a 3 años, administrándoles la -- misma dosis que al grupo 2.

La 1ra. dosis fue administrada en ayunas y otra inmediata -- mente después del desayuno.

En los adultos, las muestras de sangre tomaron a las 1, 3 y 8 horas después de cada dosis e inmediatamente antes de la 2a. dosis. La dosis fue administrada con el estómago vacío, el desayuno en los adultos, las muestras de sangre tomaron a las 1, 3 y 8 horas después de cada dosis e inmediatamente antes de la 2a. dosis. La -- dosis fue administrada con el estómago vacío, el desayuno en los -- adultos fué dado 2 horas después de administradas las dosis; en los niños, el desayuno fué dado hasta la 3a. hora de que la muestra de -- sangre se tomó.

Todos los sueros fueron analizados simultáneamente por el -- método microbiológico, utilizando como microorganismo de prueba -- Streptococo 98 y Stafilococo 209 (12).

La actividad de cada suero fue expresado como la dilución máxima a la cual el organismo de prueba es inhibido. La actividad total para la dosis dada fue estimada en cada período de estudio por el cálculo del área bajo la curva de nivel de suero y expresado como dilución hora. Los resultados de todos los ensayos se resumen gráficamente en la Figura No. 7.

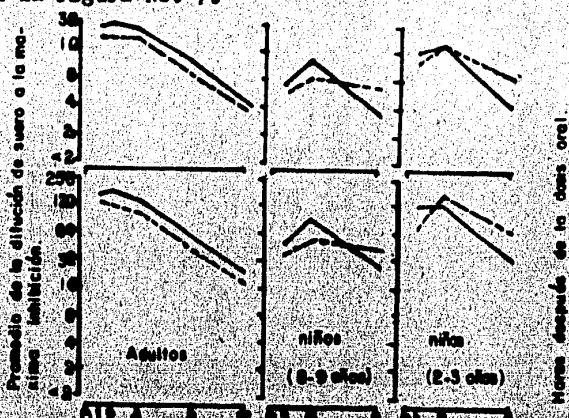


Fig. No. 7.- Actividad antibacteriana en suero de los 3 grupos de personas después de haber ingerido la misma dosis de lauril sulfato de eritromicina en ayunas e inmediatamente después del desayuno (12).

El promedio de los valores en los adultos, de los niveles de actividad a diferentes tiempos, los picos máximos de los niveles y -- la actividad total en suero se muestran en la Tabla No. VII.

Organismo de prueba	Solución de comida	HORAS DESPUES DE LA DOSIS						Niveles de pico \pm SD	Actividad total.
		0	1	2	4	8	12		
Strep. 28	Ayunas	0	7.0	6.9	6.7	5.3	4.3	7.1 ± 0.7	67 ± 8.3
	Después	0	7.3	7.4	7.1	5.9	4.6	7.3 ± 0.3	73 ± 3.3
Staph. 307	Ayunas	0	4.4	4.4	4.4	3.1	1.9	4.6 ± 0.6	40 ± 8.3
	Después	0	4.8	4.9	4.7	3.4	2.2	4.9 ± 0.3	45 ± 3.3

Tabla No. VII.- Comparación de la actividad antibacteriana en suero, en 6 hombres normales, después de una dosis de 500 mg (equivalentes a la base) de una suspensión de estolato de eritromicina dada en ayunas e inmediatamente después del desayuno (12).

Y para los niños, en la Tabla No. VIII.

Spec.	Organismo de prueba	Relación desayuno	HORAS DESPUES DE LA DOSIS				Niveles de pico	Actividad total \pm SD.
			0	1	3	8		
I	Strep. 98	Antes	0	6.3 \pm 1.7	7.4 \pm 2.0	6.2 \pm 1.3	7.3 \pm 1.8	51 \pm 11.8
		Después	-	7.0 \pm 2.0	7.1 \pm 1.1	5.2 \pm 0.8	7.4 \pm 1.0	48 \pm 7.1
	Staph. 209P	Antes	0	3.7 \pm 2.1	4.3 \pm 1.8	3.3 \pm 1.6	4.7 \pm 1.5	29 \pm 12.2
		Después	-	4.1 \pm 2.0	4.3 \pm 1.2	2.2 \pm 1.0	4.6 \pm 1.0	27 \pm 6.4
II	Strep. 98	Antes	0	3.3 \pm 1.3	3.8 \pm 2.0	3.4 \pm 1.2	6.6 \pm 1.3	42 \pm 10.4
		Después	-	3.6 \pm 1.4	6.3 \pm 0.8	4.8 \pm 1.4	6.6 \pm 0.8	43 \pm 5.6
	Staph. 209P	Antes	0	2.3 \pm 1.6	3.1 \pm 1.8	2.8 \pm 1.3	3.9 \pm 1.1	21 \pm 9.8
		Después	-	2.8 \pm 2.4	3.7 \pm 0.9	1.8 \pm 1.3	3.9 \pm 1.1	22 \pm 3.3

Tabla No. VIII.- Comparación de la actividad antibacteriana en suero de los dos grupos de niños después de una dosis oral simple de 10 mg/Kg de peso (equivalentes a la base), de una suspensión de estolato de eritromicina dada en ayunas e inmediatamente después del desayuno (12).

En los adultos, todos los valores promedio obtenidos después del desayuno fueron ligeramente más altos que los obtenidos en ayunas, pero ninguna de estas diferencias fué significativa.

En los niños más grandes (8-9 años), las dosis dadas después de la comida, produjeron un promedio de niveles de actividad más altos que en la 1a. y 3a. hora y niveles más bajos a la 8a. hora, comparadas con los resultados de las dosis administradas en ayunas. En los niños más pequeños (2-3 años), sucedió lo mismo excepto a la 3a. hora, el nivel fue esencialmente el mismo, sin embargo, ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa, además el promedio de los picos de niveles y la actividad total obtenida en ambos grupos de niños fueron esencialmente los mismos para las dosis administradas antes y después del desayuno.

En conclusión para cada uno de los grupos, la actividad antibacteriana obtenida en dosis única no es significativamente diferente al ser administrada inmediatamente antes o inmediatamente después del desayuno.

III.6.- BIODISPONIBILIDAD DE ESTEARATO DE ERITROMICINA.

Desde la introducción de la eritromicina en 1952, se observaba que el estearato de eritromicina es irregularmente absorbido en el tracto gastrointestinal, esto precipió el desarrollo de un gran número de formulaciones para optimizar su estabilidad y absorción.

Uno de estos estudios sugiere que el estearato de eritromicina en forma de tabletas con capa entérica podía ser absorbida más rápidamente que la eritromicina base en tabletas con capa entérica. Sin embargo la eficiencia de la absorción total del antibiótico en sus dos formas fué similar (13).

Los reportes de la influencia de la dieta sobre la absorción del estearato de eritromicina son contradictorias: La absorción en forma de suspensión, parece no estar influenciada por la comida, pero la absorción a partir de tabletas con capa entérica, se reduce por efecto de la comida (13).

En vista de que la ingestión del principio activo se lleva a cabo con diferentes clases de comida, a diferentes intervalos de tiempo y con diferentes volúmenes de fluido, se llevó a cabo un estudio que examina la biodisponibilidad del estearato de eritromicina, en voluntarios humanos sanos, controlando cuidadosamente los siguientes factores (13): Todos los sujetos ayunaron una noche anterior al tratamiento y se les permitió comer 4 horas después de la dosificación. En la mañana del tratamiento cada sujeto tomó 250 ml de agua, los medicamentos fueron administrados a las 8:00 a.m. y las muestras de sangre (aproximadamente de 5 ml), fueron tomadas antes y a las 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, y 12 horas después de la dosificación. Los tratamientos fueron los siguientes:

Tratamiento 1.- 2 tabletas de 250 mg de estearato de eritromicina con 250 ml de agua, seguido inmediatamente de una comida con alto contenido de carbohidratos.

Tratamiento 2.- 2 tabletas de 250 mg de estearato de eritromicina con 250 ml de agua, seguida inmediatamente de una comida con alto contenido de grasas.

Tratamiento 3.- 2 tabletas de 250 mg de estearato de eritromicina con 250 ml de agua, seguida inmediatamente de una comida con alto contenido de proteínas.

Tratamiento 4.- 2 tabletas de 250 mg de estearato de eritromicina con 20 ml de agua en estado de ayunas.

Tratamiento 5.- 2 tabletas de 250 mg de estearato de eritromicina con 250 ml de agua en estado de ayunas.

Las tabletas fueron tragadas enteras, todos los diferentes tratamientos fueron practicados en los sujetos al mismo tiempo alternando los con una semana de descanso.

Los niveles de eritromicina en suero se determinaron utilizando el método microbiológico por difusión en placa con Sarcina lutea - - (ATCC 341) como microorganismo de prueba. Los niveles de eritromicina, el análisis estadístico y la representación de estos, se dan en la Fig. No. 8 y en la Tabla No. IX.

Tabla No. IX.- Promedio de las concentraciones de eritromicina en suero para todos los tratamientos. 13

Tratamiento	Niveles de eritromicina en suero (mg/ml)							
	0 hrs	0,5	1 hr.	2hr	4 hr	6 hr	8 hrs	12 hrs
1 Control grasas	0	0.01±0.02	0.17±0.41	1.16±1.40	0.39±0.47	0.29±0.21	0.13±0.04	0.04±0.03
2 Grasas	0	0.11±0.17	0.41±0.24	1.43±0.85	0.66±0.23	0.24±0.10	0.11±0.05	0.03±0.02
3 Proteínas	0	0.05±0.06	0.36±0.49	1.03±0.89	0.49±0.18	0.19±0.09	0.10±0.05	0.03±0.02
4 Ayuno 20 ml.	0	0.05±0.10	0.59±0.42	1.43±0.55	1.30±0.49	0.60±0.27	0.40±0.18	0.14±0.08
5 Ayuno 250 ml	0	0.36±0.43	1.33±1.08	2.65±1.14	1.73±0.31	0.83±0.27	0.41±0.16	0.13±0.09

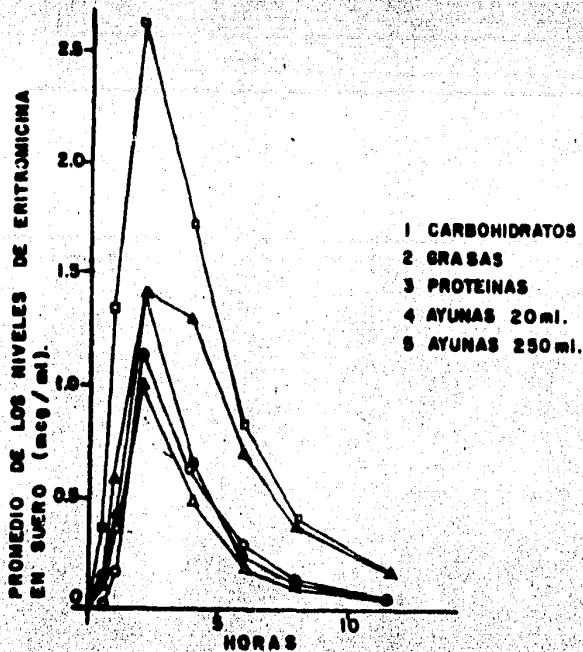


Fig. No. 8.- Niveles de eritromicina en suero con los diferentes tipos de comida. 13.

Como se puede observar, los niveles circulantes de eritromicina se disminuyen significativamente por el tratamiento de las comidas; los picos de niveles de eritromicina ocurren aproximadamente al mismo tiempo para todos los tratamientos. Las concentraciones del antibiótico se reducen generalmente a la mitad con respecto al estado de ayunas con 250 ml de agua, además, los niveles de eritromicina se disminuyeron cuando el volumen de agua se cambió de 250 ml a 20 ml en el mismo estado.

Los niveles de eritromicina en suero tienden a ser más consistentes y elevados entre los sujetos del tratamiento 5 (ayuno y 250 ml de agua) que para los otros tratamientos.

La comida con alto contenido en grasas producen niveles de eritromicina algo más altos que con los otros tipos de comida a las 2 y 4 horas.

Los resultados muestran que la reducción del volumen ingerido, puede reducir los niveles plasmáticos de eritromicina significativamente; este resultado probablemente este relacionado con la baja solubilidad del estearato de eritromicina en agua; por la reducción de fluidos puede especularse una inhibición considerable en la disolución del estearato y por lo tanto su biodisponibilidad. Sin embargo la solubilidad no es el único factor contribuyente, ya que el principio activo en solución puede ser degradado químicamente y su absorción puede ser similarmente reducida. De lo anterior se recomienda que el estearato de eritromicina deba ser administrado con el estómago vacío y acompañado de un adecuado volumen de agua (250 ml).

III.7.- ESTUDIOS COMPARATIVOS DE BIODISPONIBILIDAD ENTRE:

III.7.1.- ERITROMICINA BASE Y ESTEARATO DE ERITROMICINA.

Influencia de la dieta en la biodisponibilidad de formulaciones de estearato de eritromicina y eritromicina base.

Recientemente se ha demostrado que existe una absorción consistente cuando se administra la eritromicina base 1 hora antes de la comida así como cuando se administra el estearato de eritromicina inmediatamente antes de la comida (14).

En este estudio, los tratamientos efectuados, se realizaron de la siguiente manera:

Tratamiento 1.- Administración de 2 tabletas de 250 mg cada una de estearato de eritromicina antes del desayuno (EB).

Tratamiento 2.- Administración de 2 tabletas, de 250 mg cada una, de estearato de eritromicina, después del desayuno (EA).

Tratamiento 3.- Administración de 500 mg de eritromicina base (cápsulas con microesferas con capa entérica) antes del desayuno (eB).

Tratamiento 4.- Administración de 500 mg de eritromicina base (cápsulas con microesferas con capa entérica) después del desayuno (eA).

El medicamento fué administrado inmediatamente antes y después de un desayuno estándar. Las muestras de sangre se tomaron inmediatamente antes de la ingestión del medicamento y subsecuentemente a las 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, y 8 horas; para la determinación de los niveles de eritromicina en plasma.

El método empleado para determinar la concentración de eritromicina en plasma fué el método microbiológico, usando, como microorganismo de prueba Sarcina lutea ATTC 9341. Las concentraciones obtenidas de eritromicina en plasma para los tratamientos 1 y 2, se muestran en la Figura No. 9 y para los tratamientos 3 y 4, en la Figura No. 10.

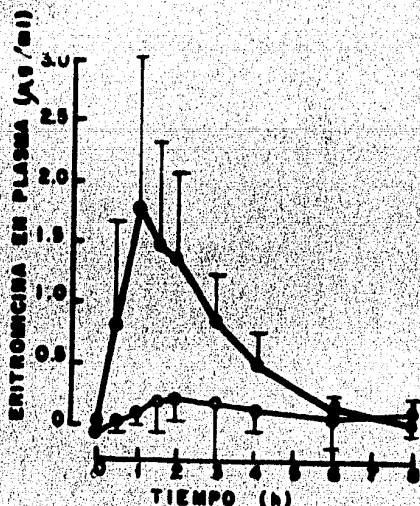


Fig. No. 9.- Concentración de eritromicina en plasma después de la administración de 500 mg de estearato de eritromicina tomada inmediatamente antes (●) y -- después (○) de la comida (14).

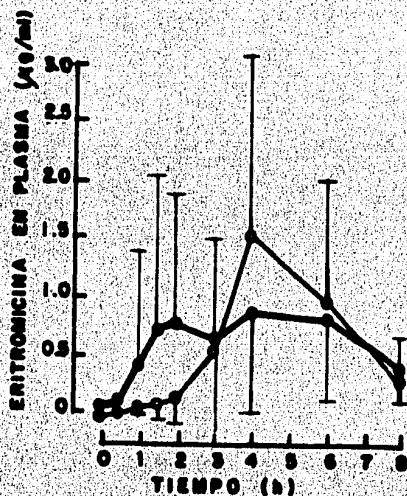


Fig. No. 10.- Concentración de eritromicina en plasma después de la administración de 500 mg de eritromicina base tomada inmediatamente antes (●) y -- después (○) de la comida (14).

En la tabla No. X, se muestran: El área bajo la curva (ABC) de la concentración del principio activo - tiempo, la concentración máxima en plasma y los tiempos para alcanzar la concentración máxima - (t máx). de todos los individuos que participaron en el estudio.

Sujetos	Plasma ABC ($\mu\text{l}^{-1}\text{h}$)				Cmax ()				tmax (h)			
	EB	EA	eB	eA	EB	EA	eB	eA	EB	EA	eB	eA
1	4.62	0.35	7.23	10.51	1.96	0.09	1.83	4.56	2.0	2.0	4.0	6.0
2	8.00	0.74	5.83	6.91	2.88	0.18	1.49	2.84	1.0	3.0	4.0	3.0
3	3.92	1.40	7.31	2.62	0.99	0.44	3.10	1.02	3.0	4.0	6.0	6.0
4	4.49	0.49	1.35	3.06	1.89	0.37	0.64	1.13	1.0	2.0	6.0	4.0
5	0.48	0.30	6.22	3.66	0.06	0.14	2.34	1.22	3.0	1.0	4.0	4.0
6	6.49	0.75	7.09	5.24	3.33	0.42	2.34	1.92	1.0	2.0	3.0	3.0
7	10.02	1.11	10.31	11.66	4.68	0.62	4.38	6.35	1.0	1.5	1.5	4.0
8	2.46	0.26	2.90	5.01	1.31	0.08	1.02	1.48	1.0	3.0	1.5	4.0
9	2.94	1.28	2.11	0.79	1.54	0.51	1.03	0.33	1.5	1.5	6.0	6.0
10	6.65	0.01	6.97	3.29	2.77	0.00	1.94	1.11	0.5	4.0	3.0	4.0
11	7.29	1.33	9.17	6.20	2.53	0.49	3.23	2.05	1.0	1.5	2.0	4.0
12	3.55	0.32	4.77	6.28	1.85	0.17	2.23	2.00	1.0	2.0	4.0	4.0
13	5.23	0.47	0.72	0.14	1.87	0.17	0.30	0.14	1.0	1.5	6.0	3.0
14	4.89	0.25	1.59	7.65	2.13	0.20	1.10	2.47	1.0	1.5	8.0	4.0
15	3.02	0.97	2.85	4.06	1.19	0.34	1.14	1.92	1.0	3.0	6.0	4.0
16	6.07	6.73	2.49	2.58	2.45	1.69	0.69	0.70	1.5	3.0	6.0	6.0
	4.99	1.04	4.93	4.98	2.09	0.37	1.84	1.91	1.34	2.28	4.44	4.31
	2.41	1.57	2.98	3.17	1.06	0.40	1.15	1.57	0.27	0.93	1.92	1.08

EB: 500 mg. de estearato de eritromicina antes del desayuno.
EA: 500 mg. de estearato de eritromicina después del desayuno.
eB: 500 mg. de eritromicina base antes del desayuno.
eA: 500 mg. de eritromicina base después del desayuno.

Tabla No. X.- Areas bajo la curva de la concentración en plasma de eritromicina (ABC), concentración máxima (Cmáx) y tiempos a los cuales esto ocurre (14).

Las concentraciones de eritromicina en el tratamiento EB, fueron significativamente mayores que: Con el tratamiento EA para la 4a. hr; con el tratamiento eB en la 2a. hr. y eA también en la 2a. hr. Mier - tras que el tratamiento EB fue significativamente menor que el tratamiento eB a la 6a. y 8a. hrs y con el tratamiento eA en la 4a. y 8a. hrs. La única diferencia entre los tratamientos eB y eA fueron a la 2a. hr. siendo la concentración de eB mayor. Los niveles de eritromicina con el tratamiento EA de la 4a. a la 8a. hr., fueron significativamente menores que con los tratamientos eB y eA. Además, el nivel de EA a la 1a. hr., fue significativamente mayor que el tratamiento eA.

No hay diferencias significantes entre ABC y C_{máx}, para los tratamientos EB, eA y eB, pero fueron significativamente mayores que para el tratamiento EA. Los valores de t máx, fueron mayores para los tratamientos eB y eA que para los tratamientos EB y EA; siendo el t máx, para EA más grandes que para EB (14).

Las preparaciones EB y eB, que fueron ingeridas inmediatamente antes del desayuno, demostraron una biodisponibilidad equivalente.

La administración del estearato de eritromicina con un volumen grande de agua en un estómago en ayunas, puede transportar más rápidamente dentro del intestino al estearato de eritromicina, además un gran volumen de agua puede mejorar la disolución de la eritromicina.

La biodisponibilidad del estearato de eritromicina se reduce marcadamente cuando se toma inmediatamente después de la comida (14).

La formulación de la eritromicina base con capa entérica, protege a ésta contra la degradación ácida; sin embargo la comida no parece afectar su biodisponibilidad.

En resumen no hay una gran diferencia entre la biodisponibilidad del estearato de eritromicina y eritromicina base. Esto fué confirmado por un estudio posterior (15), a nivel clínico, donde se llevó a cabo una comparación de la concentración de eritromicina en suero, después de la administración oral del estearato de eritromicina y la eritromicina base durante una terapia. Los pacientes de este estudio recibieron una terapia antimicrobiana con eritromicina: 11 tenían neumonía, 4 tosilitis, 3 bronquitis y 3 infecciones cutáneas. Las muestras de sangre fueron tomadas antes de la dosificación y a las 2, 4 y 6 hrs. después de ésta. Las concentraciones de eritromicina en suero fueron determinadas por el método microbiológico.

Las concentraciones de eritromicina en suero, se presentan en la Figura No. 11.

Como se puede observar, los resultados demuestran, que realmente no hay una gran diferencia entre la biodisponibilidad del estearato de eritromicina y la eritromicina base.

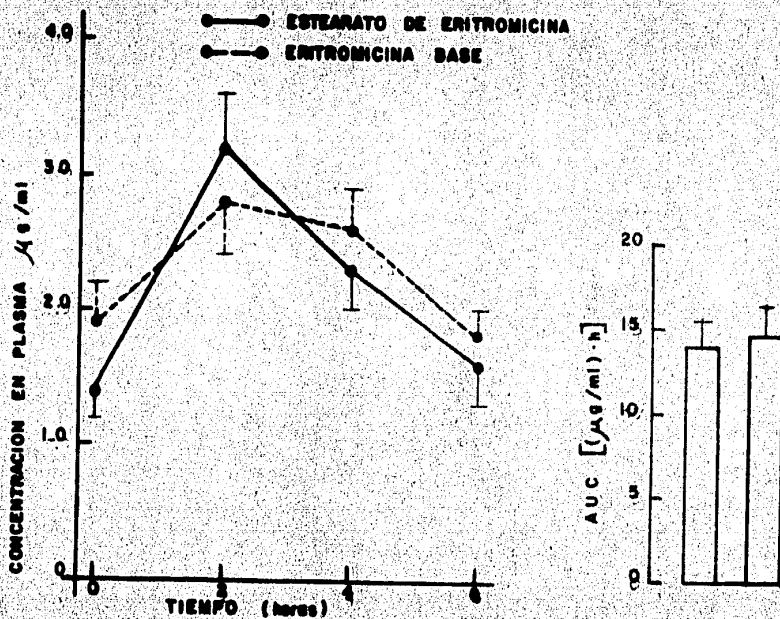


Fig. No. 11.- Concentraciones de eritromicina en suero durante el tratamiento con estearato de eritromicina base -- (15).

III.7.2.- ERITROMICINA BASE Y ESTOLATO DE ERITROMICINA

Por su estabilidad en ácidos, el estolato de eritromicina tiene una ventaja sobre la eritromicina base y el estearato de eritromicina.

Se estudiaron las concentraciones de eritromicina base en plasma, después de la administración oral de cápsulas de estolato de eritromicina y tabletas de eritromicina base con capa entérica, utilizando el método fluorométrico (16), que discrimina la concentración en plasma entre el propionato de eritromicina (que es la forma en que se absorbe el estolato de eritromicina) y la eritromicina base.

Se seleccionaron 16 voluntarios : 6 mujeres de una edad promedio de 23.5 años y 10 hombres con una edad promedio de 20.7 años. -- A los sujetos, se les dieron tabletas de 250 mg de eritromicina base con capa entérica y cápsulas de 250 mg de estolato de eritromicina, con 2 horas de ayuno antes y después de la administración del medicamento para un total de 12 dosis consecutivas, tomando con cada dosis 6 onzas de agua. El horario de medicación y comidas fué el siguiente:

Horas	Administración
2.5 hrs. (antes)	Desayuno
0, "	Dosis No. 1
3.5 "	Lunch
6.0 "	Dosis No. 2
8.5 "	Comida
12 "	Dosis No. 3
15.5 "	Bocadillo
18 "	Dosis No. 4
21.5 "	Desayuno
24 "	Dosis No. 5

Este patrón se repitió hasta la administración de la dosis -- No. 12 hasta las 66 hrs. Las muestras de sangre fueron tomadas a cada sujeto a intervalos de 1.5 hrs. durante las primeras 12 hrs. del primer día; cada 1.5 hrs. en el tercer día y cada 4 hrs. en adelante hasta la 84ava hr.

La eritromicina en plasma fue analizada por el método fluorométrico (16).

Los niveles de eritromicina base y propionato de eritromicina en plasma fueron medidos separadamente en cada muestra de todos los sujetos que recibieron estolato de eritromicina. El total de eritromicina en plasma se definió como la suma de los niveles de base y propionato (17).

Los niveles de eritromicina total, después de la administración de cápsulas de estolato de eritromicina fue por lo menos tres veces más alto que los de las dosis de tabletas de eritromicina base. El promedio de eritromicina en plasma y concentración total de eritromicina obtenida en ambos tratamientos, se presentan en la Fig. No. 12.

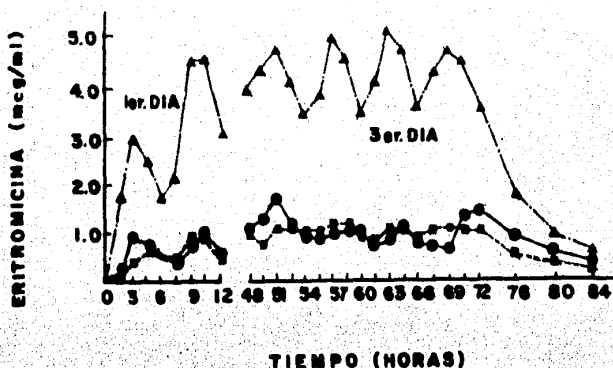


Fig. No. 12 Promedio de la concentración de eritromicina en plasma (mcg/ml), en 16 sujetos. (●) tabletas de eritromicina base con caps entérica; (■) cápsulas de estolato de eritromicina; (▲) cápsulas de estolato de eritromicina, como eritromicina total (17)

Como se puede observar en la Fig. No. 11, hay una pequeña diferencia en la concentración y el área bajo la curva de concentración-plasma-tiempo. Dichos resultados concuerdan con estudios preliminares en los cuales se utiliza el método microbiológico (18). También se puede observar una mínima diferencia en la cantidad de eritromicina bioactiva en plasma, después de la ingestión de eritromicina base en tabletas o cápsulas de estolato de eritromicina (17).

Los resultados de este estudio, muestran que esencialmente no hay diferencia entre los niveles circulantes de eritromicina base bioactiva después de la administración de tabletas de eritromicina base con capa entética o cápsulas de estolato de eritromicina. Aparentemente el 75% de estolato de eritromicina es hidrolizada a eritromicina base bioactiva durante el ensayo microbiológico por sí mismo, -- además, el porcentaje total de la hidrólisis del estolato de eritromicina a eritromicina base es relativamente constante de dosis a dosis.

III.7.3.- ESTOLATO DE ERITROMICINA Y ESTEARATO DE ERITROMICINA.

El estolato de eritromicina ha demostrado ser absorbido más regularmente y presentar niveles en suero más altos y prolongados que los proporcionados por el estearato de eritromicina. Dado que éste último también es ampliamente utilizado, se han realizado estudios comparativos entre estos dos compuestos. Dichos estudios abarcan:

III.7.3.1.- Biodisponibilidad.

III.7.3.2.- Efecto de la comida en su absorción.

III.7.3.1.- Biodisponibilidad: Una comparación de la actividad anti-estreptococal en suero, fue realizada en 10 voluntarios sanos, después de la ingestión de una cápsula de estolato de eritromicina de 250 mg y una tableta de estearato de eritromicina de 250 mg (19).

El antibiótico fue ingerido después de una noche en ayunas; las muestras de sangre fueron tomadas a las 0.5, 1, 2, 4, 6, y 8 horas -- después de la administración del antibiótico. La fig. No. 13, muestra la actividad promedio en suero obtenida en los 10 sujetos después de la ingestión de las dos preparaciones de eritromicina.

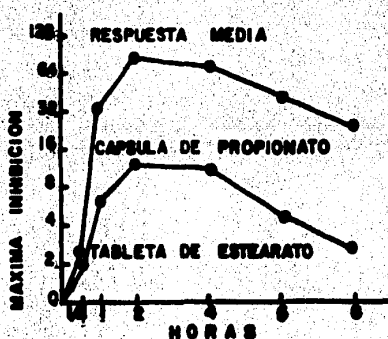


Fig. No. 13 Promedio de la actividad en suero, en 10 voluntarios, después de la ingestión de cápsulas de - 250 mg de propionato de eritromicina y tabletas de -- 250 mg de estearato de eritromicina (19)

Los resultados son expresados como el número máximo de dilución de suero, dando inhibición o crecimiento del organismo de -- prueba.

Como se puede observar, el estolato de eritromicina produce niveles en suero más altos que el estearato en todos los intervalos de tiempo medidos, además la inclinación de la curva en dicha figura, indica que la actividad del estolato de eritromicina es más sostenida que la del estearato de eritromicina.

El promedio de los niveles de la actividad en suero para cada intervalo de tiempo para el estearato y el estolato de eritromicina son estimados en la tabla No. XI

INTERVALOS (HORAS)	PROMEDIO DE MAXIMA INHIBICION		RADIO DE LA ACTIVIDAD
	PROPIONATO DE ERITROMICINA (DESPUES)	ESTEARATO DE ERITROMICINA (DESPUES)	
½	2.6	1.8	1 4:1
1	33.0	6.0	5 5:1
2	94.4	13.0	7 3:1
4	75.2	12.4	6 0:1
6	44.0	5.0	8 8:1
8	23.6	2.2	10 8:1

Tabla No. XI.- Comparación de la actividad antistreptococal del suero, en 10 sujetos normales, después de la administración de 250 mg de estolato de eritromicina (19).

La magnitud de las diferencias en la actividad por las formas de dosificación son expresadas como una proporción, obtenida por la división del promedio de los valores de los niveles de estolato entre el promedio de los valores de los niveles de estearato para cada intervalo de tiempo. Las diferencias entre el estearato de eritromicina y el estolato de eritromicina en cápsulas, fueron grandemente significativas, además el estolato de eritromicina se absorbe más uniformemente.

La Fig. No. 14 muestra los resultados obtenidos en cada uno de los 10 sujetos, después de la administración del estolato de eritromicina. En 8 de los 10 sujetos, los picos fueron obtenidos a las 2 horas y en 6 de los sujetos hubo una actividad significativa la 1a. hora.

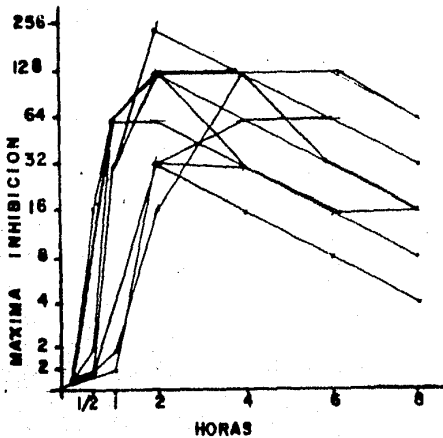


Fig. No. 14 Niveles de inhibición en suero, en 10 sujetos después de la ingestión de 250 mg de propionato de eritromicina (19).

La Fig. No. 15 muestra los resultados obtenidos en cada uno de los 10 individuos, después de la administración del estolato de eritromicina. La variabilidad en la absorción y niveles bajos de la actividad son visibles.

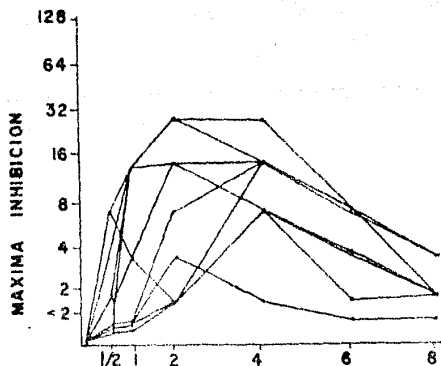


Fig. No. 15 Niveles de inhibición en suero, en 10 sujetos después de la ingestión de 250 mg de estearato de eritromicina (19).

III.7.3.2.- Efecto de la comida en su absorción.

Para éste estudio, la dosificación fue de 250 mg cada 6 horas, hasta la administración de 5 dosis, en adultos, a los cuales se les administró estolato de eritromicina con y sin comida. La comida no les fue dada sino hasta dos horas después de la administración de la dosis y cuando se les tomó la muestra de sangre entre la 1a. y 5a. dosis (20). Las muestras de sangre fueron tomadas antes de la 1a. y 5a. dosis y a las 0.5, 1, 2, 4, y 6 horas después de cada una de las dosis.

Las concentraciones de estolato y estearato de eritromicina en una administración oral con y sin comida se dan en las Tablas No. - XII, XIII, XIV y XV.

Tabla No. XII.- Estolato de eritromicina vs. Estearato de eritromicina. En estado de ayunas; Ia. Dosis (20)

SUJETO	ESTOLATO	BLANCO	HORAS				
			½	1	2	4	6
1	0.05	0.05	0.39	0.29	0.39	0.47	
2	0.05	0.05	0.10	0.22	0.72	0.56	
3	0.05	0.07	1.32	1.14	0.39	0.18	
4	0.05	0.11	0.10	0.09	2.04	2.04	
5	0.05	0.08	0.10	0.09	1.71	3.42	
6	0.05	0.27	0.61	2.43	6.12	3.18	
7	0.05	0.08	0.40	0.75	1.68	1.35	
8	0.05	0.19	0.60	0.55	0.55	0.35	
9	0.05	0.85	0.79	0.90	0.89	0.73	
10	0.05	0.32	1.14	1.15	0.50	0.25	
11	0.05	0.05	0.66	0.31	0.89	0.47	
12	0.05	0.05	0.58	0.31	0.14	0.13	
PROMEDIO	0.05	0.24	0.56	0.68	1.33	1.09	
PROMEDIO CORREGIDO	0.05	0.24	0.56	0.52	0.90	0.90	
ESTEARATO							
1	0.05	0.05	0.05	0.19	0.21	0.20	
2	0.05	0.05	0.05	0.08	0.05	0.05	
3	0.05	0.05	0.05	0.23	0.22	0.12	
4	0.05	0.05	0.05	0.05	0.50	0.20	
5	0.05	0.05	0.05	0.16	0.19	0.14	
6	0.05	0.07	0.18	0.64	0.34	0.13	
7	0.05	0.05	0.20	0.19	0.33	0.10	
8	0.05	0.05	0.05	1.35	0.45	0.15	
9	0.05	0.05	0.12	0.26	0.28	0.13	
10	0.05	0.05	0.49	0.86	0.68	0.28	
11	0.05	0.05	0.05	0.05	0.31	0.13	
12	0.05	0.06	0.13	0.86	0.23	0.12	
PROMEDIO	0.05	0.01	0.10	0.40	0.31	0.14	
PROMEDIO CORREGIDO	0.05	0.01	0.09	0.38	0.31	0.14	

SUJETO	HORAS					
	6 hr.	1	1	2	4	6
ESTOLATO						
1	1.93	1.89	2.38	2.16	2.01	1.08
2	3.66	3.18	3.00	2.40	2.40	2.40
3	1.92	2.70	3.36	3.06	1.47	1.17
4	3.06	5.76	4.86	5.76	5.76	1.71
5	4.62	3.51	5.64	5.66	7.08	4.86
6	12.96	9.96	15.60	13.08	22.50	9.24
7	4.44	3.96	5.22	4.08	3.60	2.16
8	3.06	2.25	2.70	2.04	2.34	1.62
9	3.54	3.90	3.90	2.88	2.82	1.98
10	2.55	2.58	2.40	2.46	1.38	0.95
11	1.35	1.33	1.92	1.41	1.86	1.17
12	0.83	0.91	2.40	2.65	0.93	0.54
PROMEDIO	3.66	3.49	4.47	3.98	4.31	2.40
PROMEDIO CORREGIDO	2.81	2.91	3.45	3.16	2.87	1.78
ESTEARATO						
1	0.32	0.27	0.87	0.69	0.43	0.23
2	0.05	0.05	0.16	0.08	0.22	0.06
3	0.08	0.08	0.29	0.39	0.24	0.11
4	0.22	0.14	0.19	0.59	1.15	0.44
5	0.36	0.30	0.28	0.22	1.06	0.58
6	1.48	1.32	3.00	3.90	1.95	0.91
7	0.26	0.20	0.27	1.30	0.54	0.23
8	0.05	0.05	0.05	1.37	0.61	0.21
9	0.23	0.28	0.26	1.95	0.66	0.35
10	0.45	1.00	1.20	2.50	0.87	0.53
11	0.05	0.05	0.05	0.08	0.38	0.17
12	0.20	0.20	0.19	1.15	0.30	0.14
PROMEDIO	0.30	0.32	0.56	1.19	0.70	0.33
PROMEDIO CORREGIDO	0.19	0.23	0.34	0.94	0.59	0.28

Tabla No. XIII.- Estolato de eritromicina vs. Estearato de eritromicina. En estado de ayunas; 5a. Dosis (20)

Sujeto Estolato	Blanco.	HORAS				
		1/2	1	2	4	6
1	0.05	0.07	0.09	2.28	1.32	0.69
2	0.05	0.08	0.08	0.94	1.14	1.86
3	0.05	0.09	0.10	0.78	3.90	1.05
4	0.05	0.07	0.07	0.10	1.11	1.02
5	0.05	0.06	0.06	0.44	2.52	1.68
6	0.05	0.05	0.07	0.45	3.66	2.64
7	0.05	0.05	0.81	1.65	1.26	0.90
8	0.05	0.05	0.12	1.32	1.98	1.08
9	0.05	0.05	0.08	1.38	2.58	1.01
10	0.05	0.09	0.09	0.10	1.01	2.07
11	0.05	0.10	0.10	1.13	1.95	1.96
12	0.05	0.11	0.12	1.34	1.54	1.61
Promedio	0.05	0.05	0.15	0.99	2.00	1.30
Promedio						
corregido	0.05	0.06	0.10	1.04	1.84	1.17
Estearato						
1	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
2	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
3	0.05	0.05	0.08	0.10	0.06	0.05
4	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
5	0.05	0.05	0.18	0.23	0.09	0.05
6	0.05	0.05	0.10	0.19	0.11	0.06
7	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
8	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
9	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
10	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
11	0.05	0.05	0.08	0.06	0.07	0.05
12	0.05	0.05	0.17	0.30	0.12	0.05
Promedio	0.05	0.05	0.05	0.07	0.05	0.05
Promedio						
corregido	0.05	0.05	0.05	0.06	0.05	0.05

Tabla No. XIV.- Estolato de eritromicina vs. Estearato de eritromicina. Con comida; Ia. Dosis (20)

Sujeto	HORAS					
	6 hrs.	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6
Estolato						
1	1.53	1.61	2.25	3.72	0.23	1.18
2	5.22	4.38	4.98	4.38	5.40	3.54
3	3.30	3.06	2.40	4.44	3.60	2.22
4	3.06	3.72	3.42	2.70	3.78	2.46
5	3.42	2.94	2.88	3.78	4.02	2.37
6	6.18	5.70	5.22	5.34	6.30	4.44
7	2.65	2.43	2.61	3.66	2.85	2.40
8	3.96	2.64	2.49	3.15	5.10	2.65
9	2.70	1.92	1.96	3.90	4.44	2.16
10	4.50	3.60	3.15	2.76	4.32	3.30
11	1.08	0.97	1.14	3.54	1.81	0.89
12	2.05	1.69	1.37	2.10	2.22	0.43
Promedio	3.37	2.88	2.62	3.62	3.67	2.34
Promedio						
corregido	3.11	2.63	2.60	3.46	3.43	2.55
Estearato						
1	0.32	0.21	0.17	0.19	0.07	0.05
2	0.30	0.16	0.20	0.12	0.11	0.10
3	0.31	0.35	0.30	0.42	0.20	0.16
4	0.26	0.52	0.34	0.43	0.32	0.12
5	0.06	0.05	0.05	0.19	0.17	0.14
6	1.60	1.28	1.25	2.02	1.15	1.67
7	0.54	0.36	0.35	0.20	1.36	0.08
8	0.17	0.23	0.15	0.10	0.07	0.06
9	0.20	0.19	0.30	0.41	0.19	0.17
10	0.32	0.30	0.30	0.25	0.13	0.09
11	0.29	0.26	0.29	0.23	0.12	0.05
12	0.19	0.18	0.25	0.38	0.32	0.12
Promedio	0.38	0.34	0.33	0.41	0.35	0.15
Promedio						
corregido	0.27	0.25	0.24	0.27	0.28	0.10

Tabla No. XV.- Estolato de eritromicina vs. Estearato de eritromicina. Con comida: 5a. dosis (20)

III.8.- CORRELACION IN VIVO - IN VITRO.

Correlación de la biodisponibilidad del estearato de eritromicina con las pruebas in vitro.

El estearato de eritromicina se absorbe pobremente en el tracto gastrointestinal (21); y se encuentra sujeto a la degradación por ácidos (22). Así mismo, la dieta y el volúmen de fluidos ingeridos con el estearato de eritromicina, afectan los niveles séricos de eritromicina en humanos (23).

Los numerosos productos de estearato de eritromicina que existen en el mercado crean un problema potencial de bioequivalencia. Las dificultades encontradas con los estudios clínicos en términos de costos y protección a los humanos de prueba, propicia el poder predecir la biodisponibilidad de un producto a partir de las pruebas in vitro (24).

Para poder correlacionar la biodisponibilidad in vivo - in vitro del estearato de eritromicina se han llevado a cabo los siguientes estudios:

1.- Estudio in vitro: Esta prueba se realizó con lotes seleccionados de tabletas con capa entérica de estearato de eritromicina - conteniendo 250 mg. provenientes de 5 diferentes fabricantes (para el estudio clínico se utilizaron los mismos lotes de estas tabletas).

Los principales controles realizados a las tabletas fueron:

La dureza y la variación de peso. Se utilizaron 4 métodos - consisten en :

Método 1.- Las tabletas fueron puestas por 30 minutos en una solución acuosa de NaCl al 2%, ajustando con ácido clorhídrico diluido a un pH de 3; después fueron colocados en una solución reguladora de fosfatos de un pH de 7.35.

Método 2.- Las tabletas fueron puestas por 30 minutos en jugo gástrico simulado (USP XIX, pH 1.22) después fueron colocadas en jugo intestinal simulado (pH 7.55) hasta su desintegración.

Método 3.- Este método se realizó igual que el método 2, con la excepción, de que las enzimas que se requieren en los jugos gástrico e intestinal, no fueron utilizadas.

Método 4.- Este método también se llevó a cabo igual que el método 2, excepto que el tiempo en el jugo gástrico fue incrementado a 1 hora.

Se llevaron a cabo 6 estudios de disolución de cada uno de los lotes de las tabletas de estearato de eritromicina, bajo las condiciones de la canastilla rotatoria propuesto por la U.S.P. XIX a 100 r.p.m.

Las muestras de disolución, fueron analizadas de la siguiente manera: 1 ml de las muestras se tomaron periódicamente; 100 mcl de estas muestras (previamente filtradas) fueron colocados en una serie de tubos de ensayo, a cada uno de los cuales se les adicionaron 500 mcl de agua ranjado de metilo (concentración: 1 mg/ml), 500 mcl de una solución reguladora de acetatos de pH 3.75 y posteriormente le fueron adicionados 4 ml de cloroformo, dicha mezcla fue centrifugada por 5 minutos a 2 000 r.p.m. La fase acuosa fue aspirada y la fase clorofórmica fue leída a 425 nm en un espectrofotómetro adecuado. Los porcentajes de eritromicina en solución, fueron calculados a partir de una curva estándar (24).

2.- Estudio in vivo: Los 5 productos de estearato de eritromicina fueron dados a 30 sujetos por un período de 3 semanas. Los sujetos permanecieron en ayunas una noche antes de la administración de una tableta de 250 mg de estearato de eritromicina. No se administró ningún alimento durante las 4 primeras hrs. después de la administración. La actividad de la eritromicina en suero fue determinada por el método microbiológico (25).

Los parámetros de biodisponibilidad obtenidos en los estudios clínicos se muestran en la Tabla No. XVI.

Producto	T max. hr.	C max mcg/ml	ABC mcg hr/ml
A	2.588	0.721	2.320
B	2.408	0.737	2.010
C	2.333	1.032	3.390
D	2.481	0.594	1.987
E	2.544	1.142	3.523

Tabla No. XVI.- Valores de biodisponibilidad obtenidos en humanos, a los cuales se les administró una dosis de 250 mg de estearato de eritromicina (tabletas). (24).

Los resultados de la prueba in vitro, se muestran en la Tabla No. XVII.

	Producto					Variable Independiente
	A	B	C	D	E	
Desintegración Minutos:	20.1(6)	32.4(6)	54.6(6)	49.7(6)	44.4(6)	V4
Método 1						
Método 2	54.3(6)	40.3(6)	57.9(6)	56.0(6)	53.0(6)	V5
Método 3	47.7(6)	41.1(6)	62.5(6)	56.1(6)	48.3(6)	V6
Método 4	64.7(6)	57.0(6)	80.1(6)	64.0(6)	47.3(6)	V7
Disolución % Metanol-dioxano						
20 min., 37°C	49.4(4)	32.6(5)	-	78.6(4)	70.8(4)	V8
40 min., 37°C	83.8(4)	63.9(5)	-	99.3(4)	94.9(4)	V9
pH 3, 37°C						
40 min.	73.1(3)	46.8(3)	5.5(3)	34.1(3)	16.7(4)	V10
pH 3, 25°C						
40 min.	14.8(2)	48.6(2)	3.7(2)	28.0(2)	13.2(2)	V11
pH 3, 25°C						
100 min.	55.7(2)	91.1(2)	10.0(2)	67.0(2)	57.4(2)	V12
pH 6, 37°C						
90 min.	67.7(3)	36.3(3)	19.3(3)	71.7(3)	60.0(3)	V13
Difusión pH 3 25°C, 100 min.	1.15(2)	3.44(2)	0.28(2)	2.37(2)	2.05(2)	V14
% Disuelto/ % disuelto pH 3 25°C, 100 min	2.1 %	3.8%	2.8%	3.6%	3.6%	V15

Tabla No. XVII.- Resultados de las pruebas in vitro de tabletas con capa entérica conteniendo 250 mg de estearato de eritromicina; (24).

El producto C no se disolvió cuando se utilizó metanol-dioxano como medio de disolución, dado que los excipientes de la tableta englobaron a la eritromicina.

La figura No. 16, muestra el % de eritromicina disuelta en metanol-dioxano contra tiempo para las otras cuatro tabletas

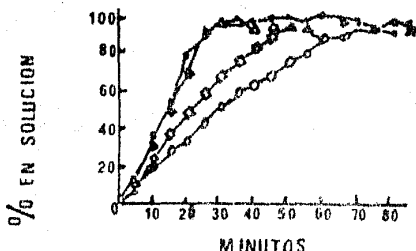


Figura No. 16.- Disolución de 4 productos de estearato de eritromicina en metanol-dioxano (1:1) a 37°C y 100 rpm, utilizando el método de la canastilla rotatoria de la USP. Producto A \square , Producto B \circ , Producto D \bullet y Producto E \triangle . (se probaron 4 tabletas de cada uno de los productos). (24)

Los perfiles de disolución de los productos D y E fueron similares mientras que los productos A y B se disolvieron más lentamente.

Los perfiles de disolución para las 5 tabletas a 37°C a un pH de 3 y a pH de 6, se muestran en las figuras No. 17 y 18 respectivamente.

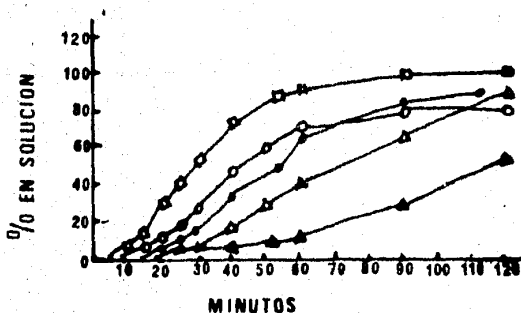


Fig. No. 17.- Disolución de 5 productos de estearato de eritromicina en medio pH a 37°C y 100 rpm, utilizando el método de la canastilla rotatoria de la USP. Cada punto representa el promedio de 3 valores. Producto A \square , Producto B \circ , Producto C \blacktriangle , Producto D \bullet y Producto E \triangle . (24)

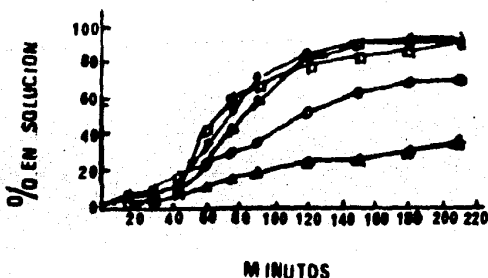


Fig. No. 18.- Disolución de 5 productos de estearato de eritromicina en un medio pH 6 a 37°C y 100 rpm, utilizando el método de la canastilla rotatoria de la USP. Cada punto representa el promedio de tres determinaciones. Producto A □, Producto B ○, Producto C △, Producto D ● y Producto E ▲. (24)

Los productos C y D, los cuales presentaron los mejores resultados en los estudios de biodisponibilidad, se disolvieron más lentamente en el buffer pH 3; el producto C, mostró además, una disolución muy baja en el medio pH 6.

Las figuras No. 19 y 20, presentan la disolución y diálisis de los 5 productos en una celda de disolución/diálisis a un pH 3 y 25°C.

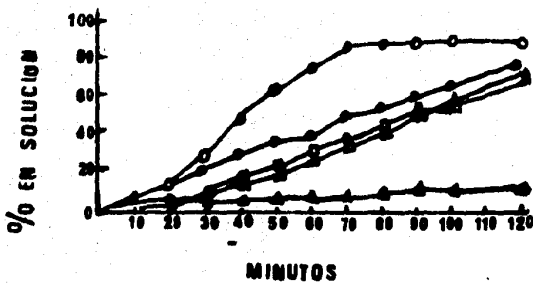


Fig. No. 19.- Disolución de 5 productos de estearato de eritromicina en un medio pH 3 a 25°C y 100 rpm en una celda de disolución/diálisis. Cada punto representa el promedio de dos determinaciones. Producto A □, Producto B ○, Producto C △, Producto D ● y Producto E ▲. (24)

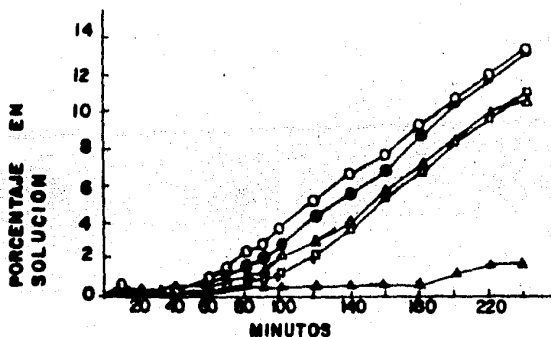


Fig. No. 20.- Diálisis de estearato de eritronicina a través de una membrana de celofan en un medio pH 3 a 25°C en una celda de disolución/diálisis. Cada punto representa el promedio de dos determinaciones. Producto A □ , Producto B ○ , Producto C ▲ , Producto D ● y Producto E △ (24).

Al realizar un examen individual de los tiempos de desintegración, no se encontró correlación alguna entre la desintegración y la biodisponibilidad.

El producto C, el cual presentó una buena absorción in vivo, tuvo mayores tiempos de desintegración. Así mismo el producto E, con igual buena biodisponibilidad, presentó menores tiempos de desintegración.

Dado que ninguna de las pruebas in vitro por si solas pueden explicar satisfactoriamente la discrepancia con los datos in vivo, se desarrollaron combinaciones lineales de estas pruebas, para poder desarrollar una ecuación que describiera mejor los parámetros de biodisponibilidad (26), obteniéndose una mejor descripción de ABC, C máx y los tiempos de los picos de concentración en suero (T_{máx}) (27), como se puede observar en la Tabla No. XVIII.

Los valores de C más, fueron descritos mejor, por una combinación lineal de 3 de las pruebas in vitro: 1) Disolución a un pH de 3 y -- 25°C (V_{11}); 2) La velocidad de difusión dividida por la velocidad de disolución (V_{15}) y 3) El método de desintegración No. 2 (V_5 ; jugo gástrico por 30 minutos y después jugo intestinal hasta la desintegración).

$C_{\text{máx}} = -0.028(V_{11}) + 0.171(V_{15}) - 0.044(V_5) + 3.185$
$(p=0.826) \quad (p=0.057) \quad (p=0.038) \quad (p=0.031)$
$R=0.9992 \quad p=0.050$
$T_{\text{máx}} = 0.004(V_{13}) + 2.265$
$(p=0.048) \quad (p=0.001)$
$R=0.88237 \quad p=0.048$
$ABC = -0.024(V_{11}) - 0.014(V_{10}) + 3.671$
$(p=0.255) \quad (p=0.31) \quad (p=0.014)$
$R=0.88621 \quad p=0.215$

Tabla No. XVIII.- Ecuaciones para C máx, T máx y ABC, determinadas por la inclusión de variables independientes, donde R es el coeficiente de regresión múltiple y p es la probabilidad (24).

Los coeficientes de regresión negativos, para V_{11} y V_5 , confirman en este y otros estudios (22, 23), la degradación del estearato de eritromicina por ácido en el tracto gastrointestinal causando un decremento de los niveles del antibiótico en suero.

- IV.- FARMACOCINETICA.
- IV.1.- FARMACOCINETICA DE ERITROMICINA BASE ADMINISTRADA EN DOSIS UNICAS.
- IV.2.- FARMACOCINETICA DE ERITROMICINA BASE ADMINISTRADA EN DOSIS MULTIPLES.
- IV.3.- FARMACOCINETICA DE ESTOLATO Y ESTEARATO DE ERITROMICINA EN DOSIS UNICAS Y MULTIPLES.
- IV.4.- FARMACOCINETICA DE LACTOBIONATO Y -- GLUCOHEPTONATO DE ERITROMICINA DES PUES DE UNA ADMINISTRACION INTRAVENOSA.
- IV.4.1.- FARMACOCINETICA DE ERITROMICINA SEGUIDA DE UNA INFUSION INTRAVENOSA DE LACTABIONATO Y GLUCOHEPTONATO DE ERITROMICINA EN INDIVIDUOS CON FUNCION RENAL NORMAL.
- IV.4.2.- VARIABILIDAD INDIVIDUAL DESPUES DE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE -- ERITROMICINA.

IV.- FARMACOCINÉTICA.

El propósito de la farmacocinética, es estudiar la concentración de un fármaco y sus metabolitos en los diferentes fluidos, tejidos y excreciones biológicas, y la construcción del modelo más apropiado que describa tales datos; así como la relación entre la respuesta farmacológica y la concentración del fármaco o sus metabolitos en los fluidos corporales.

Un sistema compartimentalizado, es una aproximación del comportamiento del fármaco en el sistema biológico, porque las variaciones en la distribución, depende de la homogeneidad del medio, de los procesos de difusión y se encuentra interrelacionado con cambios químicos. Así, un modelo compartimental es realmente más bien un promedio, que una descripción exacta.

Las razones por las que se propone un modelo matemático son:

- 1.- Las matemáticas ofrecen una notación concisa sobre fenómenos -- cuantitativos.
- 2.- La brevedad de la notación permite una consideración simultánea de una amplia formación de variables y sus relaciones, debido a la naturaleza abstracta de las matemáticas.
- 3.- Una vez que un problema es expresado matemáticamente, éste se encuentra sujeto a una vasta colección de teoremas y métodos matemáticos.
- 4.- Los modelos proporcionan conjeturas cuantitativas y proporcionan intervalos en las decisiones cuando sea necesario.

En los estudios de farmacocinética, uno de los factores principales a considerar, es la cuantificación de un fármaco en sangre, así como la cantidad excretada. Las razones por las que se lleva a cabo esto es para saber:

- a) Cuánto fármaco es absorbido y cuanto es excretado.
- b) Cuáles son los factores que pueden interferir en la absorción del fármaco.
- c) Cuál es la naturaleza de las relaciones dosis-respuesta.

IV.1.- FARMACOCINETICA DE ERITROMICINA BASE ADMINISTRADA EN DOSIS UNICAS.

Se han realizado estudios que comprenden la administración de cápsulas de microesferas con capa entérica, equivalente a 250 mg. de eritromicina base.

En un estudio, se utilizaron 16 voluntarios sanos. Cada sujeto tomó la primera cápsula y las muestras de sangre fueron tomadas a las 1, 2, 3, 4 y 6 horas después de la ingestión de la dosis. Un desayuno estandar fue tomado 1 hora después de haber tomado la primera cápsula y el fluido ingerido, fue controlado a 100 ml/hr. La orina fue colectada a intervalos de cada 6 horas. Sucesivamente 4 futuras cápsulas fueron tomadas a intervalos de 6 horas.

Para el análisis farmacocinético, se determinaron las siguientes variables:

- 1.- Concentración máxima de eritromicina en suero ($C_{m\acute{a}x}$) y los tiempos a los cuales ésto ocurrió ($T_{m\acute{a}x}$), para cada uno de los sujetos.
- 2.- Promedio de las depuraciones renales (Cl_R), para cada uno de los sujetos; dichos valores fueron determinados dividiendo la cantidad de eritromicina excretada en la orina a las 6 horas (Au), por el área bajo la curva de la concentración suero-tiempo a las 6 horas (ABC). El ABC , fue calculada por la regla trapezoidal.
- 3.- Los componentes de un modelo abierto de un compartimiento a partir de una absorción y eliminación de 1er. orden, se pueden describir mediante la siguiente ecuación (6).:

$$c = \frac{FDk_a}{V(k_a - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \quad (1)$$

Donde:

c = a la concentración de eritromicina en suero al tiempo t .

FD/V = Fracción F de la Dosis D absorbida y dividida por el volumen de distribución V .

k_a = Constante de absorción aparente.

k_e = Constante de eliminación

$$\frac{FD}{V} = (ABC) k_e$$

$$\frac{FD}{V} = C^+ \frac{k_a - k_e}{k_a}$$

C^+ = Al valor de C obtenida por la extrapolación de una fase de post absorción de una log-linear.

Estas determinaciones se basaron en los datos obtenidos para cada dosis en suero.

En el caso de los principios activos de baja solubilidad, la k_a es una constante de absorción aparente, siendo un híbrido de las constantes de disolución y absorción. Los términos exponenciales, fueron determinados por el método de mínimos cuadrados.

Los tiempos de retardo (t lag), fueron necesarios para describir los datos y estos fueron determinados por el método de Wagner (32).

En la Tabla No. XIX, se muestran los parámetros farmacocinéticos de eritromicina a partir de datos urinarios, después de la ingestión de 250 mg. de eritromicina base.

	Base	
	1er. dosis	5a. dosis
Au(mg)	35 ± 3.2	11.4 ± 1.9
$C1_R$ (1/hr)	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.4
$C1_R$ (ml/min/kg)	0.40 ± 0.11	0.40 ± 0.13

Tabla No. XIX.- Parámetros farmacocinéticos después del análisis de eritromicina, seguido de la ingestión oral de 250 mg de eritromicina base (10).

Como se puede observar, solo una pequeña porción de la dosis fue excretada inalterada en la orina. Los datos descubren que la mayoría de la eritromicina se depura por mecanismos extrarenales. (10).

De acuerdo con los datos experimentales obtenidos, se observó -- que la eritromicina se ajusta al modelo abierto del compartimiento.

Los parámetros obtenidos se presentan en la tabla XX.

BASE	1er. dosis	5a. dosis
FD/V(mg/l)		
Eq.(2)	1.40	2.86
Eq.(3)	1.59	2.82
ka(hr ⁻¹)	2.2	1.7
-1)	0.48	0.37
ke(kr.		
t lag(hr)	0.9	0.7
t _{máx} (hr)	1.9	1.9

Tabla No. XX.- Parámetros farmacocinéticos del análisis de la -- concentración de eritromicina, seguido de la ingestión oral de - 250 mg. de eritromicina base, de acuerdo a un modelo abierto de un compartimiento (10).

IV.2.- FARMACOCINETICA DE ERITROMICINA EN SU ADMINISTRACION EN DOSES MULTIPLES.

Los datos de concentración en plasma contra tiempo, en estudios de dosis únicas, parecen ser descritos adecuadamente por un modelo --abierto de un comportamiento, con una eliminación de primer orden. Estos modelos son sin embargo inadecuados para describir las concentraciones en plasma de los obtenidos durante una dosificación múltiple de eritromicina.

Se han realizado investigaciones para desarrollar un modelo farmacocinético que proporcione la descripción adecuada de el curso temporal de la concentración de eritromicina en el plasma durante dosis múltiples y de este modelo, adquirir un mejor entendimiento de la absorción de la eritromicina.

Hipotéticamente, la concentración de la eritromicina en el plasma es considerada como una función del tiempo durante cada 12 intervalos de dosificación consecutiva, resumiendo los datos mediante el uso de la siguiente ecuación:

$$dc/dt = k_a C - Kc \quad \text{Absorción de 1er. orden}$$

Donde:

C = a la concentración de eritromicina en el sitio de absorción.

k_a = a la constante de absorción de primer orden (hr.^{-1}).

c = a la concentración en el primer compartimiento.

K = a la constante de eliminación de primer orden (hr.^{-1})

t = Tiempo

Los diseños usados para evaluar los datos de eritromicina, fue el resultado de los siguientes estudios clínicos:

Estudio # 1.- Se utilizaron 22 voluntarios sanos, a los cuales se les administraron, tabletas de eritromicina base con capa entérica de 250 mg. cada 6 horas, con un ayuno de 2 horas antes y un ayuno de 5 horas después, hasta completar un total de 12 dosis. Las muestras de sangre fueron tomadas a las 24, 48 y 72 horas, después de iniciar la dosificación (23).

Estudio # 2.- Se utilizaron 20 voluntarios masculinos, a los cuales se les administraron, tabletas con capa entérica de 250 mg de eritromicina base, cada 6 horas, con 2 horas de ayuno antes y después de la administración de la eritromicina base, hasta completar 12 dosis. Las muestras de sangre fueron tomadas cada 1.5 horas durante las primeras 24 horas, después de iniciada la dosificación y otra vez a intervalos de 1.5 horas, de las 48 a 72 horas, después de iniciada la dosificación (26).

Estudio # 3.- Se utilizaron 12 voluntarios sanos, a los cuales se les administraron tabletas de 250 mg de eritromicina base con capa entérica, cada 6 horas, con 2 horas de ayuno antes y después de la administración de la dosis, para un total de 10 dosis. Las muestras de sangre fueron tomada con intervalos de 1.5 horas durante las 12 primeras horas después de la administración y con un intervalo de 1.5 horas durante las 48 a las 60 horas por un período de 3 días (26).

El método utilizado para la determinación de eritromicina en plasma fue el microbiológico, utilizando como microorganismo de prueba -- Sarcina lutea. El resultado del análisis de los datos hipotéticos se encuentran reportados en las tablas No. XXI y XXII. En cada caso, el diseño proporciona parámetros estimados precisos y adecuados.

Parámetros	Ideal	Estimados computados	Desviación estándar	Coefficiente de variación	(%)
k(1)	0.885	0.886	0.028	3.2	-2.1
k(2)	0.596	0.608	0.016	2.6	+2.0
k(3)	0.298	0.295	0.008	2.7	-1.0
k(4)	0.597	0.597	0.029	4.9	0.0
k(5)	0.794	0.802	0.022	2.7	+1.0
k(6)	0.590	0.574	0.019	3.3	-2.7
k(7)	0.403	0.402	0.006	1.5	-0.2
k(8)	0.794	0.779	0.025	3.2	-1.9
k(9)	1.48	1.25	0.064	5.1	+5.9
k(10)	0.789	0.779	0.035	4.5	-1.3
k(11)	0.199	0.195	0.008	4.1	-2.0
k(12)	0.989	1.00	0.050	5.0	+1.1
K(1)	0.506	0.505	0.009	1.8	-0.2
K(2)	0.404	0.408	0.008	2.0	+1.0
K(3)	0.303	0.303	0.004	1.3	0.0
V/P	49.5	49.5	0.752	1.5	0.0

Tabla No. XXI.- Estudio clínico No. 1; promedio de los parámetros estimados en 10 conjuntos de datos de dosis múltiple, los cuales pueden ser descritos por una absorción y eliminación de primer orden. Donde k es la constante de la velocidad de eliminación de primer orden y F/V es la fracción de la dosis absorbida en mg/ml entre el volumen de distribución aparente (litros) (20).

Parámetros	Ideal	Estimados computados	Desviación estándar	Coficiente de variación	(2)
ko(1) F/V	0.881	0.880	0.019	2.2	-0.1
ko(2) F/V	0.465	0.467	0.011	2.4	+0.4
ko(3) F/V	0.372	0.377	0.010	2.7	+1.3
ko(4) F/V	0.769	0.774	0.023	3.0	+0.7
ko(5) F/V	0.766	0.764	0.020	2.6	-0.3
ko(6) F/V	0.345	0.353	0.017	4.8	+2.3
ko(7) F/V	0.576	0.573	0.019	3.3	-0.5
ko(8) F/V	0.871	0.855	0.027	3.2	-1.8
ko(9) F/V	0.670	0.668	0.023	3.4	-0.3
ko(10) F/V	0.166	0.167	0.014	8.4	+0.6
ko(11) F/V	0.486	0.489	0.012	2.5	+0.6
ko(12) F/V	0.965	0.982	0.028	2.9	+1.8
K(1)	0.374	0.375	0.007	1.9	+0.3
K(2)	0.283	0.279	0.005	1.8	-1.4
K(3)	0.189	0.191	0.004	2.1	+1.1

Tabla No. XXII.- Estudio clínico No. 1; promedio de los parámetros estimados en 10 conjuntos de datos de dosis múltiple, los cuales pueden ser descritos por una absorción de orden cero y una eliminación de primer orden. Donde k es la constante de la velocidad de absorción de orden cero, K es la constante de la velocidad de eliminación de primer orden y F/V , es la fracción de la dosis absorbida en mg/ml entre el volumen aparente en litros (26)

Los resultados del estudio clínico No. 1, muestran modelos de absorción de primer y cero orden. Figuras 21 y 22 respectivamente.

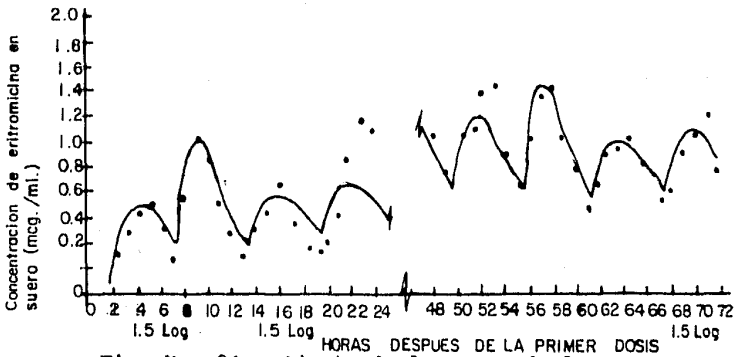


Fig. No. 21.- Ajuste de la curva de las concentraciones de eritromicina en suero, para el estudio clínico No. 1; asumiendo -- una variable de absorción de primer orden (28).

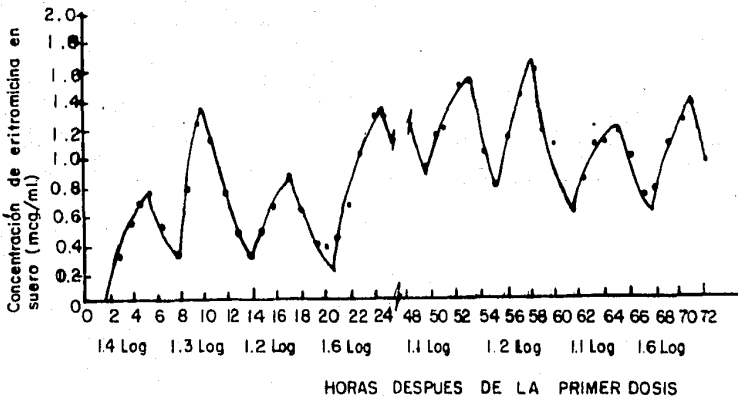


Fig. No. 22.- Ajuste de la curva de las concentraciones de eritromicina en suero, para el estudio clínico No. 1, asumiendo -- una variable de absorción de orden cero (25).

Los parámetros farmacocinéticos estimados en el estudio clínico No. 1 para cada ajuste y la desviación estandar, se presentan en la Tabla No. XXIII.

Primer orden		Cero orden	
Parámetros	Estimados	Parámetros	Estimados
k (1)	0.445 ± 0.215 (48)	ko(1) F/V	0.409 ± 0.019 (5)
k (2)	0.812 ± 0.326 (65)	ko(2) F/V	0.937 ± 0.040 (4)
k (3)	0.317 ± 0.119 (38)	ko(3) F/V	0.463 ± 0.026 (6)
k (4)	0.567 ± 0.647 (114)	ko(4) F/V	0.704 ± 0.023 (3)
k (9)	0.560 ± 0.245 (44)	ko(9) F/V	0.607 ± 0.023 (4)
k (10)	0.873 ± 0.495 (57)	ko(10) F/V	0.788 ± 0.036 (5)
k (11)	0.379 ± 0.148 (39)	ko(11) F/V	0.485 ± 0.023 (5)
k (12)	0.360 ± 0.157 (44)	ko(12) F/V	0.596 ± 0.025 (4)
K (1)	0.363 ± 0.159 (44)	K (1)	0.418 ± 0.016 (4)
K (3)	0.245 ± 0.095 (39)	K (3)	0.304 ± 0.011 (4)
V/F	136 ± 54 (40)		

Tabla No. XXIII.- Determinación de los parámetros estimados para la eritromicina en el estudio clínico No. 1, asumiendo una absorción de orden cero o de primer orden (28).

Basandose en estos modelos, el tiempo retardado (t_{lag}), para la 3a. dosis fue de 1.3 ± 0.2 horas, mientras el tiempo de absorción fue de 3.3 ± 0.7 horas. El parámetro de velocidad de absorción a las 0 horas (K_0 F/V) varía cerca del doble de dosis a dosis. El promedio de la constante de eliminación para el tercer día de estudio fué considerablemente más pequeño que el estimado en el primer día.

Los datos de concentración-tiempo en el suero para cada tratamiento fueron sujetos a un análisis por computación para determinar el modelo más apropiado. Una vez más fue evidente en cada caso que los datos de eritromicina se describen mejor cuando se escoge una absorción de orden cero. Las constantes de velocidad estimadas para cada tratamiento son recopiladas en la Tabla No. XXIV.

ESTUDIO	$k_0(1)F/V$	$k_0(2)P/V$	$k_0(3)F/V$	$k_0(4)P/V$	$k_0(9)P/V$	$k_0(10)P/V$	$k_0(11)P/V$	$k_0(12)P/V$	K(1)	K(3)
1 (22 sujetos)	0.409 (0.019)	0.937 (0.040)	0.463 (0.026)	0.704 (0.023)	0.607 (0.023)	0.788 (0.036)	0.485 (0.023)	0.596 (0.025)	0.418 (0.010)	0.304 (0.011)
2; Tratamiento A (20 sujetos)	0.817 (0.060)	0.641 (0.060)	0.231 (0.058)	1.32 (0.058)	0.427 (0.034)	0.604 (0.044)	0.089 (0.028)	0.594 (0.025)	0.397 (0.034)	0.245 (0.012)
2; Tratamiento B (20 sujetos)	0.750 (0.043)	0.509 (0.036)	0.355 (0.033)	1.43 (0.049)	0.777 (0.036)	0.663 (0.032)	0.188 (0.027)	0.574 (0.025)	0.398 (0.025)	0.266 (0.009)
3; Tratamiento A (12 sujetos)	0.449 (0.030)	0.243 (0.033)	-	-	1.2 (0.034)	0.454 (0.026)	-	-	0.253 (0.007)	0.191 (0.004)
3; Tratamiento B (12 sujetos)	0.501 (0.017)	0.180 (0.011)	-	-	0.844 (0.018)	0.336 (0.013)	-	-	0.448 (0.021)	0.314 (0.007)

Tabla No. XXIV.- Determinación de los parámetros estimados de eritromicina en los diferentes estudios clínicos (20)

El promedio de los tiempos de retardo (t_{lag}) y el promedio de los tiempos de absorción determinados para cada uno de los estudios, se muestran en la Tabla No. XXV.

Estudio No.	Tiempo de retardo (t_{lag})	Tiempo de absorción
1	1.3(0.21)	3.3(0.72)
2(Tratamiento A)	1.7(0.68)	2.9(1.0)
2(Tratamiento B)	1.7(0.76)	2.6(0.60)
3(Tratamiento A)	1.4(0.24)	2.0(0.55)
3(Tratamiento B)	0.6(0.47)	2.4(0.47)

Tabla No. XXV.- Absorción aparente de los tiempos (t_{lag}), y estimación del tiempo de absorción en los diferentes estudios clínicos (20)

La gran variabilidad de dosis a dosis en los parámetros de la velocidad de absorción, indica claramente porque el modelo farmacocinético que usualmente asume la absorción, es uniforme en una administración - al que describe inadecuadamente los datos de eritromicina en dosis múltiples.

Las fluctuaciones en la velocidad no parece ser casual, en muchos - ejemplos, la velocidad de absorción después de una segunda dosis ya -- sea en el 1er o 3er. día, es considerablemente menor que después de la 2a. dosis. Por otro lado, aparentemente la velocidad de absorción después de la 4a. dosis en cualquier día es más alta que después de la -- 3er. dosis.

El análisis indica que la farmacocinética de la eritromicina puede ser descrita por un modelo lineal de un compartimento con las siguientes características.

- 1.- Un tiempo de retardo entre el tiempo de la administración y el inicio de absorción.
- 2.- Una absorción aparente de orden cero en lugar a una de 1er. orden.
- 3.- Una variabilidad en la proporción y grado de absorción de dosis a dosis.
- 4.- Una variabilidad día a día en la cinética de eliminación.

IV.3.- FARMACOCINEMICA DE ESTOLATO Y ESTEARATO DE ERITROMICINA EN
DOSIS UNICAS Y MULTIPLES.

En este tipo de estudios, se llevó a cabo la comparación de los niveles circulantes de eritromicina en plasma, después de una administración de dosis únicas y múltiples de estolato y estearato de eritromicina.

Los sujetos que intervinieron en este estudio, recibieron 7 tratamientos diferentes cada uno y cada tratamiento fue administrado en un régimen de dosis únicas y múltiples como se describen a continuación:

<u>No. de tratamiento</u>	<u>Descripción</u>
1	2 cápsulas de 250 mg cada una de estolato de eritromicina, con 250 ml de agua, después del desayuno.
2	2 cápsulas de 250 mg de estolato de eritromicina con 250 ml de agua después de una noche en ayuno.
3	2 cápsulas de 250 mg cada una, de estolato de eritromicina con 25 ml de agua después de una noche en ayuno.
4	Suspensión de estolato de eritromicina 5 mg/Kg. con 250 ml de agua después de una noche en ayuno.
5	2 tabletas de 250 mg cada una de estearato de eritromicina con 250 ml de agua, después del desayuno.
6	2 tabletas de 250 mg cada una de estearato de eritromicina con 250 ml de agua después de una noche en ayunas.
7	2 tabletas de 250 mg cada una de estearato de eritromicina con 25 ml de agua después de una noche de ayuno.

Los sujetos ayunaron una noche antes del tratamiento y tomaron alimentos hasta 4 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre fueron tomadas a las 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas. Dosis adicionales idénticas fueron dadas en intervalos de 6 horas, comenzando 24 horas después de la dosis inicial. La dosis final fue dada a las 8:00 a.m. del tercer día.

En los tratamientos del 1 al 5, la primera y última dosis fueron administradas seguidas inmediatamente de un desayuno estándar. Las dosis intermedias fueron administradas con alimentos normales.

Las muestras de plasma de los sujetos que recibieron estearato de eritromicina fueron almacenadas a -20°C hasta el ensayo, el cual fue realizado por el método microbiológico.

Las muestras de plasma de los sujetos que recibieron estolato de eritromicina, se analizaron inmediatamente. Se llevó a cabo la separación del plasma, el cual se dividió obteniéndose dos porciones de 1 ml. A una de las porciones se le agregó 2 ml de buffer de fosfatos 0.1 M, pH 5.7, para acidificarla, extrayéndose dos veces con 2 ml de éter; los extractos etéreos fueron combinados. A la otra porción del plasma se le agregó 2 ml de buffer 0.1 M de fosfatos pH 8.5 y similarmente se extrajo 2 veces con 2 ml de éter.

El extracto etéreo de la muestra acidificada contiene 2'propionato de eritromicina y la alcalina eritromicina base y 2'propionato de eritromicina. Los extractos etéreos fueron secados bajo H_2 y los residuos fueron guardados hasta el ensayo. El día del ensayo, se adicionaron a cada tubo 2 ml de buffer de fosfato 0.05 M, pH 7.9, los cuales fueron incubados con agitación adicional a 37°C , por 5 horas para asegurar la hidrólisis y las muestras hidrolizadas fueron analizadas por el método microbiológico.

Las diferencias de los modelos de administración oral, el conjunto de los datos individuales para los tratamientos 5-7 correspondientes a eritromicina y para los tratamientos 1-4 correspondientes al propionato fueron analizadas utilizando el modelo abierto de 1 - compartimiento, con una absorción de primer y cero orden.

En el análisis de 1er. orden, el conjunto de datos individuales fueron ajustados a la siguiente ecuación para dosis y a una expansión apropiada para dosis múltiples.

$$c = \frac{FD}{V} \left(\frac{K_a}{k_a - k_{el}} \right) e^{-k_{el}(T-Tlag)} - e^{-k_a(T-Tlag)} \quad (4)$$

Donde :

c = A la concentración de eritromicina en plasma.

F = Fracción de la Dosis D absorbida.

V = Volúmen de distribución aparente.

ka y kel = constantes de absorción y eliminación de 1er. orden respectivamente.

T = Tiempo de dosificación.

Tlag. = Tiempo transcurrido entre la dosificación y el tiempo de aparición de eritromicina cuantificable en plasma.

En el análisis de orden 0, el conjunto de datos de las dosis únicas fueron ajustadas a las ecuaciones 5 y 6 para tiempos menores y mayores que los tiempos pico del nivel de la eritromicina y la expansión apropiada de éstas ecuaciones para dosis múltiples.

$$c = \frac{k_0 F}{V k_{el}} [1 - e^{-k_{el} (T - T_{lag})}] \quad T < T_{máx.} \quad (5)$$

$$c = \frac{k_0 F}{V k_{el}} [1 - e^{-k_{el} (T_{máx} - T_{lag})}] e^{-k_{el} (T - T_{máx})} \quad T > T_{máx} \quad (6)$$

Donde :

k₀ = Constante de absorción de orden 0, para la eritromicina circulante.

T_{máx} = Es el tiempo del pico observado de la eritromicina en el plasma.

Los demás parámetros se encuentran descritos en la ecuación No. 1.

En el caso de la absorción de 1er. orden, las estimadas ka, kel y FD/V fueron obtenidas por métodos gráficos.

Los niveles en plasma del 2'propionato de eritromicina, eritromicina y eritromicina total, seguidos de una administración de dosis única, se encuentran resumidos en las Figuras No. 23, 24, 25 y 26. Y su comparación estadística, se encuentra en la Tabla No. XXVI.

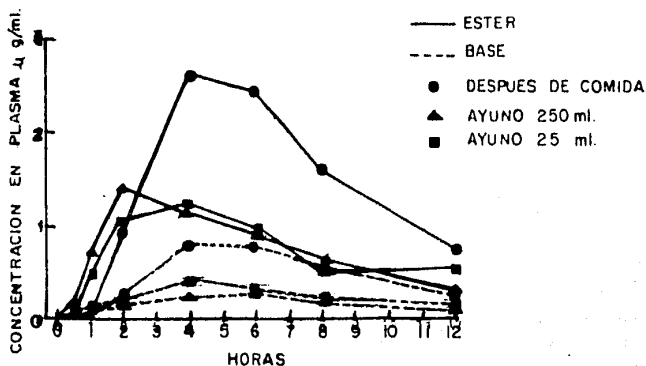


Fig. No. 23.- Niveles en plasma de 2' propionato de eritromicina base, seguida de dosis únicas de cápsulas de estolato de eritromicina (29).

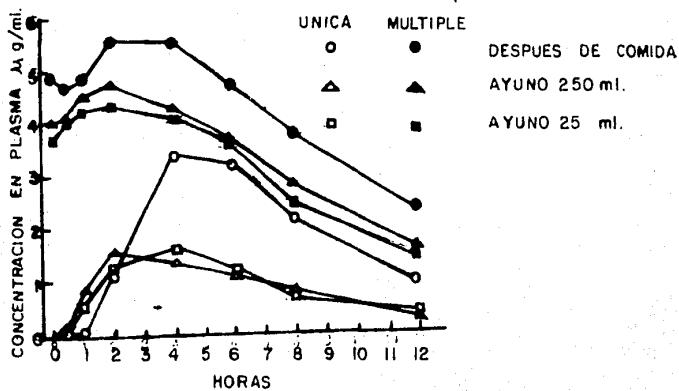


Fig. No. 24.- Niveles en plasma de eritromicina activa total seguida de dosis únicas y múltiples, de cápsulas de estolato de eritromicina (29).

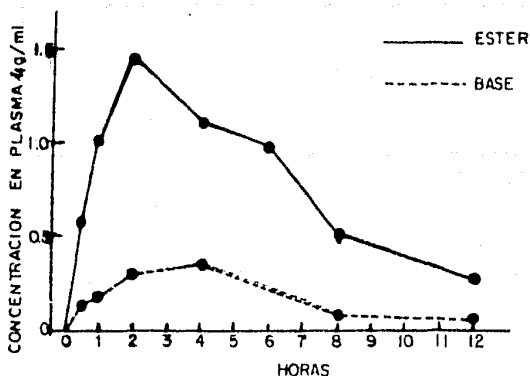


Fig. No. 25.- Niveles en plasma de 2' propionato de eritromicina base seguida de dosis únicas de una suspensión de estolato de -- eritromicina (29).

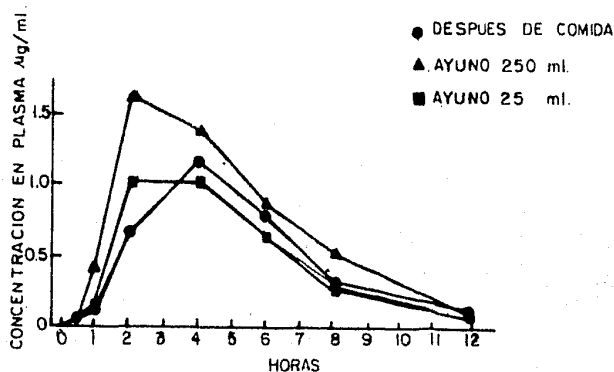


Fig. No. 26.- Niveles en plasma de eritromicina de dosis únicas de tabletas de estearato de eritromicina (29)

COMPARACION DE LOS NIVELES DE p.a.	0.05 hrs.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	8 hr.	12 hr.
ESTER	4 > 1,3	2-4 > 3,1	-	1 > 2-4	1 > 2-4	1 > 2-4	1 > 2-4
BASE	2,4 > 1,5 4 > 3	1 > 2-7 5-7 > 2-4	6,7 > 1-5	1 > 2,4 5-7 > 2,4	1 > 2,4 5,7 > 2-4	1 > 2,4,5,7 6 > 2,5,7 5-7 > 4	1 > 2,4,6,7 5-7 > 2
TOTAL	4 > 1-3,5-7	2,4,6 > 1 2,3 > 5,7 4 > 3,5-7	4,6 > 5	1 > 2-7	1 > 3-7 2-4 > 7	1 > 2-7 2,3,6 > 5,7	1 > 2-7 2-4 > 5-7

Tabla No. XXVI.- Resultados de la comparación estadística de los niveles en plasma de eritromicina seguida de los tratamientos de dosis únicas de estearato y estolato de eritromicina (29).

Los niveles en plasma del 2' propionato de eritromicina, eritromicina y eritromicina total, seguidos de una administración de dosis múltiples, se encuentran resumidos en las Figuras No. 27, 28 y 29. Y su comparación estadística en la Tabla No. XXVII.

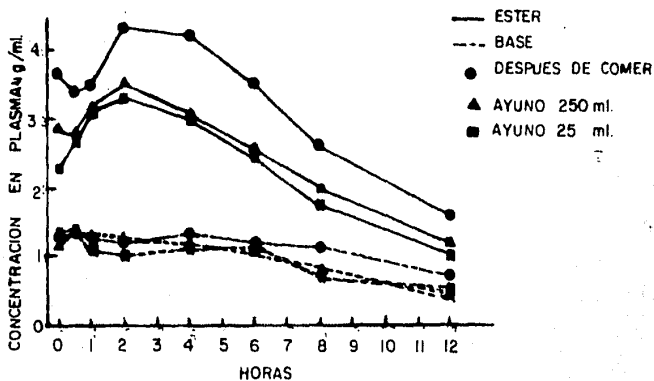


Fig. No. 27.- Niveles en plasma de 2' propionato de eritromicina y eritromicina base seguida de dosis múltiples de cápsulas de estolato de eritromicina (29).

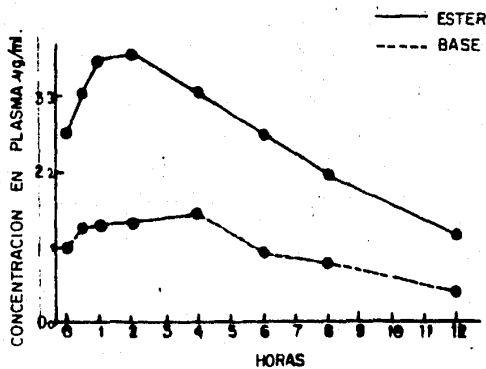


Fig. No. 28.- Niveles en plasma de 2' propionato de eritromicina y eritromicina base seguida de dosis múltiples de una suspensión de estolato de eritromicina (29).

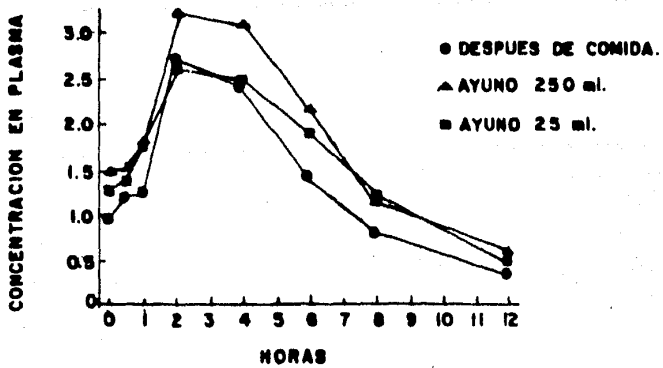


Fig. No. 29.- Niveles en plasma de eritromicina seguida de dosis múltiples de estearato de eritromicina (29)

Comparación de los niveles del p.a		0 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr
ESTER		1 > 2-4				1 > 2-4	1 > 2-4	1 > 3,4	1 > 3
BASE					5-7 > 1-4	5-7 > 1-4	6,7 > 1-4	6,7 > 3	1 > 2-7
TOTAL		1-4 > 5-7	1-4 > 5-7	1-4 > 5-7	1-4 > 5-7	1-3 > 5-7 4 > 5,7	1 > 2-7 2-4 > 5-7 6 > 5	1 > 3-7 2-4 > 5-7	1 > 3-7 2-4 > 5-7

Tabla No. XXVII.- Resultados de la comparación estadística de los niveles en plasma de eritromicina seguida de dosis múltiples de estearato de eritromicina (29).

De los datos obtenidos de las dosis únicas, se puede observar que la absorción del estearato y estolato de eritromicina fue retardada -- por la presencia de la comida. Los altos niveles de eritromicina base fueron obtenidos de la forma de estearato, sin importar como fue administrado, los volúmenes de agua tuvieron una pequeña influencia en la absorción del estolato de eritromicina. Los niveles en plasma del 2' propionato de eritromicina y eritromicina base de la forma farmacéutica de suspensión, fueron un poco más altos que los obtenidos en forma de cápsulas.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos : C_{max}, T_{max} y las -- áreas bajo la curva de concentración plasmática tiempo después de una administración de dosis únicas y múltiples de estolato y de estearato de eritromicina, se encuentran resumidos en la Tabla No. XXVIII y su comparación estadística se encuentra resumida en la Tabla No. XXIX.

Tratamiento	C _{max} /ml		t _{max} , hr		ABC _{0-12 hr} /ml		ABC _{0-6 hr} /ml	
	UNICAS	MULTIPLES	UNICAS	MULTIPLES	UNICAS	MULTIPLES	UNICAS	MULTIPLES
1 Ester	2.8±0.4	4.5±1.1	4.4±1.1	2.4±0.8	17.3±2.9	23.8±6.5		
Base	0.9±0.3	1.8±0.6	5.1±1.3	2.9±1.8	5.6±2.7	7.7±2.3		
Total	3.7±0.8	5.8±1.3	4.7±1.0	2.8±0.9	23.4±5.6	31.5±7.6		
2 Ester	1.5±0.7	3.7±1.1	2.8±1.4	1.9±0.9	8.8±4.3	18.2±4.9		
Base	0.4±0.3	1.5±0.6	4.4±1.8	1.9±1.8	2.0±1.2	7.3±3.2		
Total	1.8±0.8	5.0±1.4	2.8±1.4	1.6±0.5	11.2±4.5	25.8±1.2		
3 Ester	1.5±0.8	3.5±1.1	3.2±1.4	1.7±1.0	8.4±4.3	17.7±6.4		
Base	0.5±0.3	1.7±0.7	4.2±1.8	2.9±2.8	2.8±2.9	6.6±3.1		
Total	1.9±1.1	4.6±1.2	3.2±1.4	1.6±1.4	11.2±6.7	24.5±7.0		
4 Ester	1.6±0.7	3.7±1.3	3.4±1.9	1.5±0.5	9.5±3.2	18.8±7.0		
Base	0.5±0.3	1.9±1.1	3.5±1.7	2.0±1.5	2.6±1.7	8.1±4.8		
Total	1.9±0.9	5.3±2.2	3.6±1.6	2.0±1.3	12.0±4.8	26.3±11.8		
5 Base	1.4±0.7	2.9±1.0	4.0±1.3	2.6±1.0	6.3±4.0	11.7±4.6		
6 Base	1.7±0.3	3.5±1.0	2.4±0.8	2.9±1.0	9.3±3.5	15.4±4.3		
7 Base	1.3±0.4	2.8±0.6	2.8±1.0	2.8±1.0	6.1±2.2	13.1±4.6		

Tabla No. XXVIII.- Concentración plasmática máxima (C_{max}), tiempos para alcanzar la concentración plasmática máxima de las áreas bajo la curva, después de la administración de dosis únicas y múltiples de estolato y estearato de eritromicina (29).

COMPUESTO	C máx.		t máx.		ABC 0-42hrs.	ABC 0-6 hrs.
	UNICAS	MÚLTIPLES	UNICAS	MÚLTIPLES	UNICAS	MÚLTIPLES
ESTER	1 > 2-4	-	1 > 2-4	1 > 4	1 > 2-4	1 > 2-4
BASE	5-7 > 2-4	5-7 > 1-4	1-3,5 > 6-7	-	1,5-7 > 2-4	5-7 > 1-3
	6 > 1 > 2,4	6 > 5			6 > 5-7	6,7 > 4
TOTAL	1 > 2-7	1-4 > 5-7	1 > 2-7	1 > 2-4	1 > 2-7	6 > 5
	4,6 > 7	6 > 5	5 > 6,7	5-7 > 2,4	3,4,6 > 5,7	6 > 5
					2,7	

Tabla No. XXIX.- Comparación estadística de C_{máx}, t_{máx}, ABC, entre los tratamientos de dosis únicas y múltiples de estolato y estearato de eritromicina (29).

La absorción mayor del 2' propionato de eritromicina en el tratamiento 1, se refleja por los altos valores de C_{máx} después de dosis -- únicas y los valores del área bajo la curva después de una administración en dosis únicas y múltiples (29)

Aunque los tratamientos 1-4 tienden a producir altos valores de - C_{máx} y áreas bajo la curva de eritromicina proveniente de la forma de - estolato que los del estearato, los valores de la base libre fueron ge - neralmente más altos con el estearato (29)

Los resultados obtenidos del análisis farmacocinético usando una - absorción de 1er. orden, después de la administración de dosis únicas - y múltiples, se resumen en las Tablas No. XXX y XXXI respectivamente - (29).

TRATAMIENTO	$t_1/2$ (absorción)		$t_1/2$ (eliminación)		t_{lag} , hr	FD/V g/ml	r^2
	k_a , hr ⁻¹	hr	k_{el} , hr ⁻¹	hr			
1 ESTER	0.34±0.09	2.2±0.7	0.22±0.05	3.3±0.7	0.6±0.25	5.4±1.2	0.94±0.02
TOTAL	0.34±0.09	1.3±0.7	0.22±0.04	3.5±0.9	0.6±0.25	7.7±2.0	0.95±0.02
2 ESTER	0.75±0.40	1.2±0.7	0.20±0.05	3.7±1.1	0.2±0.3	2.5±1.1	0.95±0.01
TOTAL	0.69±0.23	1.2±0.5	0.20±0.04	3.7±0.1	0.6±0.4	2.5±1.1	0.95±0.03
3 ESTER	0.75±0.39	1.3±1.1	0.21±0.05	3.7±1.4	0.5±0.3	2.4±1.8	0.93±0.05
TOTAL	0.73±0.41	1.5±1.0	0.20±0.05	3.7±0.9	0.5±0.3	3.0±2.1	0.94±0.05
4 ESTER	0.67±0.35	1.5±1.0	0.22±0.07	3.6±1.5	0	2.5±1.6	0.96±0.03
TOTAL	0.61±0.32	1.5±0.9	0.24±0.07	3.1±0.7	0	3.5±2.0	0.96±0.05
5 BASE	0.61±0.28	1.4±0.5	0.37±0.07	2.0±0.4	1.3±0.6	2.6±1.8	0.87±0.07
6 BASE	0.59±0.22	1.4±0.6	0.36±0.09	2.0±0.5	0.6±0.4	3.5±1.2	0.94±0.04
7 BASE	0.51±0.19	1.3±0.5	0.30±0.05	2.4±0.4	0.6±0.3	2.1±0.07	0.91±0.05

Tabla No. XXX.- Constantes farmacocinéticas obtenidas del análisis individual de los datos de dosis únicas, asumiendo un modelo de 1 compartimiento, con una absorción y eliminación de primer orden (29)

TRATAMIENTO	$t_1/2$ (absorción)		$t_1/2$ (eliminación)		t_{lag} , hr	FD/V g/ml	r^2
	k_a , hr ⁻¹	hr	k_{el} , hr ⁻¹	hr			
1 ESTER	0.34±0.17	2.4±1.0	0.22±0.05	3.3±0.7	0.7±0.5	5.2±1.3	0.99±0.01
TOTAL	0.27±0.15	2.9±1.0	0.22±0.05	3.2±0.6	0.6±0.4	7.1±1.6	0.79±0.01
2 ESTER	0.45±0.37	2.0±0.8	0.21±0.05	3.6±1.1	0.6±0.6	3.8±0.9	0.99±0.01
TOTAL	0.34±0.10	2.3±0.7	0.20±0.04	3.7±0.9	0.4±0.4	5.6±1.8	0.99±0.01
3 ESTER	0.40±0.14	2.0±0.7	0.21±0.05	3.7±1.4	0.1±0.2	4.0±2.2	0.99±0.01
TOTAL	0.37±0.12	2.1±0.7	0.20±0.05	3.7±1.0	0.2±0.3	4.9±1.7	0.99±0.01
4 ESTER	0.43±0.16	1.9±0.9	0.22±0.07	3.6±1.5	0	4.2±2.1	0.99±0.1
TOTAL	0.37±0.16	2.3±1.4	0.30±0.13	2.9±1.0	0.2±0.3	5.6±2.0	0.99±0.01
5 BASE	0.46±0.24	2.1±1.8	0.37±0.07	2.0±0.4	0.6±0.6	4.4±1.5	0.91±0.06
6 BASE	0.40±0.15	1.8±1.1	0.34±0.07	2.1±0.5	0.5±1.8	5.9±1.8	0.93±0.06
7 BASE	0.43±0.23	1.4±1.7	0.30±0.05	2.4±0.4	0.3±0.4	3.3±1.3	0.93±0.03

Tabla No. XXXI.- Constantes farmacocinéticas obtenidas del análisis individual de los datos de dosis múltiples, asumiendo un modelo abierto de 1 compartimiento, con una absorción y eliminación de primer orden (29).

La comparación de r^2 , muestran que una absorción y eliminación de 1er. orden describe mejor los datos obtenidos de una administración en dosis múltiples, que los obtenidos en dosis únicas.

Los resultados obtenidos del análisis farmacocinético usando una absorción de orden cero y una eliminación de primer orden, se resume en la Tabla No. XXVII.

TRATAMIENTO	DOSIS UNICA				DOSIS MULTIPLE			
	kof/V A/ml/hr.	kel hr. ⁻¹	t½ el. hr.	r ²	kof/V A/ml/hr.	kel hr. ⁻¹	t½ el. hr.	r ²
1 ESTER	1.1±0.2	0.12±0.05	4.2±1.5	0.98±0.01	1.4±0.5	0.14±0.05	5.7±1.9	0.98±0.02
TOTAL	1.4±0.3	0.18±0.04	4.0±0.1	0.98±0.01	1.3±0.040	0.13±1.0	5.8±1.4	0.99±0.01
2 ESTER	0.91±0.5	0.15±0.06	5.5±3.4	0.96±0.03	1.2±0.6	0.13±0.03	5.6±1.1	0.97±0.03
TOTAL	1.1±0.6	0.17±0.07	4.5±1.8	0.96±0.01	1.5±0.7	0.11±0.02	6.9±1.4	0.96±0.04
3 ESTER	0.82±0.42	0.22±0.11	3.9±1.9	0.96±0.02	1.0±0.5	0.12±0.03	6.0±1.5	0.95±0.09
TOTAL	0.95±0.45	0.19±0.07	4.2±1.9	0.96±0.02	1.3±0.8	0.13±0.03	5.7±1.3	0.95±0.05
4 ESTER	0.98±0.61	0.27±0.11	3.8±4.0	0.96±0.02	1.0±0.6	0.12±0.03	6.1±1.3	0.98±0.04
TOTAL	2.1 ±1.5	0.29±0.14	2.8±1.2	0.94±0.05	1.4±0.6	0.38±0.51	3.8±1.9	0.95±0.03
5 BASE	0.95±0.53	0.34±0.04	2.3±0.3	0.96±0.04	1.6±0.7	0.34±0.17	2.2±1.0	0.95±0.03
6 BASE	1.5±0.70	0.22±0.09	3.5±0.9	0.95±0.04	1.9±1.0	0.34±0.18	2.8±2.4	0.95±0.04
7 BASE	1.6±1.1	0.24±0.05	2.9±1.1	0.95±0.05	1.7±0.3	0.25±0.16	3.5±1.6	0.94±0.07

Tabla No. XXVII.- Constantes farmacocinéticas obtenidas del análisis individual de los datos de dosis únicas y múltiples, asumiendo un modelo de 1 compartimento, con una absorción de cero orden y una eliminación de primer orden.

Estos resultados indican, que una absorción de orden cero y una eliminación de primer orden, describe mejor los datos obtenidos de una administración de dosis únicas, que los obtenidos en dosis múltiples.

Utilizando el tratamiento 2, como ejemplo, podemos observar mediante las figuras No. 30 y 31, la exactitud relativa de los dos modelos.

Estas curvas, obtenidas del promedio de los datos, ilustrando que el modelo de orden cero, describe mejor los datos que se obtienen después de una administración de dosis únicas de eritromicina y el modelo de primer orden, describe relativamente mejor los datos obtenidos después de una administración de dosis múltiples de eritromicina.

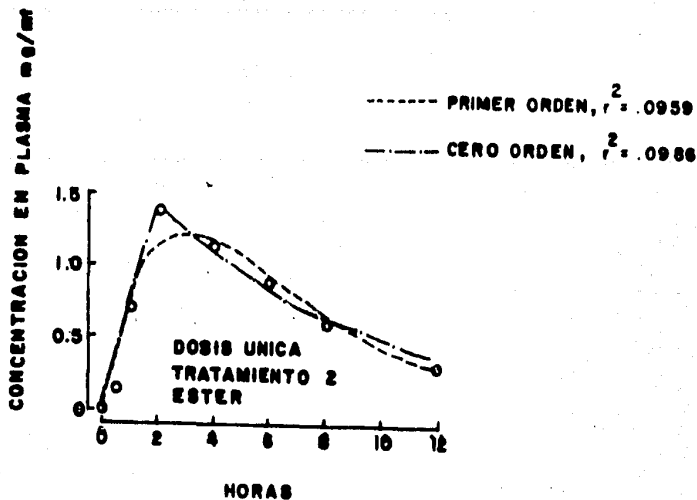


Fig. No. 30.- Curvas obtenidas en plasma, utilizando los datos obtenidos en el tratamiento No. 2 en dosis únicas (cápsulas de estolato de eritromicina), asumiendo modelos de absorción de - cero y primer orden (29)

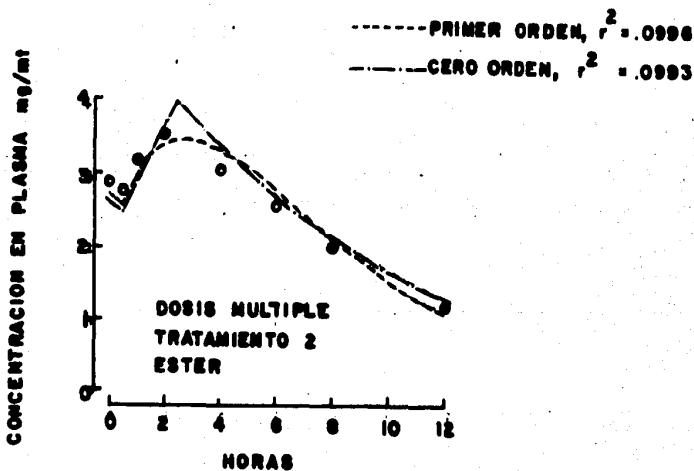


Fig. No. 31.- Curvas obtenidas en plasma, utilizando los datos obtenidos en el tratamiento No. 2, en dosis múltiples (cápsulas de estolato de eritromicina), asumiendo modelos de absorción de - cero y primer orden (29).

IV.4.- FARMACOCINETICA DE LACTOBIONATO Y GLUCONEPTONATO DE ERITROMICINA DESPUES DE UNA ADMINISTRACION INTRAVENOSA.

IV.4.1.- FARMACOCINETICA DE ERITROMICINA SEGUIDA DE UNA INFUSION INTRAVENOSA DE LACTOBIONATO Y GLUCONEPTONATO DE ERITROMICINA EN INDIVIDUOS CON FUNCION RENAL NORMAL.

La eritromicina es activamente depurada de el cuerpo por el hígado y sólo del 10 al 15% del fármaco, es excretado en la forma activa por los riñones; por lo tanto el tiempo de vida media del antibiótico circulante puede no ser influenciada significativamente por variaciones en las funciones renales. Se llevó a cabo un estudio que permite observar la farmacocinética de la eritromicina después de una infusión intravenosa (30). En este estudio participaron 7 sujetos, de los cuales, los sujetos del 1 al 6, recibieron lactobionato de eritromicina equivalente a 500 mg de eritromicina base equivalente, mediante una infusión continua durante 30 minutos dentro de la vena del brazo. Un mes más tarde, los sujetos 6 y 7 recibieron glucoheptonato de eritromicina equivalente a 500 mg de eritromicina base, de la misma manera que en la administración del lactobionato. Posteriormente los sujetos del 5 al 7, recibieron una dosificación seguida de una diálisis. La infusión fue suspendida, aproximadamente a las 8.00 a.m., 1 hora después del desayuno. Se tomaron 5 ml de sangre inmediatamente después de la infusión y a las 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de terminada la infusión. La orina fue colectada cuantitativamente en intervalos durante la infusión. La actividad antimicrobiana de la eritromicina en suero y orina fue determinada por el método microbiológico (). -- Los niveles de eritromicina en suero, se encuentran reportados en la Tabla No. XXXIII.

SUJETO	CONCENTRACION DE ERITROMICINA EN SUERO								
	0 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	24 hr
1	12.4	6.4	5.0	3.1	1.9	1.2	0.4	-	-
2	9.9	5.0	2.5	2.0	1.3	1.0	0.4	-	-
3	12.2	3.9	2.5	1.3	0.8	0.5	0.2	-	-
4	9.9	4.0	2.0	1.6	1.0	0.6	0.4	-	-
5	7.8	2.5	2.0	1.6	1.2	0.7	0.4	-	-
6(a)	9.9	3.1	2.5	1.4	0.9	0.5	0.4	-	-
6(b)	8.1	2.5	1.6	1.0	0.9	0.6	0.4	0.2	-
7	7.9	4.9	3.8	2.4	2.0	1.6	1.2	1.0	0.2

Tabla No. XXXIII.- Concentraciones de eritromicina en suero, después de una administración intravenosa de lactobionato de eritromicina (sujetos del 1 al 6 (a) y glucoheptonato de eritromicina (sujetos 6 (b) y 7) (30).

Este tipo de perfiles son compatibles con un modelo cinético de 2 compartimientos, donde la eliminación proviene del compartimiento central Fig. No. 32.

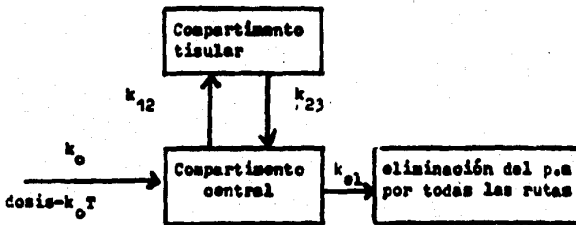


Fig. No. 32.- Modelo cinético de 2 compartimientos (30)

Los niveles de eritromicina fueron descritos mediante la siguiente ecuación:

$$C = \frac{k_0}{V_1 k_{el}} \left[\frac{(k_{el} - \beta)}{(\alpha - \beta)} (1 - e^{-\alpha T}) e^{-\beta(t-T)} - \frac{(k_{el} - \alpha)}{(\alpha - \beta)} (1 - e^{-\beta T}) e^{-\alpha(t-T)} \right]$$

Donde:

k_0 = Constante de velocidad de orden cero para la infusión de la eritromicina.

k_{12} y k_{21} = Las constantes de velocidad de 1er. orden para la distribución del fármaco entre el compartimiento central y los compartimientos periféricos.

k_{el} = Constante de eliminación del fármaco del compartimiento central.

V_1 = Volúmen aparente de distribución del compartimiento central.

T = Tiempo de infusión.

t = Tiempo total transcurrido desde el comienzo de la infusión.

El complejo de las constantes alfa y beta, se encuentra dado por:

$$\alpha = 0.5 (k_{12} + k_{21} + k_{el}) \pm \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{el})^2 - 4k_{21}k_{el}} \quad (8)$$

El tiempo de vida media de eliminación esta dada por el $\ln 2/\alpha$

La concentración y el porcentaje de la eritromicina en orina se encuentran recopilados en la Tabla No. XXXIV. y los parámetros farmacocinéticos, se encuentran resumidos en la Tabla No. XXXV.

SUJETO	PERIODO DE COLECCION						Vol. 1
	2 ^a	2 - 4	4 - 8	8 - 12	12 - 24	24-48	
1 Concentración	125.1	30.7	51.2	12.5	0.1	0.0	2.3
(%)	8.0	9.2	10.7	11.4	11.4	11.4	
2 Concentración	195.4	60.6	24.9	9.7	0.5	0.0	2.9
(%)	1.6	2.6	3.4	4.1	4.2	4.2	
3 Concentración	78.5	27.2	-	7.9	0.3	0.0	3.2
(%)	4.9	6.7	-	7.4	7.4	7.4	
4 Concentración	18.5	-	3.1	0.4	0.0	0.0	2.8
(%)	1.0	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	
5 Concentración	6.4	-	2.5	0.3	0.0	0.0	1.4
(%)	0.2	-	0.3	0.3	0.3	0.3	
6a Concentración	-	-	-	0.0	0.1	0.0	0.8
(%)	-	-	-	0.1	0.1	0.1	
6b Concentración	-	0.8	-	-	0.4	0.0	0.4
(%)	-	0.1	-	-	0.1	0.1	
7 Concentración	-	-	-	-	3.1	-	0.02
(%)	-	-	-	-	0.1	-	

Tabla No. XXXIV.- Concentración y porcentajes de eritromicina recuperada en la orina, después de la administración intravenosa de lactobionato de eritromicina (sujetos del 1 al 6 (a)) y glucoheptonato de eritromicina (sujetos 6 (b) y 7). (d = valores combinados para intervalos de dos o más colecciones de orina) (30).

PARAMETRO	SUJETO							
	1	2	3	4	5	6(a)	6(b)	7
k , hr ⁻¹	1.7	0.8	1.4	1.6	2.1	1.2	0.4	0.2
k , hr ⁻¹	0.36	0.34	0.35	0.29	0.23	0.33	0.18	0.01
$t_{1/2}$ el. (hr)	1.9	2.0	2.0	2.4	3.0	2.1	3.9	7.0
k_{12} , hr	0.34	0.07	0.34	0.52	0.94	0.24	0.05	0.01
k_{21} , hr ⁻¹	1.25	0.42	0.59	0.64	0.74	0.51	0.39	0.13
k el. hr ⁻¹	0.49	0.63	0.87	0.71	0.66	0.80	0.30	0.14
V l. 2 ^a	45	54	60	50	61	58	83	101
Vd (ss) %	57	63	95	90	138	85	93	143
Cl % al/min.	275	428	452	453	502	525	285	141
Cl ₂ ml/min.	21	20	47	1.6	1.0	1.0	1.0	1.0
r^{20}	+0.992+0.991+0.990+0.999+0.998+0.989+0.981 +0.992							

Tabla No. XXXV.- Valores de los parámetros farmacocinéticos a partir de los datos obtenidos, después de una administración intravenosa de lactobionato y glucoheptonato de eritromicina (30)

IV.4.2.- VARIABILIDAD INDIVIDUAL DESPUES DE LA ADMINISTRACION INTRA
VENOSA DE ERITROMICINA.

El presente estudio fue designado para (31) :

- 1.- Examinar la variabilidad en la farmacocinética de la eritromicina en forma de lactobionato de eritromicina, después de una administración intravenosa en un gran número de sujetos.
- 2.- Determinar la linealidad de los parámetros farmacocinéticos después de una administración de diferentes dosis a los mismos sujetos.
- 3.- Evaluar la utilidad de las técnicas utilizadas en el estudio farmacocinético de la eritromicina.

El tipo de regímenes que se utilizaron en este estudio fueron:

- a) Régimen 1.- Designado para evaluar la variabilidad entre los sujetos y consistió en la administración de 250 mg (equivalente a la base) de lactobionato de eritromicina, infundido durante 3 minutos (31).
- b) Régimen 2.- Designado para evaluar la linealidad de la farmacocinética sobre dosis de 125, 250, 500 y 900 mg (equivalentes a eritromicina base) de lactobionato de eritromicina infundido por 15 minutos.

Las muestras de sangre (5 ml) fueron tomadas inmediatamente antes de la infusión y a los 3, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 180, 210, 270, 300, 360 y 420 minutos. Para ambos regímenes se colectó la orina inmediatamente antes de la infusión y después a intervalos de 1 hora.

En el régimen 2, se determinó además la concentración en saliva (0.3 - 0.5 ml), la cual fue recolectada, al mismo tiempo que la colección de la orina.

El método utilizado para cuantificar la eritromicina, fue el microbiológico.

Los datos obtenidos fueron ajustados a una ecuación bioexponencial:

$$C_t = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} \quad (9)$$

Los coeficientes A y B en la ecuación 1, fueron corregidos con los tiempos de infusión y las constantes farmacocinéticas fueron calculadas para un modelo abierto de 2 compartimientos clásico.

Los datos de concentración-tiempo de la saliva, fueron descritos -- adecuadamente por una relación monoexponencial aplicando un modelo -- abierto de 1 compartimiento.

El curso temporal de la excreción urinaria en los intervalos de -- tiempo de colección fueron usados para evaluar la vida media urinaria -- de la eritromicina.

La depuración renal Cl_r , fue calculada de la fracción acumulada de la dosis (f_u) aparecida en la orina y de la depuración total corporal -- de suero (Cl_s) utilizando la siguiente ecuación:

$$Cl_r = f_u \cdot Cl_s \quad (10)$$

Régimen 1: Variabilidad entre sujetos.

Los parámetros farmacocinéticos que describen la disposición de -- eritromicina después de una administración de 250 mg (equivalente a la -- base) de lactobionato, se resumen en la Tabla No. XXXVI.

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
Vc (l)	11.9 ± 4.5	19.5 ± 8.4	15.7 ± 1.7
Vo (l Kg)	0.17 ± 0.06	0.34 ± 0.14	0.26 ± 0.14
Vd (l)(ss)	46.2 ± 11.0	42.6 ± 12.3	44.4 ± 11.4
Vd (l Kg) (ss)	0.66 ± 0.12	0.75 ± 0.24	0.20 ± 0.19
T _{1/2} (h)	0.09 ± 0.04	0.14 ± 0.09	0.11 ± 0.07
T _{1/2} (h)	1.6 ± 0.2	1.3 ± 0.4	1.5 ± 0.3
Cl _s (l h)	25.1 ± 6.1	27.5 ± 8.8	26.3 ± 7.5
Cl _s (l h ⁻¹ Kg ⁻¹)	0.36 ± 0.08	0.49 ± 0.19	0.42 ± 0.15
Cl _r (l h)	3.8 ± 2.6	3.1 ± 2.2	3.4 ± 2.4
f _u	0.14 ± 0.06	0.11 ± 0.07	0.12 ± 0.07
T _{1/2} (orina)	1.0 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.2

Tabla No. XXXVI.- Parámetros farmacocinéticos, que describen la disposición de la eritromicina, después de la administración de lactobionato -- de eritromicina (equivalente a 250 mg de la base), después de una infusión durante 3 minutos (régimen 1), donde Cl_s es la depuración total; -- Cl_r: depuración renal, f_u: fracción de la dosis excretada inalterada en la orina; T_{1/2}: tiempo de vida media calculado de los datos de suero; T_{1/2}: vida media calculada de los datos urinarios; Vc: volúmen de -- distribución inicial y V_dss: volúmen de distribución aparente en el estado de equilibrio (31).

La variabilidad procedente de las características físicas puede observarse claramente. Además existen diferentes farmacocinéticas - entre ambos sexos, en el comportamiento farmacocinético de la eritromicina (31).

Régimen 2: Variabilidad en relación a la dosis.

Las bajas concentraciones en suero y los parámetros farmacocinéticos, provenientes de las dosis de 125, 250, 500 y 900 mg de eritromicina, administradas intravenosamente, son dadas en la Fig. No. 33 y Tabla No. XXXVII.

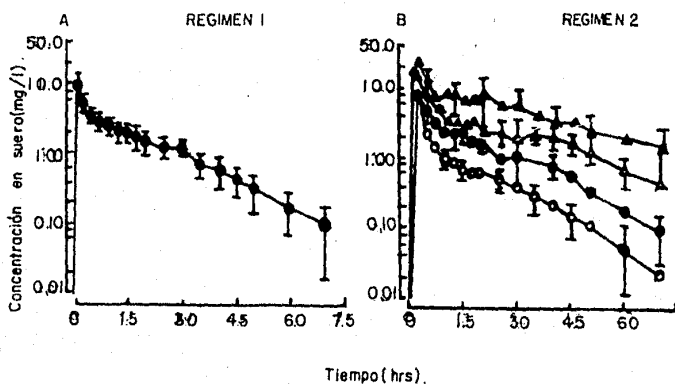


Fig. No. 33.- Concentraciones de eritromicina en suero, después de una infusión intravenosa durante 15 min. de lactobionato de eritromicina (equivalente a 250 mg de base) durante 3 minutos (a) y (b);- 125 (o), 250 (●), 500 (▲) y 900 (▲) mg de lactobionato de eritromicina (equivalentes a la base) (31).

	n	DOSIS (mg. equiv. a base)			
		125	250	500	900
(a) SUERO					
Vc (1)		10.3±1.9	18.6±17.6	17.9±4.8	31.3±29.2
Vd (1)		33.0±4.5	40.4±25.1	70.3±11.4	76.7±26.6
T _{1/2} (h)		0.11±0.02	0.08±0.04	0.12±0.03	0.16±0.15
T _{1/2} (h)		1.3±0.1	1.3±0.2	2.4±0.4	2.4±0.4
C ₁ (1 h)		28.1±5.9	28.9±14.4	25.3±4.3	26.3±11.8
ABC (mg l ⁻¹ h)		4.6±0.9	10.5±3.0	19.4±3.3	41.0±23.1
(b) URINA					
f _u		5.6±2.3	4.8±1.2	10.3±2.3	17.1±11.0
C ₁ (1 h)		1.5±0.4	1.3±0.8	2.7±0.5	4.4±3.6
T _{1/2} (1)		1.2±0.2	1.2±0.2	1.3±0.2	1.4±0.3
(c) SALIVA					
Vd (1)		140±10	141±81	133±113	92±76
C ₁ (1 h)		104±59	86±44	62±42	41±29
T _{1/2} (h)		1.0±0.1	1.1±0.1	1.4±0.3	1.5±0.3

Tabla No. XXXVII.- Parámetros farmacocinéticos, que describen la disposición de la eritromicina en relación con la dosis -- (Régimen 2) (31).

Como se puede observar, hay una diferencia en el compartimiento farmacocinético entre las dos dosis más bajas y las dos dosis más altas.

No se encontró diferencia en el C₁ entre las dosis; ABC, fue directamente proporcional a la dosis. Sin embargo hay una tendencia de C₁ y f_u al incrementar la dosis (31).

El tiempo de vida media urinario fue correlacionado con el tiempo de vida media del suero, aunque los valores de C₁ no fueron correlacionados con C₁.

Las concentraciones en la saliva fueron correlacionadas con las concentraciones del suero como se observa en la Fig. No. 34.

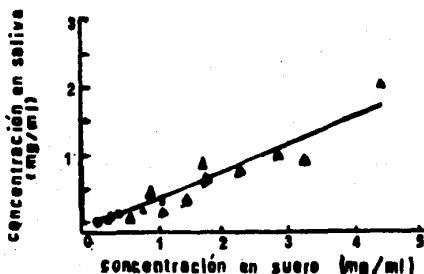


Fig. No. 34.- Correlación entre las concentraciones en saliva -- (Y) y en suero (X), en un sujeto, en base al incremento de la dosis: 125 mg ○, 250 mg □, 500 mg ▲ y 900 mg ▼ (31).

La vida media derivada de las concentraciones de eritromicina en saliva fueron similares a las del suero y muestran la misma tendencia hacia la dependencia de la dosis, los volúmenes de distribución y las depuraciones obtenidas de la saliva, no fueron correlacionados con los del suero. Sin embargo, las concentraciones en saliva también muestran una dependencia de la dosis, la cual no se refleja en los volúmenes de distribución, como se puede observar en la Tabla No. XXXVIII.

Sujeto	Dosis (mg)	V_o (l)	$V_{d,ss}$ (l)	Cl_s (l/h)	Cl_R (l/h)	$T_{1/2}$ (l)	$T_{1/2, sal}$ (h)	$T_{1/2, orina}$ (h)	$V_{d, sal}$ (l)	Cl_{sal} (l/h)
22	125	12	39	34.0	1.5	1.2	0.7	1.4	127	119
	250	34	83	45.3	2.6	1.5	1.1	1.3	169	108
	500	24	88	26.4	1.9	2.9	1.4	1.3	178	86
	900	19	92	29.2	8.5	2.6	1.7	1.0	180	74
23	125	9	28	28.0	0.8	1.2	1.0	1.4	54	39
	250	3	19	18.5	2.8	2.1	1.1	1.4	66	40
	500	12	68	28.9	2.8	2.1	1.1	1.6	33	21
	900	65	92	36.3	2.7	2.0	1.2	1.7	51	30
24	125	11	30	22.2	1.9	1.3	1.1	1.0	111	72
	250	8	31	23.0	0.9	1.2	0.9	1.1	53	40
	500	18	62	20.6	2.7	2.4	1.1	1.3	50	30
	900	10	46	13.3	1.9	2.6	1.6	1.4	45	20
25	125	11	36	23.2	1.6	1.4	1.0	1.1	138	96
	250	41	41	21.1	1.2	1.4	1.2	1.0	166	98
28	125	8	32	30.6	1.5	1.2	1.0	1.2	272	196
	250	6	28	23.0	1.2	1.3	1.2	1.4	249	142
	900	17	64	28.6	3.2	2.1	1.7	1.1	272	109

Tabla No. XXXVIII.- Constantes farmacocinéticas individuales de cada sujeto: Régimen 2 (31).

Se observó que hay una marcada variación entre sujetos en el promedio de la saliva y la relación de concentración en el suero, además se observó que la relación suero-saliva a la 1a. hora fue considerablemente más alta que en todas las subsiguientes muestras, como se puede observar en la Fig. No. 35.

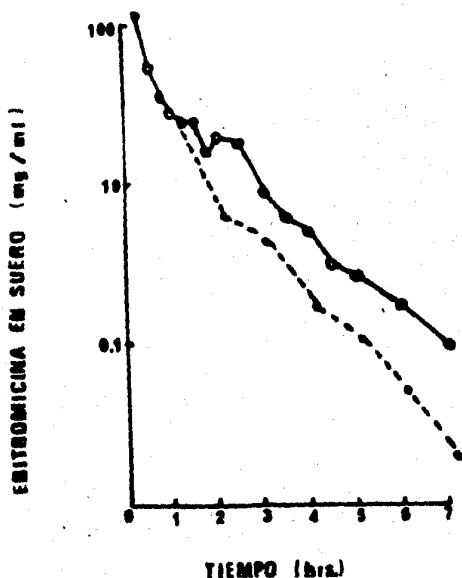


Fig. No. 35.- Relación de la concentración en suero-tiempo en un sujeto con una dosis de 250 mg (○). La superposición de las concentraciones en saliva ilustra una paralela declinación después de 1 hora (●) (31).

V.- ESTUDIO - SOCIOECONOMICO

Mediante el presente estudio socio - económico, realizado entre los antibióticos de amplio espectro que con mayor frecuencia se manejan en nuestro país: Tetraciclina, Cloranfenicol y Eritromicina, se puede observar, mediante las ventas realizadas a dos de las instituciones que forman parte del Sector Salud: I.M.S.S. (Instituto Mexicano del Seguro Social) e I.S.S.T.E. (Instituto de Seguridad y - Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado), la gran demanda que presenta la Eritromicina, así como algunos de sus derivados.

La proporción de la demanda de estos productos, se ve reflejada en las Ventas Totales de enero a diciembre a partir de los años 1976 - 1981; dichas ventas se encuentran resumidas más adelante en forma de tablas.

Las formas farmacéuticas más comunes en las que estos antibióticos se presentan son: Cápsulas, Tabletas, Suspensiones y Soluciones Inyectables.

Las presentaciones comerciales tanto de Tetraciclina, Cloranfenicol como de Eritromicina que se manejan con mayor frecuencia en el Sector Salud son :

a) ERITROMICINA

- 1.- Tabletas que contienen: 250 mg. de Eritromicina Base o Estearato de Eritromicina equivalente a 250 mg de Eritromicina Base.

Presentación : Envase con 12 tabletas.

- 2.- Cápsulas que contienen : Estolato de Eritromicina o Estearato de Eritromicina equivalente a 250 mg. de Eritromicina Base.

Presentación : Envase con 12 cápsulas.

- 3.- Suspensión que contiene: Lactobionato de Eritromicina o Estearato de Eritromicina, cada 5 ml equivalen a 125 mg de Eritromicina Base.

Presentación : Frasco con 60 ml.

b) CLORANFENICOL

- 1.- Suspensión que contiene: Palmitato de Cloranfenicol; cada - 5 ml equivalen a 125 mg. de Cloranfenicol Base.

Presentación : Frasco con 60 ml.

- 2.- Cápsulas que contienen: 250 mg. de Cloranfenicol levógiro.
Presentación : Envase con 12 cápsulas.
- 3.- Succinato de Cloranfenicol: Polvo para solución inyectable equivalente a 1 g. de Cloranfenicol Base.
Presentación : Frasco con 1 g. y diluyente.

c) TETRACICLINA

- 1.- Cápsulas o tabletas que contienen: Clorhidrato de Tetraciclina equivalente a 250 mg. de Tetraciclina Base.
Presentación : Envase con 12 cápsulas o tabletas.
- 2.- Clorhidrato de Tetraciclina: Polvo para solución inyectable equivalente a 100 mg. de Tetraciclina Base.
Presentación: Frasco ampula con 100 mg. y diluyente.
- 3.- Clorhidrato de Tetraciclina: Polvo para solución inyectable equivalente a 500 mg. de Tetraciclina Base.
Presentación : Frasco ampula con 500 mg. y diluyente.
- 4.- p-Metil Tetraciclina : Polvo para solución inyectable equivalente a 150 mg. de Tetraciclina Base.
Presentación : Frasco ampula con 150 mg. y diluyente.
- 5.- Oxitetraciclina preconstituida; equivalente a 250 mg. de Tetraciclina Base.
Presentación : Ampolleta con 3 ml.
- 6.- Cápsulas que contienen: Dimetil Tetraciclina equivalente a 150 mg. de Tetraciclina Base.
Presentación : Envase con 12 cápsulas.
- 7.- Suspensión que contiene: Clorhidrato de Tetraciclina y Palmitato de Tetraciclina equivalente a 2 g. de Tetraciclina Base. Cada 5 ml contienen 100 mg. de Tetraciclina Base.
Presentación : Frasco con 60 ml.

V E N T A S

1976

Antibiótico	Piezas	
ERITROMICINA 2a	5,686,129	14.00
CLORANFENICOL 1b	656,936	8.00
2b	1,971,058	6.00
3b	798,594	7.00
TETRACICLINA 1c	2,902,339	7.00
2c	508,479	3.60
3c	23,261	6.60
4c	47,513	8.50
5c	442,607	8.00
6c	2,000	8.00

1977

Antibiótico	Piezas	\$
ERITROMICINA 2a	4,964,510	14.00 - 18.00
3a	2,260,856	11.00 - 12.00
CLORANFENICOL 1b	190,615	8.00
2b	1,397,177	6.00 - 8.00
3b	458,489	7.00 - 9.00
TETRACICLINA 1c	2,340,661	7.00 - 9.00
2c	306,249	3.20
3c	7,977	6.60
4c	168,231	9.00
5c	9,118	8.80
6c	2,500	8.80

1978

Antibiótico	Piezas	\$
ERITROMICINA 2a	5,272,757	13.00 - 14.00
CLORANFENICOL 2b	1,539,812	5.00 - 6.00
3b	122,943	7.00
TETRACICLINA 1c	3,465,183	6.00 - 7.00
2c	323,076	3.20
3c	12,262	6.00
4c	415,994	9.00 - 10.00

V E N T A S

1979

Antibiótico	Piezas	\$
ERITROMICINA		
2a	4,744,219	13.50 - 15.50
3a	3,248,189	11.00 - 12.00
CLORANFENICOL		
1b	431,627	6.00 - 8.00
2b	994,195	6.00 - 8.00
3b	214,458	6.80 - 7.00
TETRACICLINA		
1c	181,452	6.50 - 7.50
2c	221,361	2.90 - 3.20
4c	61,378	5.20 -

1980

Antibiótico	Piezas	\$
ERITROMICINA		
2a	11,653,375	16.00 - 23.00
3a	4,816,475	14.00 - 18.00
CLORANFENICOL		
2b	1,814,156	10.50 - 11.50
3b	1,003,003	15.60 -
TETRACICLINA		
1c	2,947,105	7.00 - 8.50
2c	136,932	8.00

1981

Antibiótico	Piezas	\$
ERITROMICINA		
2a	4,074,550	21.00 - 23.00
3a	1,252,534	17.00 - 18.00
CLORANFENICOL		
1b	1,107,026	10.00 - 11.00
2b	2,500	11.00 -
3b	98,730	15.00 -
TETRACICLINA		
1c	1,244,247	10.50 - 11.50
2c	1,200	8.00 -

VENTAS TOTALES DE ENERO A DICIEMBRE

1 9 7 6

ERITROMICINA		TETRACICLINA		CLORANFENICOL	
I.M.S.S.	I.S.S.S.T.B.	I.M.S.S.	I.S.S.S.T.B.	I.M.S.S.	I.S.S.S.T.B.
\$	\$	\$	\$	\$	\$
91,034,106.66 (2a)	8,024,392.00 (2a)	17,675,310.57 (1a)	2,341,065.00 (1a)	4,566,298.95 (1b)	2,157,591.70 (2b)
	3,291,838.40 (3a)	71,941,419.02 (2a)	11,858.25 (2a)	9,668,757.70 (2b)	939,032.50 (3b)
		139,566.00 (3a)	46,104.00 (3a)	4,651,126.65 (3b)	689,191.40 (1b)
		41,925.40 (4a)	160,000.00 (6a)		
		3,894,946.82 (5a)	1,027,305.00 (7a)		
91,034,106.66	11,316,231.40	93,593,167.81	3,586,332.25	18,886,183.30	3,785,715.60
TOTAL : \$ <u>102,350,338.06</u>		TOTAL : \$ <u>97,179,500.06</u>		TOTAL : \$ <u>22,671,898.90</u>	

1 9 7 7

72,040,851.00 (2a)	5,360,153.50 (2a)	14,083,591.85 (1a)	2,215,564.64 (1a)	1,549,699.95 (1b)	1,680,093.30 (2b)
	2,816,776.30 (3a)	744,892.80 (2a)	235,104.00 (2a)	6,845,064.62 (2b)	501,957.90 (3b)
		32,648.20	22,000.00 (8a)		609,499.21 (1b)
			514,980.92 (7a)		
72,040,851.80	8,176,929.80	14,881,132.85	2,987,649.56	8,394,764.57	2,791,550.41
TOTAL : \$ <u>80,217,781.60</u>		TOTAL : \$ <u>17,868,782.41</u>		TOTAL : \$ <u>11,186,314.98</u>	

VENTAS TOTALES DE ENERO A DICIEMBRE

1 9 7 8

ERITROMICINA		TETRACICLINA		CLORAMPENICOL	
I.M.S.S. \$	I.S.S.S.T.E. \$	I.M.S.S. \$	I.S.S.S.T.E. \$	I.M.S.S. \$	I.S.S.S.T.E. \$
68,428,702.31 (2a)	6,648,891.12 (2a)	10,070,304.37 (1a)	2,370,651.30 (1a)	2,066,998.33 (1b)	1,214,756.00 (2b)
	3,709,331.83 (3a)	500,521.10 (2a)	174,489.60 (2a)	7,888,587.00 (2b)	868,791.65 (3b)
		43,764 (3a)	66,648.00 (8a)	6,193,745.30 (3b)	237,607.38 (1b)
		123,651.33 (4a)	500,906.16 (7a)		
		1,014,103.60 (5a)			
68,428,702.31	10,358,222.95	11,752,344.90	3,112,707.26	16,149,330.63	2,321,155.03
TOTAL : \$ <u>78,786,923.26</u>		TOTAL : \$ <u>14,865,052.16</u>		TOTAL : \$ <u>18,470,483.60</u>	

1 9 7 9

60,935,719.78 (2a)	10,119,014.80 (2a)	1,218,475.00 (1a)	2,054,720.00 (1a)	1,007,456.00 (1b)	1,912,286.80 (2b)
	3,489,697.70 (3a)	398,337.66 (2a)	246,294.52 (2a)	7,928,308.30 (2b)	545,175.00 (3b)
		47,463.00 (4a)	124,500.00 (7a)	1,484,648.25 (3b)	264,666.48 (1b)
		319,165.60 (5a)			
60,935,719.78	13,608,712.50	1,983,441.26	2,428,514.52	10,420,412.55	2,722,128.28
TOTAL : \$ <u>74,544,432.28</u>		TOTAL : \$ <u>4,411,955.78</u>		TOTAL : \$ <u>13,142,340.83</u>	

VENTAS TOTALES DE ENERO A DICIEMBRE

1980

ERITROMICINA		TETRACICLINA		CLORANFENICOL	
I.M.S.S.	I.S.S.S.T.E.	I.M.S.S.	I.S.S.S.T.E.	I.M.S.S.	I.S.S.S.T.E.
\$	\$	\$	\$	\$	\$
87,165,751.95 (2a)	17,712,627.00 (1a)	4,192,122.61 (1a)	3,909,897.00 (1a)	12,096,473.79 (2b)	4,326,916.00 (2b)
	4,260,180.00 (3a)	636,846.81 (2a)		3,504,950.93 (3b)	1,285,494.00 (3b)
		13,993.50 (5a)			
87,165,751.95	21,972,807.00	4,844,962.92	3,909,897.00	14,601,424.72	5,612,410.00
Total :	\$ <u>109,138,558.95</u>	Total :	\$ <u>8,754,859.92</u>	Total :	\$ <u>21,213,834.72</u>

1981

241,806,029.96 (2a)	23,943,038.62 (1a)	22,805,763.40 (1a)	4,588,058.50 (1a)	25,573,644.08 (2b)	1,668,866.90 (2b)
79,667,737.00 (3a)	8,821,282.50 (3a)	12,000.00 (2c)		12,485,537.80 (3b)	1,421,455.30 (3b)
321,473,766.96	32,764,321.12	22,817,763.40	4,588,821.90	38,059,181.88	3,090,322.10
Total :	\$ <u>354,238,088.08</u>	Total :	\$ <u>27,405,821.90</u>	Total :	\$ <u>41,149,503.98</u>

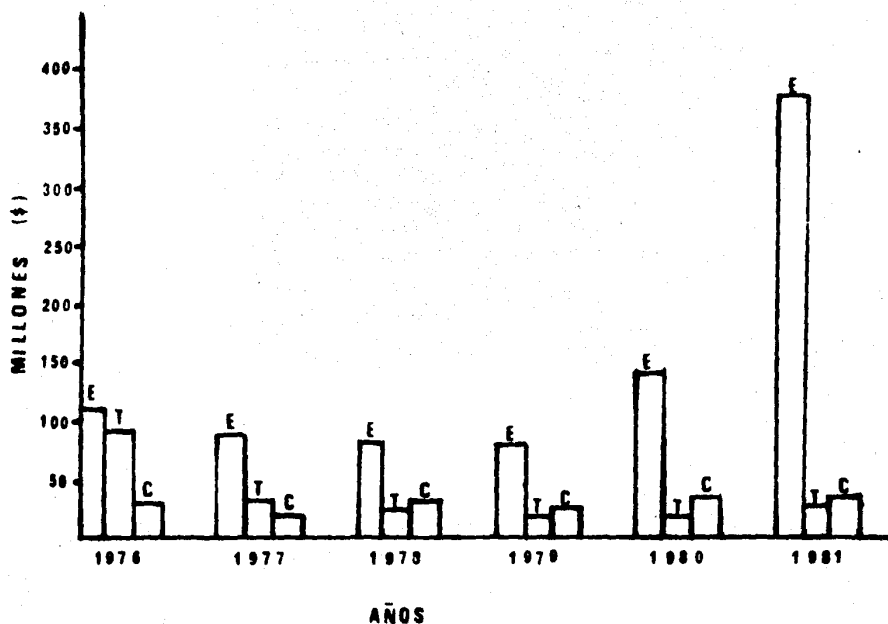


Fig.No.:36.- Estudio comparativo de las ventas realizadas de 1976 a 1981 entre los tres antibióticos de amplio espectro que más se consumen en nuestro país: Eritromicina, Tetraciclina y Cloranfenicol.

VI.- COMENTARIOS

Los principales metabolitos del Estolato de Eritromicina (lauril sulfato de propionil Eritromicina), son : La butirolactona y el ácido-4 hidroxil butírico, además el sulfato es hidrolizado y el resultado alcohol laurílico es oxidado (vía oxidación ácidos grasos) a CO₂.

Todos los compuestos de Eritromicina, deben ser primeramente hidrolizados a la Base para ser biológicamente activos.

El compuesto más estable y el que presenta una mayor biodisponibilidad, es el Estolato de Eritromicina, después la Eritromicina Base recubierta y por último el Estearato de Eritromicina.

Los factores observados que afectan la biodisponibilidad de la Eritromicina son :

1).- La presencia de la comida antes y después de la administración; así como el tipo de comida que se ingiere.

La biodisponibilidad tanto del Estearato de Eritromicina como la Eritromicina Base, parece ser disminuida por la presencia de la comida; no así para el Estolato de Eritromicina.

Se observó que una comida rica en grasas aumenta la biodisponibilidad de la Eritromicina.

2).- La forma farmacéutica en la que se administre la Eritromicina.

Se observó que la Eritromicina administrada en forma de suspensión presentó una mayor biodisponibilidad, que cuando se administró en forma de tabletas o cápsulas.

3).- El tipo de derivado administrado.

Se observó que el Estolato de Eritromicina, presentó una mayor biodisponibilidad, que la que presentaron el Estearato de Eritromicina y la Eritromicina Base.

4).- La cantidad de fluido que se administre en la dosificación de la Eritromicina.

Se observó que a mayor cantidad de fluido ingerido durante la dosificación, se presentó una mayor biodisponibilidad.

5).- La velocidad de disolución de la Eritromicina.

Se observó que es un paso limitante muy importante, ya que de ello depende que se lleve a cabo la absorción de la Eritromicina.

La Eritromicina a dosis múltiples, puede ser descrita por un modelo lineal de un compartimento con las siguientes características:

- a) Un tiempo de retardo entre el tiempo de administración y el inicio de la absorción.
- b) Más bien una absorción aparente de orden cero que una de primer orden.
- c) Una variabilidad en la proporción y el grado de absorción de dosis a dosis.
- d) Una variabilidad día a día en la cinética de eliminación.
- e) Un modelo de primer orden describe mejor los datos obtenidos después de una administración de dosis múltiples de Eritromicina.

Los datos obtenidos después de la administración I.V. de Eritromicina, son compatibles con un modelo cinético de 2 compartimentos, donde la eliminación proviene del compartimento central, con una cinética aparente de primer orden.

La administración de Eritromicina por vía I.V., a diferentes dosis, mostró que el ABC es directamente proporcional a la dosis, con un incremento en la depuración al incrementar la dosis.

Del estudio socio-económico se puede decir que la Eritromicina, en base a las ventas realizadas al Sector Público, es el antibiótico de amplio espectro que más se consume en nuestro país, de ahí la importancia de que se conozcan los factores que afectan su biodisponibilidad para poder obtener el efecto farmacológico deseado, así como la cinética que sigue después de su absorción, para poder determinar el régimen de dosificación más adecuado para combatir la enfermedad a tratar.

VII.- CONCLUSIONES

En base a la monografía presentada se pueden sacar varias conclusiones las cuales son :

- 1) Mediante técnicas apropiadas, es posible conocer los metabolitos de un fármaco, esto es importante debido a que los metabolitos -- formados pueden ser tóxicos, inocuos, presentar una acción farmacológica más intensa o bien en el caso de que se administre otro fármaco conjuntamente, puede haber una inhibición entre el segundo fármaco y su receptor y no presentarse la respuesta farmacológica deseada, pudiendo presentarse una acumulación del fármaco en el organismo y alcanzar niveles tóxicos.
- 2) La formulación de un producto es uno de los aspectos más importantes que hay que tener en cuenta, para obtener la acción farmacológica deseada ya que de esto depende en primer lugar asegurar la disolución del fármaco, siendo este el paso limitante para que se lleve a cabo su absorción, permitiendo con esto realizar estudios de biodisponibilidad y los factores que la afectan así mismo se puede saber la velocidad con la cual el fármaco es absorbido, distribuido y eliminado del organismo.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- James E. Fulton, Jr. MD; Ph, Garu Pablo
"Topical Antibacterial Therapy for Acne. Study of Family of
Erythromycins".
Arcn. Dermatol. 110/ 1: 83-86 (1974)
- 2.- Frank W, Berry, Jr., M.D.M.P.H. and David L. Ramsay M.D.
"Erythromycins: Identification, mechanisms of action and usage
in Dermatology".
Int. J. Dermatol. 17/8,635-639 (1978)
- 3.- L.D. Sabath
"Six factors that increase the activity of antibiotics in --
vivo"
Infection: 6/suppl 1,67-71 (1978).
- 4.- O.G. Fitznugh and A.A. Nelson
J. Am. Pharm. Assoc, 37, 29 (1948)
- 5.- Patrick J. Murphy., Terry Williams., Robert E. Mc. Mahon., --
Ross F. and Anthony S.
"Metabolism of propionyl erythromycin lauryl sulfate: Fate of
the lauryl sulfate moiety in rat and man."
Drug. Metabolism and Disposition; 3 (3) : 164-70 (1975)
- 6.- Richard H. Meade III
"Drug therapy reviews: Antimicrobial spectrum, pharmacology and
therapeutic use of erythromycin".
AM. J. Hosp. Pharm.; 36 (9), 1185-1189 (1979)
- 7.- Jerome P. Skelly.
"Bioavailability and Bioequivalence"
The journal of Clinical Pharmacology. 16/1011, 539-545, (1976)

- 8.- Easterbrook SM; Hersey JA.
 "Bioautography of erythromycin and its esters"
 J. Chromatogr. 121 (2); 390-94 (1976)
- 9.- Donal G. Fraser.
 "Selection of and oral erythromycin product"
 American Journal of Hospital Pharmacy. 37 (9): 1199-205 (1980)
- 10.- P.J. Mc. Donald, M.B.
 "Studies on absorption of a Newly developed enteric-coated ery -
 thromycin base"
 The Journal of Clinical Pharmacology: 601-606 (1977)
- 11.- Griffith R.S.
 Personal Communication
- 12.- Hans A. Hirsch M.D.
 "Effect of food on absorption of a new form of Erythromycin pro -
 pionate".
 The American Journal of Medical Sciences: 239: 1181/ 198-122/
 202 (1960)
- 13.- P.G. Welling; H. Hwang., P.F. Hewitt and L.L. Lyons.
 "Bioavailability of Erythromycin Stearate: Influence of food -
 and fluid volume"
 Journal of Pharmaceutical Sciences: 67 (6): 764-6 (1978)
- 14.- J. Rutland., N. Berend and G.E. Marlin
 "The influence of food on the bioavailability of a new formula -
 tions of erythromycin stearate and base".
 Br. J. Clin. Pharmacol. 8 (4): 343-7 (1979)
- 15.- H. Saarni; J. Kato and H. Allomen.
 "Erythromycin levels in serum during treatment with erythromy -
 cin stearate and base".
 Ann Clin. Res. : 11 (5), 196-8 (1979)

- 16.- Tserng K. and Wagner J. G.
 "Fluorometric determination of erythromycin and erythromycin propionate in whole blood or plasma and correlation of results with microbiological assay".
 J. Anal. Chem. 48 (2), 348-53 (1976)
- 17.- A.R. Disanto, K.Y. Tserng., D.J. Chodos.
 "Comparative bioavailability evaluation of erythromycin base and its salts and esteres. Erythromycin estolate capsules - vs. enteric-coated erythromycin Base Tablets".
 The Journal of Clinical Pharmacology: 20 (7), 473-43 (1980)
- 18.- Bell, S. and Lake B.
 "Crossover blood level studies with erythromycin estolate -- and a new erythromycin".
 Med. J. Aust. 1:1152 (1967)
- 19.- George A. Holl Clifford E. Roberts, David M. Pery and William M.M.
 "Erythromycin stearate and propionyl erythromycin: A comparison of blood levels obtained after oral administration".
 AM&CT: 2 (4), 231-34 (1960)
- 20.- R.S. Griffith.
 " Comparison of the blood levels obtained after single and -- multiple doses of erythromycin estolate and erythromycin -- estearate".
 The American Journal of Medical Journal of Medical Sciences, 247: 103/69-108/74 (1964)
- 21.- S.M. Bell, Med. J. Aust., 2 1280 (1971)
- 22.- B.G. Boggiano and M. Gleeson
 "Gastric acid inactivation of Erythromycin Estearate in solid dosage forms".
 Journal of Pharmaceutical Sciences 65, 497 (1976)

- 23.- P.G Welling, H, Huang, P.J. Hewitt, *ibis.*, 67, 764 (1978)
- 24.- S. Stavchansky, J.T. Dolusio
 "Correlation of In vivo Bioavailability of Erythromycin Stearate tablets with In vitro tests"
Journal of Pharmaceutical Sciences, 69, 1307 (1980)
- 25.- G.J. Yakatan, W.J. Poyner.
J. Pharmacokinet Biopharm, 2, 355 (1979)
- 26.- C.T. Clark and L. L. Schkade.
 "Statistical Analysis for Administrative Decisions"
 South-Western Publishing, Cincinnati, Ohio, 616 (1974)
- 27.- N.R. Draper and Smith H.
 "Applied Regression Analysis"
 Wiley, New York, N. Y. 169-172 (1966).
- 28.- Wayne A. Celburn, Anthony R. Di Santo
 "Pharmacokinetics of Erythromycin on repetitive dosing"
The Journal of Clinical Pharmacology. 17 (10Pt 1), 592-600 (1977).
- 29.- P.G. Welling R.L. Elliot.
 "Plasma levels following single and repeated doses of Erythromycin Estolate and Erythromycin Stearate".
Journal of Pharmaceutical Sciences. 68 (2), 150-155 (1979)
- 30.- P.G. Welling and W.A. Craig.
 "Pharmacokinetics Intravenous Erythromycin"
Journal of Pharmaceutical Sciences. 67 (8), 1057-1059 (1978)
- 31.- K.L. Austin L. E. Mather
 "Intersubject and dose - related variability after intravenous administration of Erythromycin"
Br. J. Clin. Pharmacol., 10 (3), 273-79 (1980)

32.- Wagner Y.G.

"Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics".

Drug Intelligence Publications, Illinois U.S.A. (1975)

33.- J. Su Aguilar

"Monitor de consumos de medicamentos para el Sector Gubernamental"

años: 1976 - 1981.