

3

2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "CUAUTITLÁN"

EVALUACION QUIMICA Y MICROBIOLOGICA DE ALGUNOS
MEDICAMENTOS (ANTIBIOTICOS) DEL SECTOR SALUD
EN RELACION A LOS DEL MERCADO PRIVADO

T E S I S

Que para obtener el Título de:

Q U I M I C O

P r e s e n t a:

Armando Valdivia Sánchez



Director de Tesis: Q. Rafael García Barrera

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuautitlán Izcalli, Estado de México

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

CAPITULO I	.- INTRODUCCION.....	(1)
CAPITULO II	.- OBJETIVOS.....	(3)
CAPITULO III	.- GENERALIDADES.....	(5)
1	.- Definición.....	(5)
2	.- Clasificación.....	(5)
2.1	.- Por su estructura.....	(5)
2.1.1.	- Penicilinas.....	(5)
2.1.2.	- Cefalosporinas.....	(7)
2.1.3.	- Cloranfenicol y tetraciclinas.....	(8)
2.1.4.	- Aminoglucósidos.....	(9)
2.1.5.	- Tuberculostáticos.....	(10)
2.1.6.	- Sulfonamidas y trimetoprim.....	(10)
2.1.7.	- Agentes antimicóticos o fungistáticos.....	(11)
2.1.8.	- Grupo eritromicina.....	(12)
2.1.9.	- Nitrofuranos.....	(12)
2.2	.- Por su acción.....	(13)
2.2.1.	- Antibióticos que actúan a nivel de la pared bacteriana.....	(13)
2.2.2.	- Antibióticos que actúan en la membrana celular.....	(14)
2.2.3.	- Antibióticos que interfieren la síntesis proteica.....	(14)
2.2.4.	- Antibióticos que impiden la síntesis del DNA.....	(14)
3	.- Espectro bacteriano.....	(15)
4	.- Vías de administración.....	(15)
4.1	.- Vía oral.....	(15)
4.2	.- Vía intramuscular.....	(16)

4.3	.- Vía intravenosa.....	(16)
CAPITULO IV	.- DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	(18)
1	.- Penicilina G procaína.....	(18)
1.1	.- Generalidades.....	(18)
1.1.1.	- Química.....	(19)
1.1.2.	- Absorción-Difusión-Excreción.....	(19)
1.1.3.	- Espectro bacteriano-Mecanismo de acción.....	(20)
1.1.4.	- Dosificación.....	(22)
1.1.5.	- Toxicidad.....	(22)
1.1.6.	- Presentación.....	(23)
1.2	.- Valoración.....	(23)
1.3	.- Resultados.....	(26)
2	.- Ampicilina.....	(28)
2.1	.- Generalidades.....	(28)
2.1.1.	- Química.....	(28)
2.1.2.	- Absorción-Difusión-Excreción.....	(28)
2.1.3.	- Espectro bacteriano-Mecanismo de acción.....	(29)
2.1.4.	- Dosificación.....	(29)
2.1.5.	- Toxicidad.....	(29)
2.1.6.	- Presentación.....	(30)
2.2	.- Valoración.....	(30)
2.3	.- Resultados.....	(31)
3	.- Sulfato de gentamicina.....	(33)
3.1	.- Generalidades.....	(33)
3.1.1.	- Química.....	(33)
3.1.2.	- Absorción-Difusión-Excreción.....	(34)
3.1.3.	- Espectro bacteriano-Mecanismo de acción.....	(34)
3.1.4.	- Dosificación.....	(35)
3.1.5.	- Toxicidad.....	(35)
3.1.6.	- Presentación.....	(36)

3.2	.- Valoración.....	(36)
3.3	.- Resultados.....	(38)
4	.- Estolato de eritromicina.....	(43)
4.1	.- Generalidades.....	(43)
4.1.1.	- Química.....	(43)
4.1.2.	- Absorción-Difusión-Excreción.....	(44)
4.1.3.	- Espectro bacteriano-Mecanismo de acción.....	(44)
4.1.4.	- Dosificación.....	(45)
4.1.5.	- Toxicidad.....	(45)
4.1.6.	- Presentación.....	(46)
4.2	.- Valoración.....	(46)
4.3.	- Resultados.....	(47)
CAPITULO V	.- DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	(52)
	BIBLIOGRAFIA.....	(55)

I.- INTRODUCCION

La medicina ha realizado grandes avances en el curso de este siglo, en la prevención y tratamiento de las enfermedades y hoy se puede esperar la recuperación de pacientes, a quienes hasta hace algunas décadas nada se les podía ofrecer.

En gran parte, todo se inició con el advenimiento de la antibiología. La penicilina, en 1942, sorprendió al mundo por su espectacular influencia sobre septicemias producidas por gérmenes grampositivos y cocos grampositivos y negativos. Rápidamente, a partir de entonces y por la influencia de la antibiología, enfermedades como sífilis, tuberculosis, reumatismo cardiovascular, etc., que eran graves padecimientos con alta letalidad y/o severa invalidez, son en la actualidad meros accidentes de salud en la vida del ser humano.

Es del conocimiento general que el empleo de antibióticos ocupa un lugar predominante en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. El éxito o fracaso de la terapia depende de varios factores, uno de los cuales es la dosis del medicamento empleado.

En la administración de antibióticos, como en la de cualquier otro medicamento, un tratamiento insuficiente, debido a una dosis inferior a la necesaria puede provocar el fracaso total o parcial del tratamiento.

Hoy en día, algunos médicos, como el público en general, hacen uso irracional de los antibióticos, sin considerar que la antibiología correcta exige el conocimiento de la bacteria responsable de la enfermedad del paciente, ya sea por información incorrec

(2)

ta o por falta de recursos o, simplemente por considerar innecesario tal requisito.

II.- OBJETIVOS

Uno de los grupos de medicamentos con mayor prescripción dentro del Sector Salud en nuestro país, es precisamente el de los antibióticos, debido entre otras causas al amplio espectro de enfermedades infecciosas para las que están indicados. Sin embargo, una opinión muy generalizada entre la población que requiere de este tipo de terapia, y específicamente de los medicamentos proporcionados por el Sector Salud (ISSSTE, IMSS, SSA y DIP), es que éstos carecen de la calidad suficiente para asegurar el éxito terapéutico.

Con base en lo anterior, el objetivo principal del presente trabajo es efectuar la valoración de los principios activos de 4 diferentes medicamentos proporcionados por el Sector Salud (1942 - Penicilina G procaína, 1930 Ampicilina, 1954 Gentamicina y 1972 - Eritromicina) y 4 del Mercado Privado con la misma forma farmacéutica y principio activo.

Los métodos de valoración seleccionados fueron: Titulación Iodométrica para ampicilina y penicilina G procaína; Microbiológico para gentamicina y Espectrofotométrico para eritromicina; los cuales se utilizan con el fin de corroborar que la concentración de principio activo etiquetado, corresponda a los límites inferior y superior que se señalan en las farmacopeas.

El corroborar ésto, es de importancia, ya que el exceso o la falta del principio activo, con respecto a la cantidad etiquetada, provocaría un error en la dosificación del medicamento, implicando posibles deficiencias en la resolución de problemas de salud, espe

(4)

cificamente a los relacionados a las infecciones de tipo bacteriano, las cuales son ampliamente difundidas entre nuestra población.

III.- GENERALIDADES

1.- Definición:

El término antibiótico fue propuesto, inicialmente, para definir a sustancias con actividad antimicrobiana, producidas por organismos vivos (bacterias, hongos o algas). Sin embargo, con el desarrollo de la Síntesis Química, se han elaborado sustancias químicas antibacterianas (quimioterápicos) que no entran en esta definición, puesto que provienen del laboratorio y no de seres vivos, pero que tienen la misma finalidad, es decir, impiden el crecimiento y reproducción de diversos microorganismos o los destruyen al igual que cualquier antibiótico de origen natural.

Actualmente, más que una definición existe un concepto de esta palabra la cual expresa: Antibiótico: Sustancia dotada de actividad antibacteriana, originada de seres vivos (microorganismos), aunque posteriormente se haya obtenido sintéticamente.

2.- Clasificación:

2.1.- Por su estructura:

Los diferentes antibióticos y quimioterápicos existentes se agrupan en familias, de acuerdo a ciertas características que tienen en común, tales como: Composición química, efectos farmacológicos, mecanismos de acción, etc.

2.1.1.- Penicilinas:

Todas las penicilinas comparten la estructura básica que se muestra en la figura 1.

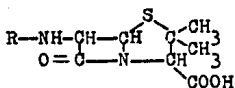


Fig. 1: Acido 6-aminopenicilánico.

La integridad estructural del núcleo del ácido 6-aminopenicilánico es esencial para la actividad biológica de las moléculas.

Si el anillo β -lactámico es desdoblado enzimáticamente por las β -lactamasas (penicilinasas) bacterianas, el producto resultante, el ácido peniciloico, está desprovisto de actividad antibacteriana.

El enlace con diferentes radicales (R) del grupo amino del ácido 6-aminopenicilánico, determina las propiedades farmacológicas de las moléculas resultantes. La fig. 2 muestra algunas estructuras que pueden ser substituidas en R para producir diferentes penicilinas.

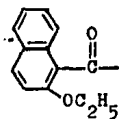
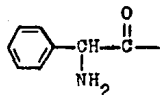
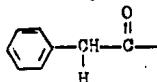
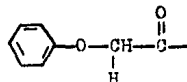
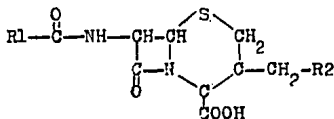
Nafcilina
(etoxinaftamidopenicilina)Ampicilina
(alfa-aminobencilpenicilina)Penicilina G
(bencilpenicilina)Penicilina V
(fenoximetilpenicilina)

Fig. 2: Estructura de algunas penicilinas.

2.1.2.- Cefalosporinas:

El núcleo de las cefalosporinas es el ácido 7-aminocefalospo-
 ránico (fig. 3). La actividad antimicrobiana de las cefalosporinas
 naturales es baja, pero la inserción de grupos R1 y R2 ha dado com-
 puestos de elevada actividad terapéutica y baja toxicidad.



Acido 7-aminocefalospóránico.

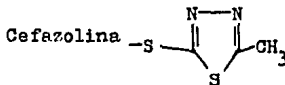
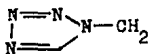
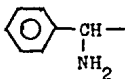
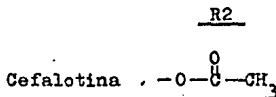
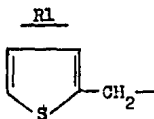
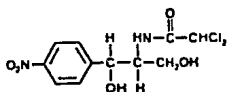


Fig. 3: Estructuras de algunas cefalosporinas.

2.1.3.- Cloranfenicol y tetraciclinas:

El cloranfenicol fue aislado en 1947 de los cultivos de Streptomyces venezuelae, y sintetizado en 1949. Es un compuesto neutro, estable, con la siguiente estructura:



Esta estructura, revela la presencia de un núcleo nitrobenzénico, encontrado por primera vez en una sustancia biológica, al cual se atribuyó la toxicidad del preparado.

Las tetraciclinas forman un grupo de medicamentos con una estructura básica (fig. 4) y actividad comunes. Son sustancias anfóteras cristalinas de baja solubilidad. Sus soluciones son ácidas y estables, con excepción de la clorotetraciclina.

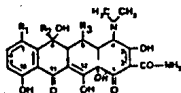


Fig. 4: Tetraciclinas.

Nombres	R ₁	R ₂	R ₃
Clortetraciclina	-Cl	-CH ₃	-H
Oxitetraciclina	-H	-CH ₃	-OH
Tetraciclina	-H	-CH ₃	-H
Desmetildortetraciclina	-Cl	-H	-H
Metaciclina	-H	=CH ₂ (sin-OH)	-OH
Doxiciclina	-H	-CH ₃ (sin-OH)	-OH

2.1.4.- Aminoglucósidos:

Son un grupo de medicamentos bactericidas que comparten características químicas, antimicrobianas, farmacológicas y tóxicas. - Son solubles en agua, estables en solución y más activos en un medio alcalino que en un pH ácido. Poseen una hexosa como núcleo, ya sea estreptidina (en la estreptomina) o desoxiestreptamina (o otros aminoglucósidos), a la cual se unen aminoazúcares por medio de enlaces glucosídicos. (fig. 5).

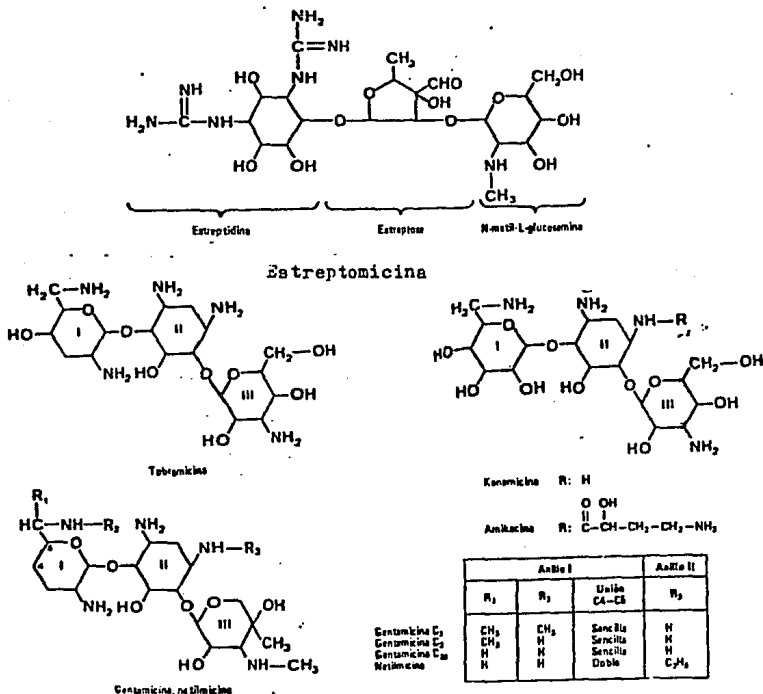


Fig. 5: Estructura de varios anti-bióticos aminoglucósidos.

2.1.5.- Tuberculostáticos:

Son también denominados medicamentos antimicobacterianos, ya que son utilizados en el tratamiento de la tuberculosis (infecciones por Mycobacterium tuberculosis). La estreptomycinina fue el primer agente antimicobacteriano. Sin embargo, actualmente no suele ser uno de los medicamentos seleccionados para iniciar el tratamiento. Los medicamentos primarios son la isoniacida, la rifampicina y el estambutol (fig. 6).

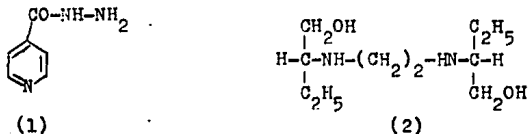


Fig. 6: (1) Isoniacida
(2) Estambutol

2.1.6.- Sulfonamidas y trimetoprim:

Todas las sulfonamidas tienen el mismo núcleo (fig. 7) al cual se han unido varios radicales R en el grupo amida (-SO₂NHR) o en el cual se han hecho diversas sustituciones del grupo amino (-NH₂). Estos cambios producen compuestos con variadas propiedades físicas, químicas, farmacológicas y antibacterianas.

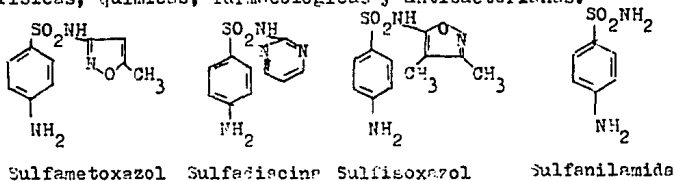
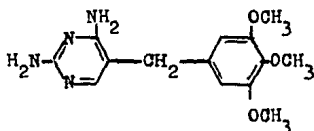


Fig. 7: Sulfonamidas.

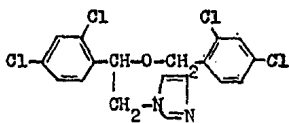
El trimetoprim, es una trimetoxibencilpirimidina, cuya fórmula es la siguiente:



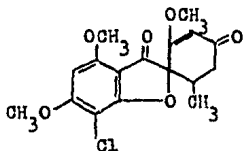
Este medicamento se emplea sólo o en combinación con sulfametoxazol (fig. 7) en una proporción de 1:5 por medio de tabletas - que contienen 80 mg de trimetoprim más 400 mg de sulfametoxazol.

2.1.7.- Agentes antimicóticos o fungistáticos:

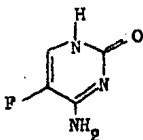
Estos medicamentos tienen un empleo reducido, destinado a contrarrestar el crecimiento de los hongos que en determinadas circunstancias irrumpen vigorosamente en el organismo humano (fig. 8).



Miconazol



Griseofulvina



Flucitosina

Fig. 8: agentes antimicóticos.

2.1.8.- Grupo eritromicina:

Está integrado por antibióticos denominados farmacológicamente macrólidos (macrólido = que contiene un anillo lactónico voluminoso de 12 o más átomos), caracterizados por un anillo lactónico al cual estan unidos azúcares. Los miembros del grupo incluyen a la oleandomicina, la espiramicina y otras.

Su estructura general se muestra en la fig. 9 con el anillo macrólido y los azúcares desosamina y cladinosa.

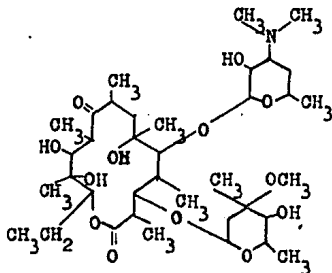


Fig. 9: Eritromicina.

Las soluciones son relativamente estables a 4°C, pero pierden actividad a 20°C y a pH ácido. Las eritromicinas son expandidas en forma de diversos ésteres y sales.

2.1.9.- Nitrofuranos:

Son quimioterápicos, con una base química común; 5-Nitrofurano, de la cual depende su actividad antibacteriana. La familia de los nitrofuranos está compuesta por drogas con acción selectiva en sectores orgánicos distintos. Así, la nitrofurantoina (fig. 10) se usa exclusivamente como antiséptico urinario (medicamentos que e.-

jercen actividad antibacteriana en la orina). Su utilidad se limita a las infecciones en las vías urinarias.

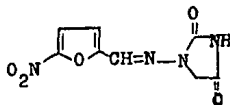


Fig. 10: Nitrofurantoina.

2.2.- Por su acción:

El antibiótico introducido en el organismo ofrece dos alternativas; destruye al microbio (efecto bactericida) o lo inhibe en su crecimiento impidiendo su reproducción (efecto bacteriostático).

Estos dos efectos se obtienen por diversos mecanismos provocados por el antibiótico en el interior de la bacteria. La clasificación más común se ha basado en dichos mecanismos de acción, del modo siguiente:

2.2.1.- Antibióticos que actúan a nivel de la pared bacteriana (Penicilina, cefalosporinas, bacitracina, vancomicina):

La pared bacteriana protege a las células contra los cambios osmóticos y contiene elementos patogénicos característicos de cada especie. Está constituida por acetilglucosamina y ácido acetilmurámico (mucopéptidos) en unión tridimensional. El proceso formativo de la pared está integrado por pasos sucesivos en cada uno de los cuales puede actuar un antibiótico.

Por ejemplo: La penicilina impide la unión química de las diversas estructuras del mucopéptido y la vancomicina impide el alargamiento de las cadenas. Como consecuencia, la célula bacteriana -

sin pared no resiste los cambios osmóticos, se incha y estalla.

2.2.2.- Antibióticos que actúan en la membrana celular (Polimixina, colistina, anfotericina, nistatina):

La membrana celular regula esencialmente la entrada y la salida de los metabolitos celulares.

Los antibióticos pueden alterar la permeabilidad de la membrana provocando la salida de sustancias del interior de la célula.

La polimixina y la colistina son ejemplos de esto, ya que se fijan a los grupos fosfato de la membrana, alterando la osmolaridad celular.

2.2.3.- Antibióticos que interfieren la síntesis proteica (Cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, rifamicina, lincomicina):

La síntesis de proteínas es fundamental para la vida bacteriana y los diferentes pasos químicos para obtenerlas pueden ser interferidos por los antibióticos.

El cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos y lincomicina tienen acción bacteriostática porque sólo disminuyen la vitalidad de la bacteria.

La estreptomycinina, kanamicina y gentamicina provocan la síntesis de proteínas anormales, en las cuales ciertos aminoácidos son reemplazados por otros, por lo cual la bacteria muere.

2.2.4.- Antibióticos que impiden la síntesis del DNA (Novobiocina, griseofulvina, ácido nalidixico):

Para transmitir los caracteres hereditarios es necesaria la replicación del DNA, pero este paso se llevaría a cabo por medio de una polimerasa que es interferida por los antibióticos mencionados: Novobiocina, griseofulvina y ácido nalidixico.

3.- Espectro bacteriano:

Se le denomina espectro bacteriano a la agrupación de microorganismos constituida por rickettsias, bacterias gramnegativas, cocos gramnegativos, cocos grampositivos, bacterias grampositivas, actinomicetos y espiroquetas.

Los antibióticos que actúan en un sector restringido del espectro bacteriano se denominan de espectro limitado. Por ejemplo, la penicilina, que actúa generalmente sobre cocos gramnegativos y grampositivos, así como espiroquetas. Otros antibióticos, como las tetraciclinas y cloranfenicol, lo hacen en múltiples sectores y por ello se les llama de amplio espectro. Aquel otro antibiótico que actúa únicamente en un sector muy limitado, se le da el término de espectro selectivo.

4.- Vías de administración:

Las vías de administración de los antibióticos ocupan todas las posibilidades orgánicas, con el fin de lograr concentraciones sanguíneas de antibiótico adecuadas. En éste trabajo sólo se describen las más comunes.

4.1.- Vía oral:

Es el modo más fácil de suministrar un antibiótico a intervalos regulares. Sin embargo, ésta vía está limitada a aquellos antibióticos que presenten fácil absorción a nivel intestinal, ya que ésta no es igual para todos, y que no se alteren al pasar por el estómago, donde hay secreciones gástricas de pH ácido.

Los antibióticos de amplio espectro provocan algunos trastornos tales como un deterioro de los microorganismos habituales del intestino y de la cavidad bucal, originando una falla del equilibrio normal, por lo cual ciertos gérmenes resistentes tienen un de

sarrollo inusitado. La alteración intestinal se acompaña de otras a nivel gástrico por irritación de la mucosa.

La vía oral es adecuada para ampicilina, cloranfenicol, eritromicina, sulfamidas, tuberculostáticos, nitrofuranos y ácido nalidíxico.

4.2.- Vía intramuscular:

Es común a casi todos los antibióticos, excepto aquellos que se utilizan exclusivamente por vía oral.

La vía intramuscular, dependiendo de la rapidez de eliminación, requiere utilización en periodos más o menos regulares, según la droga, para mantener una concentración sanguínea uniforme.

Para esta vía, se requiere la máxima esterilización de jeringas y agujas, con una profundidad adecuada, en plena masa glútea.

La vía intramuscular permite la aplicación de penicilina, tetraciclinas, cloranfenicol, rifamicina, colistina y cefalosporinas, y es preferente para gentamicina, aminocidina, polimixina, kanamicina y estreptomina.

4.3.- Vía intravenosa:

Se utiliza cuando es urgente la medicación y para comodidad del enfermo que requiere de repetidas dosis diarias o sostenidas por semanas.

La aplicación intravenosa se puede llevar a cabo en dos formas, directa o por goteo continuo (venoclisís). Por vía venosa directa se obtiene rápidamente una elevada concentración sanguínea del antibiótico, seguida de un descenso rápido según la velocidad de eliminación. Esta concentración elevada es importante porque la acción bactericida del medicamento se acrecienta. En el caso de goteo continuo la concentración sanguínea es uniforme. La cual está-

en relación con la cantidad suministrada, la velocidad de goteo y el tiempo de eliminación.

Por esta vía se pueden administrar las tetraciclinas solubles, la cefaloridina, rifamicina y las sulfamidas.

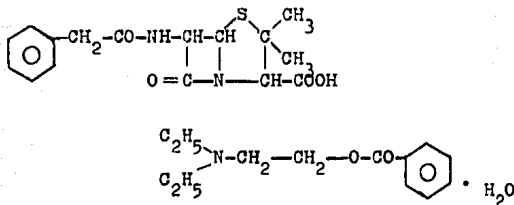
IV.- DESARROLLO EXPERIMENTAL1.- PENICILINA G PROCAINA.

Fig. 11.- Penicilina G procaína.

1.1.- Generalidades:

La penicilina G es la más comunmente usada y su dosificación se hace por unidades.

Un miligramo de penicilina sódica equivale a 1667 unidades y 1 mg de penicilina G potásica a 1595 unidades internacionales. De esta relación se infiere que 1 g de penicilina equivale aproximadamente a 1,500,000 unidades.

La práctica medica utiliza unidades en lugar de gramos cuando cita penicilina común, no así algunas nuevas penicilinas, ya que se dosifican por gramos.

La eliminación de la penicilina se realiza por la orina de una forma muy rápida. La mezcla penicilina procaína permite la aplicación cada 12 o 24 horas, lo cual significa un alivio práctico en el número de aplicaciones, además de que puede minorar el dolor de la inyección intramuscular.

1.1.1.- Química:

La penicilina G procaína (Fig. 11) es una sal formada por la interacción de penicilina G sódica o potásica con clorhidrato de procaína en cantidades equimolares.

Es un polvo blanco o ligeramente amarillo, muy fino, micro cristalino, es inodoro y no es afectado apreciablemente por el aire o la luz. Sus soluciones son dextrorrotatorias.

La penicilina G y otras penicilinas son inactivadas rápidamente en un pH ácido. En presencia de carbohidratos todas las penicilinas son inactivadas con rapidez a pH alcalino. Un gramo se disuelve en 250 ml de agua, en 120 ml de alcohol y en casi 60 ml de cloroformo.

1.1.2.- Absorción-Difusión-Excreción:

La penicilina G se absorbe en forma irregular por vía gastrointestinal, aproximadamente sólo un 20% de la cantidad administrada por esta vía pasa al interior del organismo. La inestabilidad química de la penicilina G y su fácil destrucción, explica su escasa e irregular absorción por dicha vía, ya que el jugo gástrico de pH 2 destruye rápidamente el antibiótico.

La forma más segura de administración de la penicilina G es la vía intramuscular. De esta forma pasa con rapidez a la sangre y alcanza elevadas concentraciones, que descienden con rapidez por la fácil eliminación del producto a través del riñón.

La penicilina G circula por la sangre parcialmente acoplada a las proteínas, distribuyéndose ampliamente en todo el organismo en concentraciones variables en los diversos líquidos y tejidos. Más del 90% de la penicilina G de la sangre está en el plasma, y menos del 10% en los eritrocitos; aproximadamente el 65% está unido re -

versiblemente a la albúmina del plasma. Cantidades significativas aparecen en el hígado, la bilis, el riñón, el semen, el líquido articular y el intestino.

En condiciones normales, la penicilina G se elimina rápidamente del organismo, principalmente a través del riñón, pero una pequeña parte por la bilis y otras vías.

Aproximadamente del 60 al 90% de una dosis intramuscular de penicilina G en solución acuosa se elimina por la orina. La rápida excreción renal del antibiótico es la razón para el uso de formas de acción prolongada (penicilina G procaína) que se absorben lentamente de los depósitos intramusculares.

La penicilina G está presente en la bilis humana, proveniente del hígado y de la vesícula biliar, donde está más concentrada y persiste más tiempo que en el plasma. Una pequeña cantidad de penicilina G se excreta por la leche y la saliva humana. La droga no aparece en cantidades detectables en el sudor ni en las lágrimas del hombre.

1.1.3.- Espectro bacteriano-Mecanismo de acción:

Las bacterias sensibles a la penicilina G, están ubicadas en sectores determinados del espectro bacteriano, por cuya razón se dice que la penicilina es de espectro limitado. Su eficacia es muy grande contra casi todos los cocos grampositivos y negativos, pero la penicilina G es de cinco a diez veces más activa contra los microorganismos gramnegativos.

Algunos gérmenes gramnegativos son capaces de producir penicilinasas que inactivan el preparado. El conocimiento de esta condición de algunos gérmenes gramnegativos, alojados en el tubo digestivo, explica una de las razones de la inactivación penicilínica,-

cuando se administra por vía oral, además de la pronunciada inactivación por los ácidos digestivos.

El modo de acción de la penicilina G contra gérmenes sensibles se ejerce por interferencia de la biosíntesis de los mucopéptidos que van a construir la pared bacteriana.

El efecto de la penicilina es proporcional a la velocidad de crecimiento del microorganismo. Es decir, es tanto más activa cuanto más intensa sea la capacidad de proliferación.

La penicilina inhibe la formación de un mucopéptido que es esencial para la construcción de la pared bacteriana. Este mucopéptido es la combinación del uridin-5'-pirofosfato, con una hexosamina llamada ácido murámico y un pentapéptido compuesto por ácido glutámico, alanina y lisina (fig. 12).

La bacteria sin pared no resiste los diversos cambios osmóticos, ni menos aún el complejo mecanismo defensivo del organismo humano, por cuya razón la acción de la penicilina es de tipo bactericida porque provoca la lisis del microorganismo.

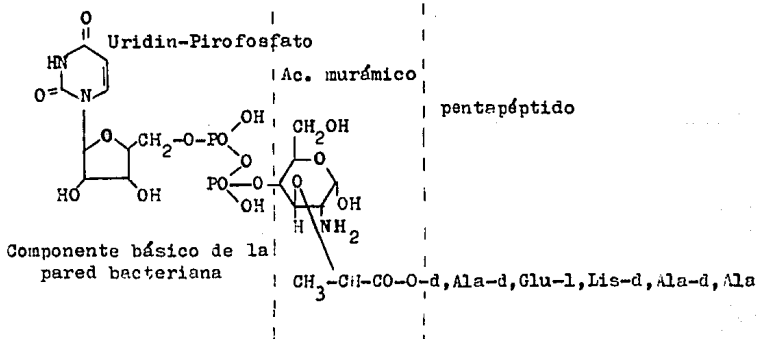


Fig. 12: Uridin-Muramil-Pentapéptido.

1.1.4.- Dosificación:

La dosificación de la penicilina es muy variable según el síndrome patológico que se trate. La penicilina G, por vía intramuscular, se da a dosis diarias que oscilan entre 300,000 y 20,000,000- de unidades, según la gravedad del caso y la naturaleza de la infección, pero siempre fraccionadas, con administración de 6 a 8 horas. La penicilina G procaína se da a dosis de 300,000 a 600,000 - unidades cada 12 o 24 horas, en especial en infecciones no muy graves.

La mayoría de las infecciones estafilocócicas (60 a 80%) son causadas por microorganismos que producen penicilinasa y por ello son resistentes al tratamiento con casi todas las penicilinas. La penicilina G es muy activa contra los estafilococos que no producen la enzima, debe utilizarse cuando se ha demostrado sensibilidad estafilocócica a la penicilina G. Las infecciones severas se tratan con dosis intravenosas de 10 a 20 millones de unidades de penicilina G por día.

1.1.5.- Toxicidad:

La penicilina es el antibiótico menos tóxico que se conoce. - Incluso utilizando dosis elevadas no se ha demostrado interferencia con alguna de las funciones orgánicas. Un individuo con riñón normal tolera perfectamente la administración diaria de 100 millones de unidades de penicilina G. Se han descrito, en raros casos, reacciones inflamatorias locales discretas, perturbaciones electrolíticas consecutivas a la retención del sodio o del potasio que contienen las sales de penicilina, o signos de irritación del sistema nervioso central.

El principal inconveniente de la penicilina es su capacidad de producir sensibilización del organismo, que puede responder con

una variedad de reacciones alérgicas de diversa índole y de mayor o menor gravedad.

El complejo proceso de hipersensibilidad se produce en ciertos individuos por contactos anteriores con la droga, ya sea por inyectables o por aplicación tópica, a veces ignorada (pomadas de penicilina).

Las reacciones alérgicas observadas en el curso de la penicilino-terapia incluye: Urticarias, erupciones diversas que presentan escozor, prurito, fiebre, etc.; Shock anafiláctico, gravísima complicación de la terapia penicilínica que se presenta con un descenso tensional alarmante, taquicardia y palidez, anticipándose algunos síntomas como urticaria, sudoración y vértigos; Superinfección, con gérmenes resistentes es también una eventualidad posible y grave cuando se presenta, tal como la melanoglositis (cambio de color de la mucosa lingual) llamada vulgarmente lengua negra o peluda, - que se presenta cuando el tratamiento oral ocasiona modificaciones en la flora bacteriana bucal.

1.1.6.- Presentación:

La penicilina G (sódica o potásica) vía intramuscular o intravenosa se presenta en ampollas de 200,000, 400,000, 600,000, 1 millón, 2 millones, 5 millones y 10 millones de unidades internacionales.

La penicilina G procaína vía intramuscular se presenta en ampollas de 300,000, 400,000, 600,000, 900,000, 1,200,000 y 1 millón de unidades internacionales.

1.2.- Valoración:

La valoración es aquella que se señala en las farmacopeas, la cual proporciona un método simple, accesible y confiable para cual

quier laboratorio de química.

La materia prima utilizada fué: Polvo para suspensión inyectable de penicilina G procaína con penicilina cristalina de 800,000-unidades internacionales, tanto del Sector Salud como del Mercado-Privado.

La valoración se llevó a cabo con 3 muestras de penicilina G-procaína del Sector Salud, del mismo laboratorio y del mismo lote, y 3 muestras del Mercado Privado, también del mismo laboratorio y del mismo lote entre sí, pero de diferente lote con respecto a las -muestras del Sector Salud.

El contenido de penicilinas totales se valora por hidrólisis-alcalina del antibiótico a ácido peniciloico y titulación yodométrica de éste. La diferencia en el consumo de yodo antes y después de la hidrólisis, es proporcional a la cantidad de antibiótico.

Procedimiento:

La valoración de penicilinas se realiza según el ensayo yodométrico de antibióticos propuesto por la U.S.P. XXI.

Las soluciones utilizadas son:

Sol. Estándar de penicilina G	2,000 u/ml
Sol. Muestra de penicilina G	2,000 u/ml
Sol. de Hidróxido de sodio	1.0 N
Sol. de Yodo	0.01 N
Ac. Clorhídrico	1.2 N
Sol. de Tiosulfato de sodio	0.01 N
Almidón	Indicador.

Inactivación y titulación.- A 2 ml de la solución estándar y de la solución muestra, en matraces respectivos, se adicionan 2 ml de NaOH, se mezcla por agitación y se deja reposar por 15 minutos.-

A cada matraz se adicionan 2 ml de HCl, se agregan 10 ml de yodo e inmediatamente después se inserta el tapón, se deja reposar 15 minutos y se titula con tiosulfato de sodio. Conforme el punto final se aproxima, se adiciona una gota de almidón y se continúa con la titulación hasta que desaparesca el color azul.

Determinación blanco.- A un matraz conteniendo 2 ml de la solución estandar se adicionan 10 ml de yodo e inmediatamente después se titula con tiosulfato de sodio. Conforme el punto final se aproxima, se adiciona una gota de almidón, se continúa con la titulación hasta que el color azul desaparesca. Similarmente se trata un matraz conteniendo 2 ml de la solución muestra.

Cálculos:

Los μg o unidades equivalentes (F) de cada ml de tiosulfato de sodio consumidos por la solución estandar, se calculan por la fórmula $(2CP)/(B-I)$, en la cual C es la concentración en mg/ml de referencia estandar en la solución estandar, P es la potencia, en μg o unidades/mg de la referencia estandar, B es el volumen en ml de tiosulfato consumido en la determinación blanco, e I es el volumen en ml de tiosulfato consumido en la inactivación y titulación.

Para calcular la cantidad, en unidades de penicilina G, en el contenido, o en la porción de suspensión constituida tomada, se utiliza la fórmula $(L/2D) (F) (B-I)$, en donde L es la cantidad etiquetada, en unidades de penicilina G, en el envase o en el volumen de suspensión constituida tomada, y D es la concentración, en U/ml de penicilina G, de la solución muestra en base a la cantidad etiquetada en el envase o en la porción de suspensión constituida tomada, respectivamente, y el grado de dilución.

1.3.- Resultados:

Los ml de tiosulfato de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) consumidos en las valoraciones, del estandar y de las muestras, son los que se muestran en la tabla 1.

La potencia del estandar utilizado fué de 1737.55 U/mg. Cabe mencionar, que los resultados de la tabla antes mencionada son los promedios de 5 valoraciones por cada muestra.

TABLA 1

Mililitros de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ consumidos.
(Penicilina G procaína)

MUESTRA	S	P1	P2	P3	Pa	Pb	Pc
DETERMINACION BLANCO	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
INACTIVACION Y TITULACION	6.7	5.3	5.4	5.4	5.3	5.3	5.35
DIFERENCIA	3.3	4.7	4.6	4.6	4.7	4.7	4.65

En la tabla 1, S significa muestra estandar de penicilina G - procaína; P1, P2 y P3 muestras del Sector Salud; Pa, Pb y Pc muestras del Mercado Privado.

La diferencia señalada en la tabla 1, equivale a la cantidad de yodo consumido por el antibiótico.

De acuerdo a los datos de la tabla 1 y, según los cálculos señalados por la Farmacopea U.S.P XXI, las cantidades del principio activo del antibiótico, dadas en porcentaje, son las que se marcan en la tabla 2.

(27)

TABLA 2

Cantidades de principio activo.
(Penicilina G procaína)

MUESTRA	P1	P2	P3	Pa	Pb	Pc
CANTIDAD DE PRINCIPIO ACTIVO	94.94%	92.92%	92.92%	94.94%	94.94%	93.93%

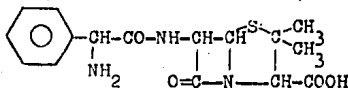
2.- AMPICILINA

Fig. 13: Ampicilina.

2.1.- Generalidades:

La ampicilina es muy utilizada en la práctica médica. La facilidad de la prescripción por la vía oral o el empleo de otras vías, cuando es necesario, permiten una movilidad posológica muy importante. Su empleo en la medicina del adulto y en pediatría, la ubica en el primer plano del recetario habitual del médico.

2.1.1.- Química:

La ampicilina es un polvo cristalino blanco, con el olor característico de las penicilinas. Se presenta en forma de ampicilina anhidra, poco soluble, y trihidratada soluble en agua. Su peso molecular es de 349.40 para la ampicilina anhidra y 403.45 para la trihidratada.

La ampicilina, al igual que la penicilina G, se degrada por hidrólisis alcalina a ácido peniciloico.

2.1.2.- Absorción-Difusión-Excreción:

La ampicilina es estable en medio ácido, lo cual permite la administración oral con resultados satisfactorios, porque se obtiene nivel sanguíneo terapéutico 2 horas después de la ingestión. La droga es detectable en el plasma durante unas cuatro horas después de una dosis oral convencional. La ingestión de alimentos antes de la administración de ampicilina hace menos completa la absorción -

de ésta.

La fijación a las proteínas plasmáticas es discreta y se elimina principalmente por la orina, en forma activa, hecho importante para la terapia de las enfermedades urinarias. Tarda 6-7 horas en eliminarse, tiempo superior al de la penicilina G.

La ampicilina aparece en la bilis y se excreta en cantidades apreciables por las heces. La concentración biliar de la droga depende de la integridad de la vesícula biliar y sus conductos.

2.1.3.- Espectro bacteriano-Mecanismo de acción:

La ampicilina es una penicilina de amplioespectro, capaz de actuar contra gérmenes grampositivos y negativos. Es algo menos activa que la penicilina G contra cocos grampositivos sensibles a este último agente, tales como el estreptococo y el neumococo.

La acción de la ampicilina es del tipo bactericida porque impide la formación de la pared bacteriana de los microorganismos en fase de reproducción. Sin la pared bacteriana, protectora de los cambios osmóticos del medio circundante, el microorganismo estalla, se destruye.

2.1.4.- Dosificación:

La dosis varía de acuerdo al tipo y a la severidad de la infección tratada, a la función renal y a la edad. El modo usual de administración es por vía oral en dosis de 2-4 g por día, en el adulto, repartida en tomas de cada 6 horas. En niños se emplean 25-50 mg por kg y por día. Para infecciones severas lo mejor es administrar la droga por vía parenteral en dosis que van de 6-12 g por día. Las soluciones deben prepararse frescas antes de la inyección.

2.1.5.- Toxicidad:

La ampicilina no presenta efectos tóxicos inmediatos o a cor-

to. plazo como sucede con otros antibióticos. La tolerancia a la ampicilina es buena porque da pocas reacciones adversas, de escasa frecuencia y poca significación clínica. Meteorismo, diarreas y náuseas se describen cuando la administración por vía oral es prolongada.

La hipersensibilidad a la penicilina G excluye totalmente la indicación de la ampicilina porque tiene el mismo núcleo central químico.

2.1.6.- Presentación:

La ampicilina se vende para uso oral en capsulas que contienen 250 ó 500 mg, o en tabletas de 125 mg; para uso parenteral, como la sal de sodio en frasquitos que contienen de 125 mg a 10 g, como sal de sodio para suspensión oral (125 o 250 mg/5 ml), y en gotas pediátricas (100 mg/ml).

2.2.- Valoración:

La metodología utilizada para la valoración de ampicilina es la ya señalada para la penicilina G (U.S.P XXI, Titulación yodométrica de antibióticos).

Se valoraron 5 muestras del Sector Salud de dos laboratorios diferentes; A1, A2 y A3 del mismo lote y laboratorio X, A4 y A5 del mismo lote y laboratorio Y, y dos muestras del Mercado Privado de diferentes lotes y diferentes laboratorios. La forma farmacéutica fue: Polvo para suspensión oral de ampicilina trihidratada de 125 mg/5 ml, tanto del Sector Salud como del Mercado Privado.

Procedimiento:

El procedimiento utilizado para ampicilina es el mismo que para la penicilina G, pero con una pequeña variante en la determinación blanco, en la cual hay que adicionar 0.1 ml de la solución-

de HCl inmediatamente después de agregar los 10 ml de yodo.

La concentración de las soluciones estandar y muestra es de - 1.25 mg/ml. Las otras soluciones son las mismas que se utilizan - para la valoración de penicilina G.

Cálculos:

La cantidad, en mg, de ampicilina en cada ml de la suspensión oral constituida tomada, se calcula por la fórmula $(T/D) (F/2000) - (B-I)$, en donde T es la cantidad etiquetada, en mg/ml, de ampicilina en la solución constituida de ampicilina para suspensión oral, - y D es la concentración, en mg/ml, de ampicilina en la solución - muestra en base a la cantidad etiquetada en la solución constituida de ampicilina para suspensión oral y el grado de dilución.

El factor F se calcula al igual que para la penicilina G.

2.3.- Resultados:

De igual forma que para la penicilina G, se llevaron a cabo - 5 valoraciones por cada muestra para la ampicilina. Los valores - promedio de dichas valoraciones son los que se muestran en la ta - bla 3, La potencia del estandar de ampicilina utilizado fué de 858 $\mu\text{g/ml}$.

TABLA 3

Mililitros de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ consumidos.
(Ampicilina)

MUESTRA	S	A1	A2	A3	A4	A5	Aa	Ab
DETERMINACION BLANCO	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
INACTIVACION Y TITULACION	4.2	3.7	3.7	3.75	4.3	4.3	3.7	3.8
DIFERENCIA	5.8	6.3	6.3	6.25	5.7	5.7	6.3	6.2

De acuerdo a los datos de la tabla 3 y, según los cálculos señalados por la farmacopea U.S.P. XXI, Las cantidades de principio activo del antibiótico, dadas en porcentaje, son las que se muestran en la tabla 4.

TABLA 4

Cantidades de principio activo (%)
(Ampicilina)

MUESTRA	A1	A2	A3	A4	A5	Aa	Ab
CANTIDAD DE PRINCIPIO ACTIVO	93.19	93.19	92.45	84.82	84.82	93.19	91.71

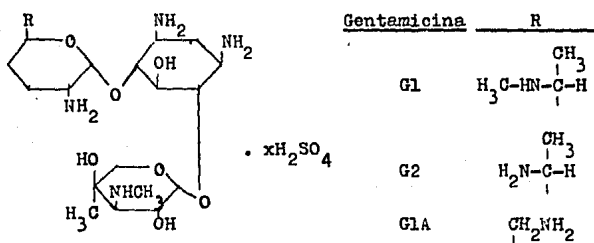
3.- SULFATO DE GENTAMICINA

Fig. 14: Sulfato de gentamicina.

3.1.- Generalidades:

La gentamicina es un agente importante para el tratamiento de muchas infecciones serias por bacilos gramnegativos, pero la aparición de microorganismos resistentes en algunos hospitales se ha convertido en un serio problema y puede limitar el uso futuro de este agente.

La gentamicina posee un espectro antibacteriano amplio, y es más potente que otros aminoglucósidos.

3.1.1.- Química:

El sulfato de gentamicina es una sal sulfato o una mezcla de sales semejantes (fig. 14), es un polvo amorfo higroscópico de color blanco, que tiene un punto de fusión de 102-108°C, es soluble en agua, metanol, etanol y acetona, y prácticamente insoluble en benceno.

El polvo de sulfato de gentamicina es muy estable cuando es -

almacenado en envases cerrados herméticamente, a temperatura ambiente, es particularmente resistente al ataque por álcalis, y muestra una excelente estabilidad en diversas formas farmacéuticas.

3.1.2.- Absorción-Difusión-Excreción:

La gentamicina se absorbe muy poco por el sistema gastrointestinal, pero muy rápidamente, después de una inyección intramuscular. Se une a las proteínas plasmáticas de 70 a 85%.

El sulfato de gentamicina se excreta fundamentalmente en la orina, alcanzando concentraciones urinarias de 50 a 200 $\mu\text{g/ml}$, un poco más del 55% de una dosis administrada por vía intramuscular - se excreta sin cambios durante las primeras 24 horas.

3.1.3.- Espectro bacteriano-Mecanismo de acción:

El sulfato de gentamicina es un antibiótico de amplio espectro. Es activo frente a una amplia variedad de bacterias gramnegativas y grampositivas, incluyendo Escherichia coli entre otras. - La gentamicina puede ser activa frente a cepas de bacterias aisladas en la clínica que son resistentes a otros aminoglucósidos. La resistencia bacteriana a la gentamicina generalmente se desarrolla lentamente. La resistencia es más común con la exposición múltiple o el tratamiento duradero, y es una de las razones más comunes del fracaso terapéutico.

La gentamicina inhibe la síntesis de proteínas en la célula bacteriana, su efecto es bactericida. El sitio de acción intracelular, tal vez el principal, es la subunidad ribosomal 30 S. Algunos autores señalan que la gentamicina altera el ribosoma en tal forma que el mecanismo de traducción resulta perturbado y el mensaje genético se lee equivocadamente, de manera que se producen proteínas inactivas o tóxicas.

In vitro, hay en promedio, un incremento de 10 a 80 veces (según el antibiótico) en la potencia de los aminoglucósidos, a pH de 5.5 a 8.0. En consecuencia, en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias, es recomendable administrar un alcalinizante de la orina, junto con el antibiótico.

3.1.4.- Dosificación:

El tratamiento con gentamicina por las vías intramuscular e intravenosa no debe exceder de 10 días. Cuando la gentamicina se administra por vía intravenosa puede diluirse en dextrosa al 5% o solución isotónica de NaCl y después de 30 minutos aplicarse. Se recomiendan, en pacientes adultos con función renal normal, dosis de 3 a 5 mg/Kg/día, divididos en tres dosis iguales (una cada 8 horas). Dosis mayores se usan solo cuando peligra la vida del paciente por la infección.

Los niveles de concentración plasmática de gentamicina deben determinarse en los pacientes con función renal alterada para establecer las dosis mínimas efectivas que se deben aplicar a cada persona para evitar hasta donde sea posible los efectos tóxicos de la gentamicina.

En el caso de sobredosis o de reacciones tóxicas, la hemodilisis puede ayudar en la depuración de la gentamicina de la sangre. Este procedimiento es de particular importancia en los enfermos con insuficiencia renal.

3.1.5.- Toxicidad:

Gran variedad de infecciones se han tratado exitosamente con gentamicina, pero debido a la gran toxicidad de esta droga, su uso debe restringirse al tratamiento de las infecciones de riesgo mortal y de aquellas en las cuales un agente antimicrobiano menos tó-

xico es ineficaz.

Los efectos indeseables de la gentamicina, incluyen náuseas, vómitos, fiebre, convulsiones y anemia, entre otros.

La gentamicina produce ototoxicidad que puede comprometer las funciones del octavo nervio craneal, pudiendo producir sordera .

Se recomienda la vigilancia de las funciones renal y del octavo nervio craneano durante el tratamiento, particularmente en enfermos con insuficiencia renal previa. Los signos de ototoxicidad (mareo, vértigo, zumbido de oídos y disminución de la audición) requieren modificación de la dosis o suspensión del antibiótico.

3.1.6.- Presentación:

El sulfato de gentamicina se presenta en frascos ampola de 20, 40.60 u 80 mg, para aplicación intramuscular o intravenosa; gotas y ungüento oftálmico que contiene 3 mg de sulfato de gentamicina por ml y 300 mg de sulfato de gentamicina por cada 100 mg de un ungüento.

3.2.- Valoración:

La actividad (potencia) del sulfato de gentamicina puede ser determinada bajo condiciones adecuadas por su efecto inhibitorio en microorganismos. El método utilizado es el de Cilindro-Plato, el cual consiste en la difusión del antibiótico por un cilindro vertical a una capa de agar solidificado en una caja Petri, hasta una extensión tal que el crecimiento del microorganismo adicionado (Staphylococcus epidermidis) es impedido completamente en un área circular o zona alrededor del cilindro conteniendo una solución del antibiótico.

Se valoraron 4 muestras, dos del Mercado privado (G1 y G2) y-

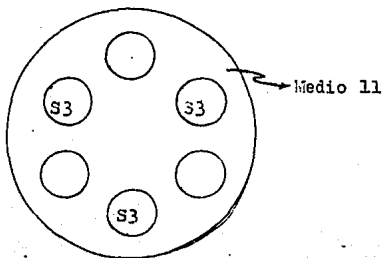
dos del Sector Salud (Ga y Gb). La forma farmacéutica fué: Solu --
ción inyectable de sulfato de gentamicina de 80 mg/2 ml, tanto del
Sector Salud como del Mercado Privado. En el caso de las muestras--
del Mercado Privado, ambas fueron del mismo laboratorio y del mis-
mo lote; las del Sector Salud también fueros del mismo laboratorio
y del mismo lote, pero estos a su vez, diferentes de los del Mercad
do Privado.

Procedimiento:

El ensayo se llevó a cabo de acuerdo al que se propone en la--
Farmacopea U.S.P. XXI, siguiendo el procedimiento para el antibióti-
tico referido.

La solución estandar (Stock) de sulfato de gentamicina, se --
preparó con una concentración de 1 mg/ml. A partir de ésta se hi -
cieron 5 diluciones (S1, S2, S3, S4 y S5) las cuales contenian 5,-
7, 10, 13 y 15 μ g/ml. La solución problema de cada muestra se pre-
paró con una concentración semejante a la del estandar medio (S3).

Para determinar la curva estandar, se prepararon 3 platos por
cada una de las diluciones antes mencionadas, al igual que para --
las muestras, como se ve en la siguiente figura:



Se llenan cilindros alternos en cada uno de los tres platos - con la dilución estandar medio (S3) y cada uno de los nueve cilindros restantes con una de las otras cuatro diluciones del estandar. Se repite el proceso para las otras tres diluciones estandar. Simi- larmente se tratan las diferentes muestras a valorar.

3.3.- Resultados:

Después de incubar durante 24 horas todos los platos a 32-35- °C, se midieron los diámetros de las áreas circulares (halos de in- hibición) formadas alrededor de los cilindros, áreas en las cuales el crecimiento del microorganismo es nulo. De los nueve datos que- se obtienen para cada una de las diluciones estandar y de las di- ferentes muestras, sólo se tomaron los seis más representativos. Estos datos se reportan en la tabla 5.

TABLA 5 .

Diametros de inhibición (mm).
(Sulfato de Gentamicina)

S1	S3	S2	S3	S4	S3	S5	S3	G1	S3	G2	S3	Ga	S3	Gb	S3
17	20	19	20	21	20	22	21	21	21	20	20	20	20	20	20
17	20	18	20	22	20	22	20	20	21	20	20	20	20	20	20
18	20	19	20	21	21	21	21	20	20	20	21	20	20	20	20
17	20	19	20	21	20	22	20	20	20	20	20	20	20	21	21
18	20	19	20	22	20	22	20	21	20	20	20	20	20	20	20
17	20	19	20	21	21	22	20	20	20	21	20	20	20	20	20

La solución estándar medio se utiliza como referencia para los cálculos. Por lo tanto, cada uno de los valores promedio de las 8 columnas S3 de la tabla 5, serán denominados como R1, R2, ..., R8, respectivamente.

Para trazar la curva estándar (Gráfico 1), se llevo a cabo la corrección de los datos promedio ($\bar{S}_1, \bar{S}_2, \bar{S}_4$ y \bar{S}_5) de las diferentes soluciones estándar, utilizando los factores de corrección (x_i) dados por la fórmula:

$$R_i - \bar{R}_i = x_i \quad (1)$$

en donde $\bar{R}_i = X_3 = 20.1666$.

Dicha corrección está dada por:

$$\bar{S}_i + x_i = X_i \quad (2)$$

Los valores ya corregidos, así como los valores $Y = \log C$ son:

<u>X_i</u>	<u>Y_i</u>
X1 = 17.1717	Y1 = 0.6990
X2 = 18.6717	Y2 = 0.8450
X3 = 20.1666	Y3 = 1.0000
X4 = 21.5050	Y4 = 1.1139
X5 = 22.0050	Y5 = 1.1761

con los cuales se traza la gráfica 1.

Dado que algunos puntos se salen de la recta, se linealizaron por el método de mínimos cuadrados. Las ecuaciones utilizadas son:

$$\begin{aligned} \sum Y &= an + b \sum X \\ \sum XY &= a \sum X + b \sum X^2 \end{aligned} \quad (3)$$

Resolviendo éste sistema de ecuaciones (3), donde $n = 5$, obtenemos la ecuación de la recta deseada:

$$y = 0.098x - 0.9838 \quad (4)$$

Dando los valores de X en la ecuación (4) obtenemos los de Y :

<u>X_i</u>	<u>Y_i</u>
X ₁ = 17.1717	Y ₁ = 0.6990
X ₂ = 18.6717	Y ₂ = 0.8460
X ₃ = 20.1666	Y ₃ = 0.9925
X ₄ = 21.5050	Y ₄ = 1.1237
X ₅ = 22.0050	Y ₅ = 1.1727

con los cuales obtenemos la gráfica 2.

En el caso de las muestras, se llevó a cabo la corrección de los datos promedio G1 y G2 (Mercado Privado), G_a y G_b (Sector Salud), dada por las ecuaciones (1) y (2). Los valores ya corregidos (X'_i), así como los valores de Y' = Log C, calculados por interpolación con la gráfica 2 son:

<u>X'_i</u>	<u>Y'_i</u>
X' ₁ = 20.5000	Y' ₁ = 1.0252
X' ₂ = 20.1666	Y' ₂ = 0.9925
X' ₃ = 19.8334	Y' ₃ = 0.9599
X' ₄ = 20.1666	Y' ₄ = 0.9925

Por lo tanto, la cantidad de principio activo en las muestras es la reportada en la tabla 6.

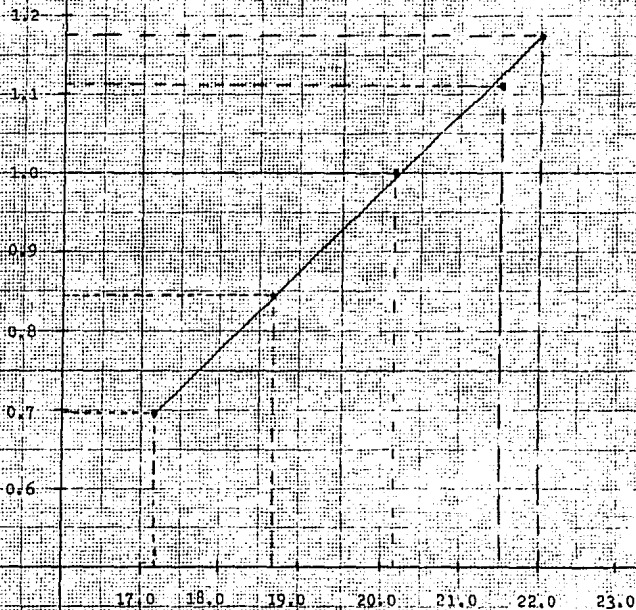
TABLA 6
Cantidad de Principio Activo (%)
(Sulfato de Gentamicina)

MUESTRA	G1	G2	G _a	G _b
CANTIDAD DE PRINCIPIO ACTIVO	105.97	98.29	91.18	98.29

(41)

Log C
($\mu\text{g}/\text{ml}$)

GRAPICA 1
CURVA ESTANDAR
SULFATO DE GENTAMICINA



Diametros de Inhibición corregidos
(X1):

(mm)

(42)

Log C
($\mu\text{g/ml}$)

GRÁFICA 2
CURVA ESTÁNDAR
SULFATO DE GENTAMICINA
(CORREGIDA)

1.2

1.1

1.0

0.9

0.8

0.7

0.6

17.0

18.0

19.0

20.0

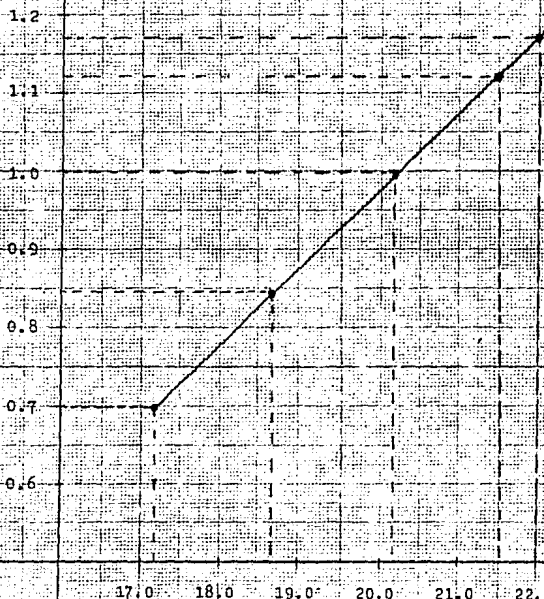
21.0

22.0

23.0

Diametros de Inhi-
bición corregidos
(X1)

(mm)



4.- ESTOLATO DE ERITROMICINA

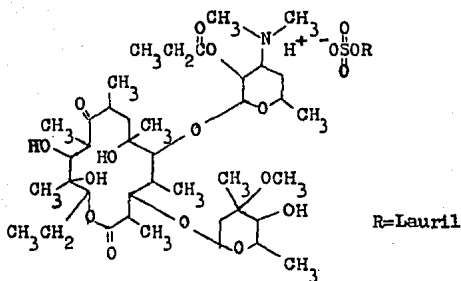


Fig. 15: Estolato de Eritromicina.

4.1.- Generalidades:

La eritromicina es un antibiótico de eficacia oral, aislada en 1952, gozó de gran aceptación durante varios años en el tratamiento de infecciones por diversos microorganismos, pero actualmente es la droga preferida para un número escaso de ellas, por la aparición de resistencia bacteriana, la cual disminuye su eficacia clínica.

4.1.1.- Química:

La eritromicina es uno de los antibióticos denominados macrólidos, por poseer un anillo lactónico de muchos miembros al que unen azúcares.

Es un compuesto cristalino de color blanco o ligeramente amarillento, inodoro y con sabor muy amargo. Es poco soluble en agua, pero soluble en alcohol, en cloroformo y éter.

Es estable en estado seco, en solución conserva su actividad si se mantiene refrigerada (4°C) o congelada, pero a la temperatura ambiente pierde progresivamente su actividad. A 60°C la pierde

rápídamente.

4.1.2.- Absorción-Difusión-Excreción:

La eritromicina base se absorbe adecuadamente en la parte superior del intestino delgado, es inactivada por el jugo gástrico, por lo cual se administra en tabletas con cubierta entérica que se disuelve en el duodeno. El estolato de eritromicina es menos susceptible al ácido que el compuesto original. Una sola dosis oral de 250 mg del estolato, produce concentraciones plasmáticas máximas aproximadas de 1.5 U/ml después de 2 horas. El estolato es hidrolizado a la base activa in vivo con un tiempo medio aproximado de 90 minutos. La verdadera actividad antibacteriana del estolato de eritromicina es difícil de medir in vitro. Solamente la base libre se une a los ribosomas bacterianos.

La eritromicina se difunde fácilmente por los líquidos intracelulares, y la actividad antibacteriana puede lograrse prácticamente en todas partes, excepto el cerebro y el líquido cefalorraquídeo.

Sólo el 2 al 5% de la eritromicina administrada por vía oral se excreta en forma activa por la orina; del 12 al 15%, después de una infusión intravenosa. Cuando se administra por vía oral dosis elevadas de eritromicina, las heces pueden contener hasta 0.5 mg/g. El antibiótico se concentra en el hígado y se excreta en forma activa por la bilis. La droga no se remueve por hemodiálisis.

4.1.3.- Espectro bacteriano-Mecanismo de acción:

El espectro antibacteriano de los compuestos macrólidos es similar al de la penicilina. Suelen ser activos frente a gérmenes grampositivos, espiroquetas y rickettsias. También muestran una cierta actividad frente algunas cepas de gonococos.

La eritromicina puede ser bacteriostática o bactericida, según el microorganismo y la concentración de la droga. La actividad bactericida es máxima contra un pequeño número de microorganismos de división rápida, y aumenta marcadamente cuando el pH del medio es de 5.5 a 8.5.

La eritromicina inhibe la síntesis de proteínas uniéndose a subunidades ribosomales 50 S de microorganismos sensibles. La eritromicina puede interferir en la unión del cloranfenicol que también actúa en este sitio. Algunos microorganismos resistentes con cambios mutacionales en componentes de ésta subunidad del ribosoma no ligan la droga.

La forma no ionizada de éste compuesto es mucho más permeable a las células, y esto explica probablemente la mayor actividad antimicrobiana que se observa con pH alcalino.

4.1.4.- Dosificación:

La dosis oral habitual de eritromicina para adultos es de 1 a 2 g por día en tomas iguales a intervalos iguales, generalmente cada 6 horas, según la naturaleza y severidad de la infección. No deben ingerirse alimentos inmediatamente antes ni después de la administración oral de eritromicina base; esta precaución no es necesaria si se administra el estolato.

La inyección intramuscular de eritromicina no se recomienda por ser dolorosa. La administración intravenosa se usa poco y se reserva para el tratamiento de las infecciones severas.

4.1.5.- Toxicidad:

La eritromicina tiene poca toxicidad. Entre las reacciones alérgicas tenemos fiebre y erupciones cutáneas, cada una desaparece poco después de suspender el tratamiento. En pacientes tratados --

con estolato de eritromicina durante más de diez días, se han presentado algunos signos de alteración hepática, consistentes en dolor abdominal, dilatación del hígado, y otros cambios de las funciones hepáticas.

El deterioro auditivo transitorio es una complicación rara -- del tratamiento con eritromicina que se ha observado después de la ingestión oral de grandes dosis del estolato.

Los pacientes con disfunción hepática probablemente no deben recibir el estolato.

4.1.6.- Presentación:

La eritromicina se vende en tabletas revestidas por cubierta-entérica que contienen 250 mg de la droga.

El estolato de eritromicina se vende en cápsulas (125 y 250 mg), tabletas (500 mg), tabletas masticables (125 y 250 mg), suspensión oral (125 y 250 mg/ml) y gotas (100 mg/ml).

4.2.- Valoración:

El método consiste en la hidrólisis alcalina del antibiótico -- (Estolato de eritromicina), seguida de la medición de la absorbancia de la muestra hidrolizada. Aunque la eritromicina absorbe en la región ultravioleta, ésta absorción es muy débil para usarla analíticamente. Después de la hidrólisis con álcali diluido, aparece una banda de absorción fuerte a 236 nm. La diferencia en la absorbancia entre la muestra y el blanco es proporcional a la concentración de eritromicina.

Se valoraron 4 muestras, 2 del Sector Salud (E1 y E2, de diferente lote y laboratorio) y 2 del Mercado Privado (Ea y Eb, de diferente lote y laboratorio). La forma farmacéutica fue: Suspensión oral de estolato de eritromicina de 125 mg/5 ml, tanto del Sector-

Salud como del Mercado Privado.

Procedimiento:

Una muestra equivalente a 25 mg de eritromicina base se pesa exactamente en un matraz volumétrico de 25 ml y se disuelve en 10 ml de metanol y se lleva a aforo con agua. Se toma una alícuota de 3 ml y se transfiere a otro matraz de 25 ml y se afora con agua.

Se toman dos alícuotas de 5 ml y se ponen en matreces de 10 ml. A un matraz que se toma como blanco se adicionan 0.5 ml de ácido sulfúrico 0.05 N, se deja reaccionar durante una hora a temperatura ambiente. Al otro matraz, problema, se adiciona 1 ml de hidróxido de sodio 0.05 N y se sumerge en baño de agua hirviendo durante 5 minutos. Se enfría, se afora con agua y se determina, dentro de un límite de 20 minutos, su absorbancia a 236 nm. Se usa un blanco de agua.

Una vez que la solución reaccionó con el ácido una hora, se le adicionan 1.5 ml de hidróxido de sodio 0.05 N y el matraz se sumerge en un baño de agua hirviendo durante 5 minutos.

Se afora con agua y se determina su absorbancia a 236 nm. Se traza una curva de referencia pura que se toma como tipo.

4.3.- Resultados:

Para trazar la curva estandar se utilizaron cinco soluciones, S1, S2, S3, S4 y S5, cuyas concentraciones son 0.02, 0.04, 0.06, 0.08 y 0.10 mg/ml respectivamente.

Las absorbancias que se observaron son las que se muestran en la tabla 7.

Con la diferencia de las absorbancias del estandar y del estandar blanco, y con las concentraciones antes mencionadas, se tra

TABLA 7
Absorbancias (nm)
(Estolato de Eritromicina)

MUESTRA	S1	S2	S3	S4	S5
ABSORBANCIA DE LA - SOL. ESTANDAR	0.118	0.214	0.307	0.401	0.511
ABSORBANCIA DE LA - SOL. ESTANDAR BLANCO	0.043	0.060	0.080	0.094	0.142
DIFERENCIA	0.075	0.154	0.227	0.307	0.369

za la gráfica 3. Dicha gráfica, se ajustó por el método de mínimos cuadrados, cuyas ecuaciones son el sistema marcado con (3).

La ecuación de la recta deseada es:

$$Y = 3.705 X + 0.0041 \quad (5)$$

Por lo tanto, dando los valores de X en la ecuación (5) obtenemos los de Y, con los cuales se traza la gráfica 4.

<u>X1</u>	<u>Y1</u>
X1 = 0.02	Y1 = 0.0782
X2 = 0.04	Y2 = 0.1523
X3 = 0.06	Y3 = 0.2264
X4 = 0.08	Y4 = 0.3005
X5 = 0.10	Y5 = 0.3746

Los resultados de las muestras del Sector Salud, así como las del Mercado Privado, se señalan en la tabla 8. Cabe mencionar que dichos resultados son el promedio de 3 determinaciones por cada muestra.

La concentración de éstas muestras se determina por interpola

(49)

TABLA 8
Absorbancias (nm).
(estolato de Eritromicina)

MUESTRA	E1	E2	Ea	Eb
ABSORBANCIA DE LA - SOL. PROBLEMA	0.370	0.428	0.530	0.523
ABSORBANCIA DE LA - SOL. PROBLEMA BLANCO	0.141	0.202	0.296	0.295
DIFERENCIA	0.229	0.226	0.234	0.228

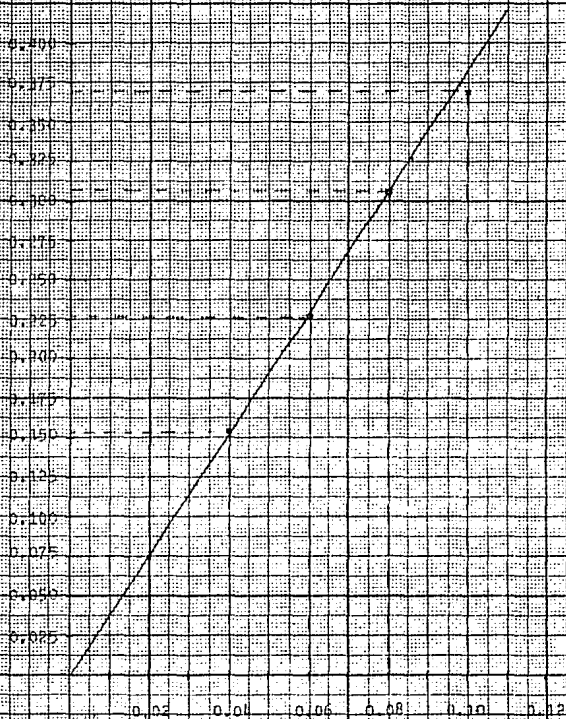
ción con la gráfica 4. Por lo tanto, la cantidad de principio acti-
vo de este antibiótico (Estolato de Eritromicina), en cada una de-
las muestras es la que se da en la tabla 9.

TABLA 9
Cantidad de principio activo (%).
(Estolato de Eritromicina)

MUESTRA	E1	E2	Ea	Eb
CANTIDAD DE PRINCI - PIO ACTIVO	101.17	99.83	103.50	100.67

ABSORBANCIA
(mm)

GRAFICA 3

CURVA ESTANDAR
ESTOLATO DE ERYTROMICINA

CONCENTRACION

(mg/ml)

(51)

ABSORBANCIA
(cm)

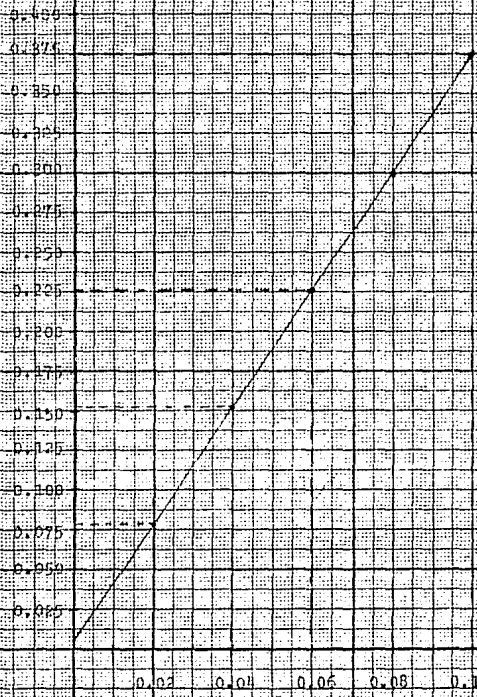
GRAFICA 4
CURVA ESTANDAR
ESTOLATO DE ERITROMICINA
(CORREGIDA)

0.400
0.375
0.350
0.325
0.300
0.275
0.250
0.225
0.200
0.175
0.150
0.125
0.100
0.075
0.050
0.025

0.02 0.04 0.06 0.08 0.10 0.12

CONCENTRACION

($\mu\text{g/ml}$)



V.- DISCUSION Y CONCLUSIONES

La titulación yodométrica (Penicilina G y Ampicilina), es un método simple, accesible y confiable, a pesar de no tener el mismo poder resolutivo de un método microbiológico.

Respecto a la valoración microbiológica, ésta es un método — que posee un gran poder resolutivo, ya que revela sutiles cambios — no demostrables por métodos químicos, ante una reducción de la actividad antimicrobica en los antibióticos, puesto que actúa directamente con el microorganismo en cuestión. Por consiguiente, ésta valoración permanece, generalmente, como norma a resolver dudas — con respecto a una posible pérdida de actividad.

La valoración espectrofotométrica resulta ser un método no — muy confiable, por la dificultad que presenta en su reproducibilidad, ya que existen muchas variables a controlar, tales como la — concentración de las soluciones estandar, las impurezas que presenten las soluciones en la medición de absorbancias, así como las de las celdas, la temperatura de las soluciones en la medición, el — tiempo límite para dicha medición, la homogeneidad de las soluciones, etc.

La valoración de penicilina G revela, según los resultados de la tabla 2, que la calidad, en cuanto a cantidad de principio activo se refiere, de los productos del Sector Salud y del Mercado Privado, en comparación con los límites que señala la Farmacopea U.S. P. XXI, es buena, ya que dichos resultados se encuentran dentro de los límites marcados por la Farmacopea antes mencionada (no menos del 90% y no más del 115% de la cantidad etiquetada).

En el caso de la valoración de ampicilina, de acuerdo a los resultados de la tabla 4, las muestras A1, A2, A3 (Sector Salud), Aa y Ab (Mercado Privado), corresponden a productos de buena calidad, ya que todas están dentro de los límites que dan las farmacopeas. Sin embargo, dos de las cinco muestras valoradas, del Sector Salud (A4 y A5), correspondientes a un laboratorio diferente al de las tres primeras, no son de buena calidad, debido a que no están dentro de los límites farmacopéicos (no menos del 90% y no más del 120% de la cantidad etiquetada).

En la valoración del sulfato de gentamicina, según los resultados de la tabla 6, dichos resultados están dentro de los límites señalados por las farmacopeas (no menos del 90% y no más del 125% de la cantidad etiquetada), por consiguiente, la calidad de los productos del Sector Salud y del Mercado Privado, para este antibiótico, es buena.

La valoración del estolato de eritromicina muestra, en función a los datos de la tabla 9, la misma calidad para los productos del Sector Salud como para los del Mercado Privado, ya que los resultados de las valoraciones de éste antibiótico caen dentro de los límites farmacopéicos (no menos del 90% y no más del 115% de la cantidad etiquetada).

En conclusión, la falta de calidad se detectó en 2 de las muestras valoradas del Sector Salud (A4 y A5 de ampicilina, del laboratorio Y). Sin embargo, ésto no es determinante para creer en la carencia de calidad en los productos de éste Sector. Por lo tanto, se requiere de un mayor muestreo en todos los productos de dicho Sector, para así establecer la mala o buena calidad en estos productos. Debido a lo anterior, se propone a los Laboratorios Farmacéuticos a llevar un control de calidad más estricto para sus

productos, y a las autoridades del Sector Salud a mejorar cada vez más su control sobre los productos que recibe de los distintos laboratorios.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- U. S. P. XXI, (1986).
- 2.- British Pharmacopeia, London England (1980).
- 3.- The Pharmaceutical CODEX, The Pharmaceutical Press, London - England (1979).
- 4.- Florey K., Analytical Profiles of Drug Substances, Academic-Press, New York (1980).
- 5.- Hidalgo y Mondragón, Farmacia Química, Ed. Alhambra S. A. -- Madrid (1969).
- 6.- C. N. I. L. Q. F., Fármacos 1973, Comité de Fármacos de la - comisión Técnica Consultiva de la C. N. I. L. Q. F., México- (1973).
- 7.- Bergoglio, Remo M., Antibióticos, Ed. Médica Panamericana, - Buenos Aires (1979).
- 8.- Rodríguez C. R., Vademecum Académico de Medicamentos, Tomo I U. N. A. M., México (1974).
- 9.- Banes Daniel, Principles of Regulatory Drug Analysis, Ed. Ha rrys Scott Inc., Baltimore (1966).

- 10.- A. M. A., Medicamentos Nuevos, Ed. La Prensa Médica Mexicana, México (1969).
- 11.- American Medical Association, New and Nonofficial Drugs, J.B. Lippincott Company, Philadelphia (1964).
- 12.- Remington's, Pharmaceutical Sciences, Ed. Mack Printing Company, Easton Pensilvania (1985).
- 13.- Garcia Valdecasas, Farmacología, ESPAXS, 7a Ed., España (1978).
- 14.- Goodman y Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Ed. Médica Panamericana, México (1982).
- 15.- Bevan, John A., Fundamentos de Farmacología, Ed. Harla, México (1982).
- 16.- Ayres, Gilbert H., Análisis Químico Cuantitativo, Ed. Harla, 2a. ed., México (1970).
- 17.- Dick, John G., Química Analítica, Ed. El Manual Moderno, México (1979).
- 18.- Solomons, T. W. G., Química Orgánica, Ed. Limusa, México (1981).
- 19.- Meislich Herbert, Química Orgánica, Ed. McGraw-Hill, México (1979).
- 20.- Spiegel, Murray R., Probabilidad y Estadística, Ed. McGraw-Hill, México (1987).