

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



DESARROLLO DE LA FARMACIA EN LOS ULTIMOS AÑOS.

(En Francia: Antibióticos)

449

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A

Ma. DEL CARMEN TRUJILLO USCANGA

México, D. F.

1976



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

423

CLAS Tosil
ADQ 1976
FECHA 1976
PROC 422



QUIMICA

Presidente: Ma. del Consuelo Hidalgo M.
Vocal: Etelvina Medrano de Jaimes.
Secretario: Mario Miranda Castro.
1er. Suplente: Cesar A. Dominguez Camacho.
2o. Suplente: Rodolfo Rodriguez Carranza.

Sitio donde se desarrolló el tema: Diversas Bibliotecas.

Sustentante:

M. Trujillo U.

~~Ma. del Carmen Trujillo Uscanga.~~

Asesor del tema:

Ma. del Consuelo Hidalgo M.

Ma. del Consuelo Hidalgo M.

A todas aquellas personas que por su apoyo, consejo y amistad me ayudaron a lo largo de toda mi carrera.

A la Q.F.B. Ma. Del Consuelo Hi-
dalgo, por su valiosa asesoría y
colaboración.

I n d i c e .

	Paginas.
- Introducción	1 - 4
- Capítulo I. Biosíntesis.	5 - 15.
- Capítluo II. Absorción, Metabolismo y Excreción.	16 - 21
- Capítulo III. Espectro Antibacteriano.	22 - 39
- Capítulo IV. Resistencia.	40 - 48
-Capítulo V. Usos y Efectos.	49 - 61
- Capítulo VI. Métodos de Valoración.	62 - 73.
Bibliografía general.	74

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

El presente trabajo tiene como fin observar la aportación que Francia ha hecho a México en el campo de los antibióticos; y consiste de una serie de breves síntesis de la investigaciones realizadas en Francia por diferentes investigadores en los últimos años, las cuales las agrupamos de acuerdo a la función que describían en 6 capítulos; a su vez en cada uno de los capítulos los antibióticos se encuentran agrupados en base a su estructura química.

En el primer capítulo hablamos acerca de la biosíntesis de los antibióticos ya sea por medio de microorganismos o sintéticamente; además se mencionan en forma general los pasos a seguir en la síntesis de un antibiótico, así como los microorganismos utilizados en la síntesis de diversos antibióticos.

En el segundo capítulo agrupamos a todas aquellas investigaciones que se refieren a el metabolismo, sitios de absorción y vías de excreción de los antibióticos.

El tercer capítulo, es uno de los más extensos, abarca los siguientes temas: el espectro antibacteriano que presentan diversos antibióticos, el mecanismo de acción, acción bactericida y bacteriostática, así como el antagonismo y sinergismo que se presenta en el uso de combinaciones de antibióticos.

En el cuarto capítulo mencionamos todo lo relacionado con la resistencia que determinadas bacterias presentan a determinados antibióticos; así como los mecanismos por medio de los cuales las bacterias adquieren la resistencia.

Los usos, así como los efectos provocados por la administración de diversos antibióticos, es lo que forma el quinto capítulo. Y por último, en el sexto capítulo -- agrupamos todo lo relacionado con los métodos de valoración; en donde se mencionan principalmente diversos métodos para determinar la concentración de antibióticos en los alimentos.

El término antibiótico es usado para designar a compuestos químicos, los cuales reprimen la proliferación de microorganismos y en muchos casos los destruyen; independientemente de si son producidos sintéticamente o por una especie de microorganismos. Estas sustancias presentan diferencias considerables en sus propiedades químicas, físicas y farmacológicas, en el espectro antibacteriano y en el mecanismo de acción.

Los antibióticos de acuerdo a su concentración y a su acción que ejercen sobre los microorganismos pueden tener la siguiente actividad.

1.- Actividad bacteriostática.

Es la capacidad de un compuesto para inhibir la multiplicación de los microorganismos.

2.- Actividad bactericida

La que tienen aquellos antibióticos cuya acción va a ser mortal para el microorganismo.

Los compuestos bactericidas siempre son bacteriostáticos a una determinada concentración, pero no todos los bacteriostáticos pueden tener una acción bactericida.

La actividad bacteriana, cuando se utilizan combinaciones de agentes quimioterápicos, se puede denominar como sinergia antibiótica y antagonismo antibiótico.

1.- Sinergia antibiótica.

Se presenta cuando la actividad bactericida que ejercen los agentes quimioterápicos juntos es mayor que la que ejercen aisladamente.

2.- Antagonismo antibiótico.

Se presenta cuando la actividad de un antibiótico bacteriostático interfiere con el efecto mortal de un antibiótico bactericida.

El empleo combinado de antibióticos es con el fin de aumentar la eficacia de los antibióticos, contra un germen resistente a ellos cuando están separados, y lograr un posible efecto sinérgico mortal, para retrasar el desarrollo de resistencia y para ampliar el espectro antibacteriano en infecciones mixtas.

Cada antibiótico posee un campo de eficacia determinado, cuyo principal factor es el mecanismo de acción del medicamento; esta eficacia puede ser destruída o alterada por la resistencia que presentan las bacterias a ser destruídas por el antibiótico. Se dice que una bacteria es resistente cuando para su inhibición, se necesita una concentración de un agente antimicrobiano más alta de la que es posible conseguir en la sangre y en los tejidos de una persona enferma.

Los antibióticos tomando como base su mecanismo de acción se pueden clasificar en:

1.- Antibióticos que actúan a nivel de la membrana de la célula bacteriana. Estos antibióticos actúan por alteración de la

permeabilidad de la membrana celular. Este método de acción se califica a veces de detergente. Los mejores ejemplos de estos mecanismos lo proporcionan la polimixina, nistatina y los antibióticos poliélicos antimicóticos. Este tipo de antibióticos tienen toxicidad selectiva por los microorganismos, pero también pueden ser muy tóxicos para las células del organismo.

- 2.- Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared de la célula bacteriana. La pared de la célula bacteriana es rígida -- permitiendo así que la bacteria conserve una presión osmótica muy elevada. Si se bloquea la síntesis de la pared celular la elevada presión osmótica origina la salida del protoplasma bacteriano por defectos en la estructura de sostén, provocando la lisis de la célula que queda expuesta al medio isosmótico que existe en el tejido del huésped.
- 3.- Antibióticos que alteran los mecanismos de replicación, --- transferencia de la información y síntesis de proteínas por su acción en los ribosomas; dentro de este grupo están: el - cloramfenicol, tetraciclina, kanamicina, neomicina, gentamicina, paromicina, estreptomycinina y los antibióticos que tienen un grupo lactona (eritromicina y oleandomicina).
- 4.- Antibióticos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos: - actinomicina y griseofulvina.

C A P I T U L O -I-

" S i n t e s i s . "

B I O S I N T E S I S .

Debat, Jacques; (1) reporta los pasos a seguir en la biosíntesis de los antibióticos en general. El primer paso es la selección de la cepa bacteriana, este organismo se selecciona de acuerdo al poder inhibitorio que tenga sobre el crecimiento de otra bacteria; las bacterias son inoculadas en ratones albinos.

La sangre de los animales muertos es -- obtenida por punción en el corazón bajo condiciones esteriles -- e inoculada en un caldo de peptona. El inóculo obtenido, después de 18 a 24 horas es transferido a un fermentador a una temperatura de 37 °C por un período prolongado de cuando menos una semana para obtener así la autólisis.

Posteriormente es esterilizado a 120 °C por 30 minutos, dos días consecutivos.


Después de que la esterilización se lleva a cabo, el medio es filtrado y adsorbido sobre carbón, resinas aniónicas y catiónicas, sílice o alumina seguida por elusión con NH_4OH , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, o amortiguadores alcalinos; la elusión es concentrada y deshidratada; el extracto así obtenido es utilizado para hacer la preparación terapéutica.

Penicilinas.

Heuser, Leon, L.; (2) publicó estudios acerca de la obtención de la penicilina V, la cual se obtiene a

(1) Debat, Jacques. Fr. Appl. 30 Nov. 1967.

(2) Heuser, Leon J. (Squibb. E. R.; and Sons. Ins. Fr.)
U. S. Appl. 20 Jul. 1967 - 16 May 1968.

partir de la penicilina G hidrolizada que es extraida a pH 3.5- con solución de salicilaldehido en metilciclohexanona para dar- la base de Schiff la cual es aislada con $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCl}$ durante 30 - minutos, obteniendose de ésta forma la  penicilina V que es cristalizada en $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. La penicilina V obtenida de- esta forma tiene una actividad de 970 mcg/mg.

Cefalosporinas.

Cooper, Robin, D. G.; (3) estudia la - transformación de un éster sulfóxido de penicilina en ácido 7-- (fenil acetamida) -3- metil, -4- carboxílico, un antibiótico del grupo de las cefalosporinas.

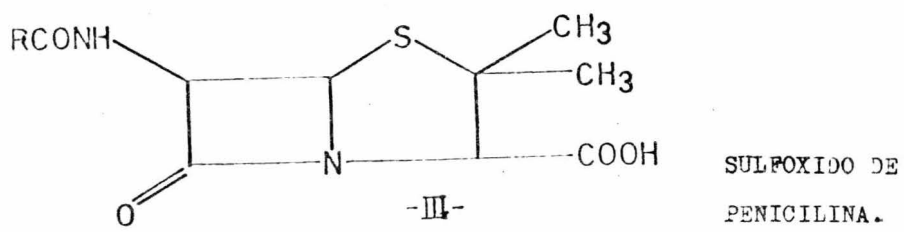
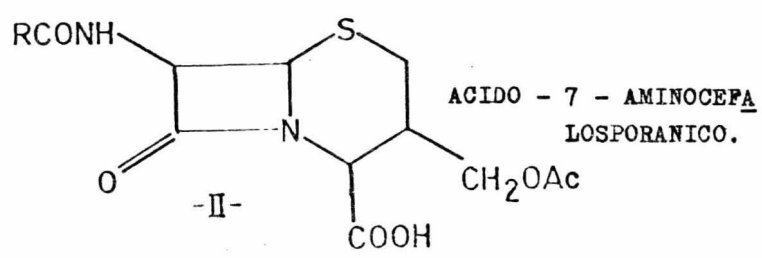
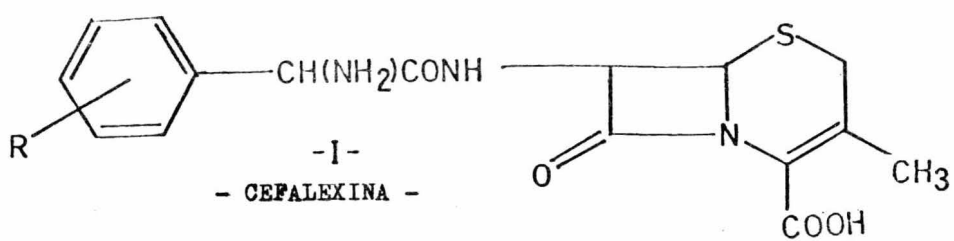
El proceso principal es efectuado por - calentamiento del éster sulfóxido de penicilina en una sulfona- mida terciaria con ácido, a una temperatura entre 80 - 175 °C,- de donde se obtiene el sulfóxido de penicilato de tricloroetilén -6-(fenil acetamida); la mezcla de 1 g. de este último y 12 g. - de $\text{CH}_3\text{COOCOCH}_3$ en 50 ml. de N-(propil-sulfonil)piperidina es ca- lentada a 130 °C durante 5 horas; el producto es tratado con 25- ml. de CH_3COOH al 90 % y 5 g. de polvo de zinc, para obtener así el ácido 7 - (fenil acetamida) -3- metil -4- carboxílico.

Otros compuestos derivados de la cefalo- ridina fueron preparados en forma similar y son: el ácido 7-(fe- noxi-acetoamida)-3-metil-3- carboxílico, ácido 7 - (2-tiofenace- tamida)-3-metil-3-carboxílico, ácido 7-(α , α dimetil- α -fe- noxiacetamida)-3-metil-4- carboxílico.

(3) Cooper, Robin D. G.; (Lilly, Eli, Co- Fr.).
U.S. App. 8 May. 1967; 15 pp.

(4) Morin, Robert B.; Jackson, Billy Grinnell. (Lilly, Eli, and.

Morin, Robert B.; y col. (4) estudiaron la síntesis de cefalexina a partir de la hidrogenación del ácido -7- aminocefalosporánico (II) sobre Pd/BaSO₄ y acilación del del ácido 7-amino -3- metil - 4 - carboxílico obtenido por el calentamiento del sulfóxido de penicilina (III) en presencia de ácido sulfúrico o fosfórico a una temperatura entre 75 °C -- 100 °C durante una hora como máximo.



Co. Fr.) U. S. Appl. 14 Sept 1968.

(5) Glaxo Laboratories Ltd. Fr.

1,556,825. 07 Feb. 1968, Brit. Appl. 23 Mar 1967.

Glaxo Laboratories; (5) realizaron estudios en donde encontraron que los derivados de la cefalosporina C, útiles como antibióticos orales son preparados por la acilación del ácido -7- α amino cefalosporánico o sus sales con ácidos glioxálicos aromáticos en presencia de carbodiimidazol o una carbodiimida.

Cicloserina.

Reddick, John, A.; (7) estudió la síntesis de cicloserina a partir de un caldo de fermentación. El caldo que contenía a cicloserina (A) biosintetizada por Streptomyces orcidaceus, fue filtrado, centrifugado y estandarizado el pH a 6.5 por medio de una solución amortiguadora. O es eliminado por una corriente de $N.CuCl_2$ que es agregada a A como un complejo formulado con 1.5 moles de Cu/moles A; después se le adicionó NaOH 6N para mantener un pH entre 6 y 6.7.

La reacción se da por finalizada cuando hay un descenso en el pH de 0.1 unidades / 10 minutos.

Al finalizar la reacción se le agrega carbón negro, y el complejo A - Cu es colectado en un filtro en forma de pasta, la cual se lava, se diluye con agua deionizada y se enfría a 0 °C. Una corriente de H_2S se usa para liberar a A del Cu, el cual es separado por medio de filtración. Se agrega 8-hidroxiquinoleína al complejo para eliminar algunos contaminantes de hierro; por último la solución se filtra en una corriente de aire en presencia de carbón. El aire se usa para eliminar el

H₂S de la solución. A es recristalizada.

Hendin, David; y col. (8) realizaron - estudios acerca de la síntesis del ácido -cis-1,2-epoxipropil - fosfónico en donde mencionan que el nuevo antibiótico es prepara do por fermentación aeróbica, de *Streptomyces fradiae* ATCC 21096, *S. viridochromogenes* MA-2903 o *S. Wedmorensis* MA-3269 en un me - dio que contenga glucosa, levadura, MgSO₄ y amortiguador de fos- fatos.

Demain, Arnol L.; y col. (9) reportarán que el medio de fermentación para la obtención del ácido (cis-1, 2-epoxipropil fosfónico debe de estar constituido como fuente -- principal de carbono 2 a 4%, este carbono se debe de obtener de- un compuesto que contenga C, H, y O; tales compuestos son: glice rol, dextrosa o almidón. La fermentación se lleva a cabo hasta - que se obtiene una concentración del compuesto por encima del -- 0.4%.

Stapley, Edward O.; y col. (10) reporta ron que al medio de cultivo se le debe de adicionar de 0.0025 -- 0.0075 g/l. de Co.

(7) Reddick, John A. (Commercial Solvents Corp. Fr.)

U. S. Appl. 1 May 1967.

(8) Hendin, David; Stapley, Edward O.; Martinez Mata, Justo; - Mochales del Val, Sagrario. (Merck and Co. Inc. Fr.) U. S. Appl. 25 Jul. 1967.

(9) Stapley, Edward O.; Jackson, Marion. (Merck and Co. Inc. Fr.). U. S. Appl. 5 Dec. 1968.

(10) Demain, Arnold L.; White, Raymond Frederick. (Merck and Co. Inc. Fr.). U. S. Appl. 23 Enero 1969.

Stapley, Edward O.; y col. (11) encontraron un mayor rendimiento de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico al adicionar al caldo de fermentación uno o más ácidos orgánicos (o sus sales) en cantidades equivalentes a 0.6 - 3.0 milimoles/l. Tales ácidos son: acético, pirúvico, fumárico, succínico-cetoglutárico, glutámico o ácido oxalacético.

Antibióticos tetraenos.

Corn Products Co.; (12) realizaron la extracción y purificación de antibióticos tetraenos (pimaricin o tennecetin) a partir de un cultivo líquido (598 ug/ml) el cual es mezclado con 3% de agente filtrante (Hyflo), y filtrado hasta dar una solución clara, la cual es concentrada a 1/10; el pH es ajustado entre 7.0 - 7.2. El producto es secado mediante atomización para así obtener el antibiótico el cual es un polvo amarillillo pálido con una actividad de 900 ug/ml.

Venturicidin.

Ciba Ltd.; (13) estudiaron la síntesis de venturucudun a partir de cultivos aeróbicos de *S. aureofaciens* NRRL 3399 los cuales son desarrollados en 0.31 ml de un medio que contiene 20 g/l de harina de soya y 20 g/l de manitol; durante 48 horas a 27 °C con agitación constante; posteriormente son transferidos a un fermentador el cual contiene un medio con -----

(11) Stapley, Edward O.; Jackson Marion; Bernbaum, Jerome.

U.S. Appl. 30 Jan. 1969.

(12) Corn Products Co. Fr.

Appl. 16 Apr. 1968.

(13) Ciba Ltd. Fr.

Swiss Appl. 30 Jun 1967 - 20 Dec. 1967.

los mismos componentes antes mencionados e incubados durante 24- horas a 27 °C, con aereación.

El caldo filtrado es extraído con $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ para dar 80 + 100 g. de producto crudo por 100 l. de cultivo fluido.

La purificación se lleva a cabo por distribución a contra corriente usando CCl_4 , CHCl_3 , CH_3OH y H_2O , para obtenerse de esta forma venturicidin A, venturicidin B y venturicidin X.

Oleandomicina.

Almer, Walter D.; y col.;⁽¹⁴⁾ realizaron estudios acerca de la recuperación de oleandomicina después de la fermentación. La oleandomicina es producida por fermentación de *Streptomyces antibioticus*. Rendimientos elevados son obtenidos por preservación del fluido de cultivo durante más de 2- horas a pH entre 5 -6, antes de recobrarla. De ésta manera el caldo filtrado se mezcla con el cultivo de *S. antibioticus* ATCC 11-891 durante 3 días, se ajusta el pH a 5.5 con 50% de H_2SO_4 , sedeja dos horas; se hace alcalino y se extrae con MeCOEt para obtener oleandomicina.

Tetraciclina.

Abbou, Richard.;⁽¹⁵⁾ estudió la preparación de mandelatos a partir de antibióticos básicos por neutralización de soluciones acuosas o alcalinas del antibiótico con el ácido mandélico correspondiente al número de funciones básicas, o por intercambio iónico de las sales de los antibióticos -

(14) Almer, Walter D.; Wadlow, Janess W.; (Pfizer, Chas; and Co. Inc. Fr.) U.S.Appl. 20 Sept. 1968.

(15) Abbou, Richard. (Laboratories Roque. Fr.) Appl. 29 Jun 1967

sobre resinas de intercambio catiónico y aniónico. El mandelato de tetraciclina fue preparado junto con el mandelato de estreptomycin, dihidroestreptomycin, neomicin, framycetin.

Ankerfarm S. p. A. (16) investigó la producción de grupos de antibióticos de tetraciclinas a partir de la hidrólisis enzimática de un medio de fermentación. En la producción de grupos de tetraciclina pueden ser usados nutrientes de bajo precio tales como almidón de maiz si, antes de la esterilización del medio se lleva a cabo una hidrólisis enzimática. El inóculo que se usa en la producción de clortetraciclina es *Streptomyces C 1842*.

Clorobiocin.

Ninet, Leon; y col.; (17) realizaron la síntesis de un nuevo antibiótico clorado, producido por varias especies de *Streptomyces* llamado clorobiocin, el cual se asemeja al novobiocin y al nuevo coumermycins sintético; su diferencia radica en que la molécula contiene un átomo de cloro. Novobiocin es producido por *S. hygrosopicus*, *S. roseachromogenus*, var. *occitans* y *S. albocinerescens*.

Piperazina.

Baute, Mrs. M. A.; y col.; (18) aislaron de cultivos de cepas de hongos de *Epicoccum nigrum* el 3,6-di

- (16) Ankerfarm S. P. A. Fr.
Ital. Appl. 31 Jan. 1968.
- (17) Ninet, Leon; Benazet, Jean; Mancy, Denise; Preudhomme, Jean; Threlfall, Terence L.; Vuillemin, Bernard; (Lab. Rech. Soc. Usines Chim.; Vitry-sur-Seine, Fr.) C.R. Acad. Sci.; Ser. C 1972, 275 (8), 455 - 8 .
- (18) Baute, Mrs., M. A.; Baute, R.; Bourgeois, G.; Deffieux, G. (Lab. Cryptogam. Microbiol. Ind. Univ. Bordeaux II, Bordeaux, Fr.). Bull. Soc. Pharm. Bordeaux 1973, 112(4), 169-72

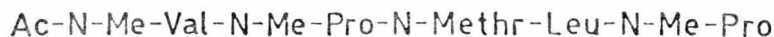
bencil-2,5-dioxopiperazina. El antibiótico fue extraído de fragmentos miceliales de un cultivo de 12 días, incubados en un medio (g/l) de sacarosa (20), asparagina (1.60), K_2HPO_4 (1), KCl (0.50), $MgSO_4$ (0.50) y $FeSO_4$ (0.01). El compuesto fue recristalizado en $CHCl_3$. La estructura principal fue determinada por análisis elemental, espectrometría de masas, RMN, y comparación con compuestos de referencia sintetizados mediante cromatografía en un sistema gas-líquido.

Griselimycina.

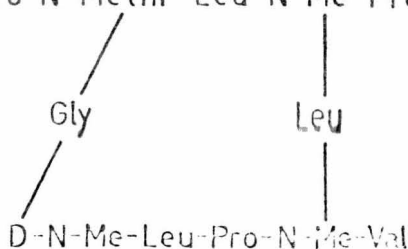
Terlain, Bernard; y col.; (19) identificaron los constituyentes de griselimycina, que es un antibiótico-polipéptidico extraído de cultivos de Streptomyces. La griselimycina tiene una masa molecular de 1200 y consiste de una molécula de glicina, L-prolina, N-metil-L-treonina, N-metil-D-leucina y ácido acético, y dos moléculas de trans-4-metil-L-leucina, N-metil-L-valina y L-leucina.

Terlain, Bernard; y col.; (20) realizaron estudios acerca de la estructura de griselimycina, encontrando que es una lactona macrocíclica con una cadena lateral acilada. Tiene la estructura IV.



Staron, Thadee; y col.; (21) aislaron, purificaron y encontraron la estructura de un antibiótico llamado grisorixina el cual es afín al polietherine A; aislado del micelio de Streptomyces.



GRISELIMYCINA.



Astrua, Jean; y col.; (22) llevaron a cabo la síntesis de un antibiótico a partir de la reacción entre HCl-espíramicina y el grupo carboxílico de la forma sódica de la resina de intercambio iónico Amberlite AE64. La resina es insoluble en disolventes acuosos y orgánicos. El compuesto resultante es el carbóxilato de espíramicina es cual es estable al pH salival y carece de sabor cuando es administrado oralmente.

Reyrolle, J.; y col.; (23) realizaron la producción de una sustancia con características antibióticas a partir de microorganismos de muestras de semilla de tierra, sobre un medio sólido que contiene NaOCH_2 , CaCO_3 y otros minerales dando Pseudomonas no identificadas que después de ser transferidas a un medio de agar que contenga NaOCH_2  y peptona producen una sustancia que inhibe el crecimiento de Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus y Escherichia coli.

-
- (19) Terlain, Bernard; Thomas, Jean Pierre. (Lab. Rech. Anal., (Soc. Usines Chim. Rhone-Poulenc, Vitry -sur-Seine, Fr.) Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, (6), 2349 - 56.
- (20) Terlain, Bernard; Thomas, Jean Pierre. (Lab. Rech. Anal., Soc. Usines Chim. Rhone - Poulenc, Vitry - sur - Seine, Fr.). Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, (6), 2357 - 62.
- (21) Staron Thadee; Esteve C.; Kergomard, A.; Veschambre, H.; Gaehon, P.; Alleaume, M.; Hikel, D.; (Stn. Cent. Pathol. Veg., Cent. Natl. Rech. Agron. Versailles, Fr.). Ann. -- Phytopathol 1970. 2(3), 555-60.
- (22) Astruc, Jean; Sambot, Andre. Appl. 3 Feb. 1967.
- (23) Reyrolle, J.; Kauffmann, Jacques. (Lab. Physiol. Bact. Fac Sci. Caen, Fr.) C. R. Soc. Biol. 1970, 164(7), 1484 -6

C A P I T U L O -II-

"Absorción, Metabolismo y Excreción."

Absorción, Metabolismo y Excreción.

Pechere, J. C. y col.; (1) estudiaron los niveles de absorción de penicilina en conejos sanos tratados con inyecciones intramusculares de penicilinas y encontraron los niveles mas altos en la sangre y los más bajos en los testículos.

La cantidad de penicilina detectada en los testiculos de conejos sífiliticos fue significativamente más grande que la encontrada en los testículos de conejos sanos. Por lo tanto el fracaso de la terapia con penicilina en ciertos casos de sífilis es probablemente debida a una concentración insuficiente del antibiótico.

Miskel, John. y col.; (2) encontraron que la absorción gastrointestinal de antibióticos es incrementada por la administración oral del fármaco, en combinación con un co polímero oxipropilén-oxietilénico; por reducción de la actividad peristáltica normal el polímero hace más lento el transporte gastrointestinal del antibiótico, permitiendo de esta forma incrementar su absorción.

Gentamicina.

Cazard, J.; y col.; (3) demostraron que la gentamicina o sulfato de garamicina aislada de *Micromonospora purpurea*, no es absorbido a través del sistema digestivo, pero puede ser dado con seguridad intramuscular o intravenosamente, -

- (1) Pechere, J. C.; Franceschini, Ph.; Collart, P.; (Lab. Serv. Bastin; Hosp. Claude-Bernard, Paris, Fr.). *Pathol-Biol.* - 1971, 19(1-2), 49 - 52.
- (2) Miskel, John, Joseph; Hom, Foo Song; (Scherer, R.P., Corp. Fr.) *U. S. Appl.* 3188, 15 Jan. 1970.
- (3) Cazard, J.; Lesbre, J. P.; Salvador, M.; *Rev. Med. Toulouse* 1968, 4(7), 581 - 2, 584 - 6, 588, 591 -3.

ya que por estas vías sí es absorbida. La gentamicina es excretada en la orina en 12 - 14 horas después de su administración.

Cicloserina.

Coletso, Panagotis; (4) estudio la excreción de cicloserina en diferentes tipos de animales. En cuyes, conejos y pollos; la cicloserina administrada parenteralmente, - subcutánea o intramuscularmente a una concentración de 150 mg/Kg es casi completamente eliminada en varias horas; mientras que en monos la excreción del antibiótico es retardada en relación directa conforme la raza del mono se aleja de la del mono antropoide, así la eliminación es rápida en el mono cynocefálico, menos rápida en el Papio sphink y más prolongada (24 horas) en el mono rhesus.

En el chimpancé, la cicloserina es eliminada lentamente, el nivel bacilostático en el plasma es mantenido durante 24 horas después de la inyección parenteral de 40mg /Kg.

En el mono cynocefálico el nivel pulmonar de cicloserina alcanza 53 ug/g. (5 veces el nivel bacteriostático in vitro) en una hora, pero después los niveles disminuyeron hasta que después de 10 horas se encuentran por debajo del umbral bacteriostático. La cicloserina se acumula lentamente en riñones, pero también deja los tejidos lentamente. En el bazo e- higado no se acumula en cantidades significativas. En el chimpancé, así como en el mono cynocefálico la velocidad a la cual la cual la cicloserina deja el plasma difiere de la velocidad en -- que deja las vísceras.

(4) Coletso, Panagotis; (Dep. Tubere-Res. Inst. Pasteur, Paris, Fr.). Scand. J. Resp. Dis Suppl. 1970 No.71, 40 - 50.

Brogard, J. M.; y col.;⁽⁵⁾ realizaron estudios acerca de la distribución en sangre, eliminación renal y biliar de un nuevo antibiótico del grupo de las cefalosporinas llamado cefacetril en donde encontraron que después de la administración intravenosa del antibiótico (1 g.) a sujetos sanos, los niveles de suero del antibiótico bajaron siguiendo un curso biexponencial, la vida media estuvo entre 0.55 h. y 1.1 h. En la administración intramuscular la vida media en suero de cefacetril (I) fue de 1.4.

Las excreciones biliares de I fueron bajas, mientras que la recuperación urinaria del antibiótico a las 6 horas después de la administración fue 71% y 76% de las dosis intramusculares e intravenosas respectivamente.

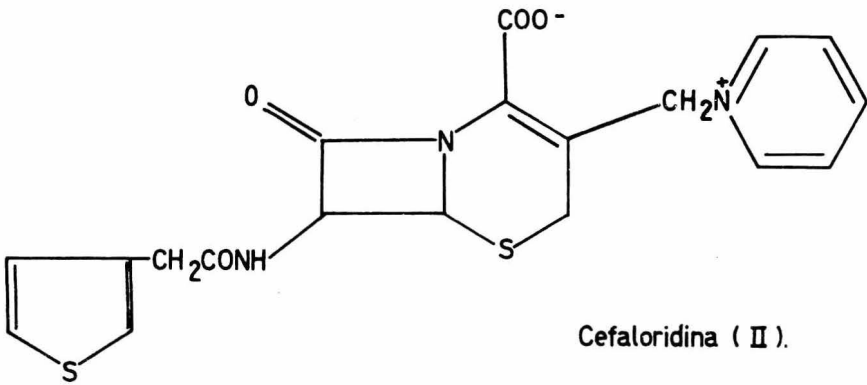
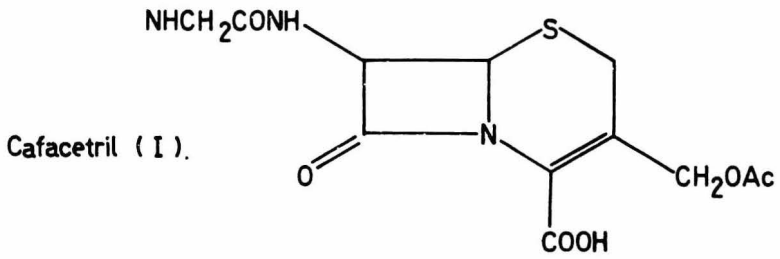
Brogard, J. M. y col.;⁽⁶⁾ realizaron estudios acerca de la eliminación biliar de cefaloridina en humanos a los que se les dio 1 g. del antibiótico administrado intravenosamente. La concentración de cefaloridina (II) encontrada en la bilis fue siempre menor que la encontrada en el plasma. De lo antes dicho se deduce que la dosis terapéutica usual de II es insuficiente para inhibir a los microorganismo gram positivo sensibles a ella.

Ferrardo, Raymond; y col.;⁽⁷⁾ estudiaron la influencia sobre el balance de nitrógeno en pollos del antibiótico R. P. 11,837 dándoles una dosis de 1, 2 o 4 mg/Kg. a cada lote de pollos machos blancos de 8 semanas de edad; los resultados al quinto día de prueba fueron: los pollos ingirieron 175, 355 o 692 ug de antibiótico el cual fue recobrado en las heces y en la orina. Aunque el N ingerido decrece de 5.34 g. para con-

troles a 4.28 g. y, en pollos alimentados a 4 mg/Kg. El balance-
de N en términos de porciento retenido, aumenta a 23 a mas de 27.

- (5) Brogard, J. M.; Kuntzmann, F.; Lavillaureix, J.; (Clin. -
Med. B. Cent. Hosp. Univ.; Strasbourg, Fr.) Schweiz, Med.-
Wochenschr. 1972, 103(3), 110 - 14 .
- (6) Brogard, J. M.; Haegele, P.; Dorner, M.; Lavillaureix, J.;
(Clin. Med. B.; Cent. Hosp. Univ., Strasbourg, Fr.) Ann.
Biol. Clin. (Paris) 1972, 30(6), 593 - 8 .
- (7) Ferrardo, Raymond; Dubost, M.; Boivin, R.; Boivin, Mrs. G.;
(Lab. Nuts., Alimentation, Ecole Nat. Vet. Alford, Fr.)
Ann. Nuts. Aliment. 1969, 23(6), 335 - 40.

F O R M U L A S .



C A P I T U L O . -III-

" Espectro Antibacteriano. "

Espectro Antibacteriano.

Goudot, A.; (1) presenta un breve estudio acerca de los efectos bactericida y bacteriostático de los antibióticos, así como los niveles de resistencia bactericida, de adaptación enzimática o mutaciones inducidas. La estructura química y electrónica del antibiótico permite bloquear la síntesis de la pared celular, actuando como antimetabolito, alterando los niveles enzimáticos y (o) interfiriendo con la síntesis de ácidos nucleicos.

Bordeaux, Med.; (2) presenta una discusión con nueve referencias de los sitios en los cuales los antibióticos actúan, y de las condiciones necesarias para que un antibiótico sea efectivo in vivo.

Monnier, Jacques.; (3) realizó una revisión acerca de la sensibilidad de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa* a antibióticos, así como de los aspectos prácticos del tratamiento.

Monnier, Jacques; y col.; (4) comparó técnicamente la actividad de antibióticos sobre bacterias gramnegativas. Concentraciones inhibitorias de varios antibióticos y agentes antibacteriales fueron determinadas para 650 cepas de *Esche-*

(1) Goudot, A. (Inst. H. Poincare, Paris, Fr.). Advan. Antimicrob. Antineoplastic Chemother., Proc. Inst. Congr. Chemother., 7 th. 1971, (Pub 1972) 1(Pt.2), 863 - 4.

(2) Bordeaux Med. 1972, 5(4), 335 - 42. Lorrain, J. M.

(3) Monnier, Jacques (Fac. Med. Toulouse, Toulouse, Fr.). Rev. Med. Liege 1970, 25(21), 688 - 702,

(4) Monnier, Jacques; Bourse, Roger; Moatti, N.; Suc. Ch. (Lab. Antibiotico, Facult. Med. Toulouse, Fr.). Pathol., Biol. 1969, 17 (19 - 20), 817 - 24 .

richia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis y Pseudomonas aeruginosa aisladas de pacientes -- hospitalizados. Para muchos de estos antibióticos la concentración media inhibitoria fue menor que la concentración del antibiótico encontrada en el suero y tejidos.

Societe des Usines; (5) encontraron que el antibiótico R. P. 18631, aislado de cultivos de Streptomyces hygroscopicus DS 9651 o S. albocinerescens D: S. 21647, escivo- in vivo e in vitro contra cepas de Neisseria y microorganismos -- gram positivos y gramnegativos, en particular con las cepas de -- Staphylococcus.

Penicilinas.

La sensibilidad de ciertas cepas de Staphylococcus hacia la penicilina se ve afectada por la acción de 30 aminoácidos. Nicolle, Jacques; y col. (6) encontraron que de 30 aminoácidos probados, los 30 incrementaron la sensibilidad de varias cepas de S. aureus hacia la penicilina G (I); la actividad de los aminoácidos esta en función de su estructura y configuración estereoquímica. D-serina, DL-serina, L-ácido glutámico, y DL-cisteína fueron los aminoácidos más activos. Dos dipeptidos -- probados también, mostraron muy poca actividad. L-cisteína a concentraciones de 2.5 y 1% tiene un efecto inhibitorio hacia (I); incrementa escasamente la sensibilidad de ciertas cepas de Staphylococcus a concentraciones menores de 0.25%.

En medios que contienen concentraciones-

(5) Societe des Usines Chimiques Rhone - Poulenc, Fr. M.7,884 (Cl. A61k, C 07g), 04 May 1970, Appl. 151,587, 13 May 1968;

(6) Nicolle, Jacques; Buu-Hoi, N. P.; Lambelin, George; Hauspie Roeland. (Lab. Biochim. Isomeres Hautes Etud. Coll. France; Paris, Fr.). C. R. Acad. Sci. Ser.D. 1971, 272(17), 2265 - 8.

apropiadas de sal, y dosis bajas de penicilina G sódica, inducen filamentos en varias cepas de E. coli. Starka, J.; (7) reporta que en el caso del cloruro de sodio, la concentración óptima-aseguró la estabilidad osmótica de los filamentos por 4 generaciones. La cinética de lisis por lisozimas en presencia de EDTA fue similar para las células normales en fase de crecimiento y para las células filamentosas. Sin embargo, los detergentes lisaron a las células filamentosas más rápidamente que a las células normales. El pantoil lactona no previno la formación de filamentos por la penicilina pero prolongó la estabilidad osmótica de los filamentos por la secreción de B-galactosidasa en el medio.

Un mecanismo de acción de las penicilinas es el de competición del antibiótico y las bilirrubinas no conjugadas a nivel de albumina plásmatica. Morois, Pierre; y col. col.; (8) mencionan que de cinco penicilinas estudiadas, todas liberaron a las bilirrubinas, pero la penicilina benzatínica es la que mostró más alta actividad.

Cluzel, R.; y col. (9) estudiaron los efectos bactericidas de 1327 combinaciones binarias de 10 antibióticos contra 79 cepas de Escherichia, Salmonella y Klebsiella sobre gel de agar. Combinaciones de B-lactamas (ampicilina, carbenicilina, cefaloridina) con colistina o con rifampicina (II) o, con antibióticos aminoazucarados (estreptomocina, kanamicina, gentami-

(7) Starka, J. (Lab. Chim. Bact. CNRS, Marseilles, Fr.). Ann - Inst. Pasteur, Paris 1971, 121(2), 149 - 59.

(8) Stephan, Yves; Welin, Lucien; Mainard, Francine; Amory, -- Christine; (Lab. Chim. Biol. Pharmacodyn., U.E.R. Sci Pharm. Nantes, Fr.) C. R. Acad. Sci., Ser. D. 1971, 273 (21), - 2009 - 12.

cina) fueron a menudo favorables

Carbenicilina (III) según estudios realizados por Duval, J.; y col.;⁽¹⁰⁾ tiene una acción altamente bactericida contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aislada en hospitales.

Cefalosporinas.

Denis, F.; y col. ⁽¹¹⁾ realizaron estudios microbiológicos de un nuevo antibiótico derivado de la cefalosporina C; llamado cefalexina que muestra un comportamiento bactericida y bacteriostático contra un gran número de bacterias gram positivas, cocci incluyendo los enterococci. Aunque algunas enterobacterias también fueron afectadas por cefalexina, especies de *Providencia*, *enterobacter* y *Proteus indologenes* no fueron afectadas. Cefalexina, cefalotina y cefaloridina tienen efectos similares sobre bacterias de staphylococci, micrococci y gram negativas. La cefaloridina según estudios realizados por Lapiere, J.; y col.; ⁽¹²⁾ tiene efectos borrelícidas a una concentración de 110 mg/Kg/día sobre *Borrelia duttonii*. Durante la fase de infección cerebral, cefaloridina (IV) fué más potente bórrelícida que la penicilina.

- (9) Cluzel, R.; Michel, J.; Cluzel, M.; Sirot, J.; Deneffe, P.; (Lab. Bacteriol. Hyg., Fac. Med., Clermont - Ferrand, Fr.) Pathol. - Biol. 1971, 19 (11-12-13-14), 627 - 35.
- (10) Duval, J.; Mathieu-Saint-Laurent, P.; Soussy, Cl.; (Serv. Bacteriol. Virol., Fac. Med. Paris - Creteil, Creteil, Fr.) Pathol. - Biol. 1971, 19(11-12-13-14), 637 - 48 .
- (11) Denis, F.; Brisou, J.; Boilleau, Y.; Besson, J.; (Fac. Mixte Med. Pharm., Cent. Hosp. Univ., Poitiers, Fr.) Bordeaux Med. 1971. 4(4), 1315, 1317 - 18, 1321.
- (12) Lapiere, J.; Travinh Hien; Roose, A.; (Serv. Parasitol., U. E. R. Med. Cochín - Port R., Paris, Fr.). C. R. Soc. -- Biol. 1971, 165 (20) 282 - 4.

Gernez-Ricex, Ch.; y col.; (13) estudiaron la sensibilidad de 102 cepas de *Mycobacterium kansasii*, 205 cepas de *M. avium*, 27 cepas de *M. aquae*, 90 cepas de *M. aquae* II y 25 cepas de *M. aquae* III a la estreptomocina, rifampicina, ácido p-amino salicílico, cicloserina, viomicina, kanamicina y tiosemicarbazina. Rifampicina y cicloserina fueron generalmente los compuestos antituberculares más efectivos en las tres principales especies atípicas. *M. kansasii* fué mas sensible que las otras dos especies a un gran número de antibióticos. Cerca del 95% de las cepas de *M. kansasii* fueron sensibles a 10 ug de cicloserina /ml.; mientras que el 80% de *M. avium* fue sensible a 20 ug/ml y, 20 - 40% de los tres grupos de *M. aquae* fueron sensibles a 10 -- ug/ml. Mas de 15 cepas de *M. smegmatis* y 23 cepas de *M. fortuitum* fueron resistentes a la cicloserina.

Polimixina.

Niviere, Pierre; (14) preparo el sulfato de polimixina hidroximetilado a partir de una solución de 5 g. - de sulfato de polimixina en 100 ml. de agua, agitando con 20 ml. de CH_2O al 30% y ajustando el pH a 8.5. La adición de una pequeña cantidad de oxitetraciclina en ETOH a una suspensión del producto hidroximetilado, seguida de calentamiento a 60 °C y evaporación, produce un polvo amarillo que es activo contra bacterias gram positivas y gram negativas.

Otro derivado de la polimixina es la aspesporina que tiene propiedades antibacteriales in vivo e in vitro según informes de Gantes, P.; y col.; (15)

(13) Gernez-Rieux, Ch.; Devulder, B.; (Inst. Pasteur, Lille, Fr.) Scand. J. Resp. Dis. Suppl. 1970, No. 71, 22 - 34.

(14) Niviere, Pierre. Fr. Demande 2,124,104 (Cl. A61k, C 07c), 27 Oct. 1972, Appl. 71 03,957,05 Febr. 1971.

Antibióticos aminóglucosídicos.

Cousin, M. A.; y col.; (16) estudiaron las diferenciaciones básicas en el mecanismo de acción de los antibióticos aminóglucosídicos, mediante los efectos inhibitorios de 9 antibióticos sobre la síntesis directa de lisozimas sobre el RNA del fago T₄ en células de E. coli, que fueron comparados para determinar diferencias o similitudes en el modo de acción de estos antibióticos. En el caso de la síntesis total de proteínas, el orden de reducción de magnitud del efecto inhibitorio fue: Neomicina B > paromomicina > estreptomina = dihidroestreptomina > neamina = tetraciclina > gentamicina > paromamicina.

En el caso de síntesis de lisozimas este orden se convierte en: neomicina B > paromomicina > estreptomina > neamina = gentamicina A > tetraciclina > paromamicina.

La concentración de antibiótico requerida para obtener algunos de los efectos sobre la síntesis total de proteínas o sobre la síntesis de lisozimas varía de un antibiótico a otro; por ejemplo gentamicina A y paromamicina a las concentraciones las cuales causaron el 100% de inhibición de la síntesis de lisozimas produce solamente de un 20 a 25% de inhibición de síntesis de proteínas.

(15) Gantes, P.; Bouchitte, J. C.; Mery, F.; (Pharm. Dev. Dep., Pfizer, Fr.). Advan. Antimicrob. Antineoplastic Chemother. Proc. Int. Congr. Chemother., 7 th. 1971 (Pub. 1972)., - (Pt.2), 1069 - 70.

(16) Cousin, M. A., De Ganthe, M. P.; Gros, F.; Lando, D.; (Rest. Inst., Roussel-Uclaf, Romainville, Fr.). Advan. Antimicrob. Antineoplastic Chemother., Proc. Int. Congr. Chemother., 7 th. 1971 (Pub. 1972). 1(Pt.2), 807 - 8 .

Rubidomicina.

Jaillard, J.; y col.; (17) estudiaron en conejos, la acción de rubidomicina (V) inyectada intravenosamente; dosis únicas disminuyeron el nivel sanguíneo de triglicéridos y simultáneamente desaparecieron los grupos α y β de lipoproteínas; esto sugiere que (V) inhibe la síntesis intrahepática de proteínas. Inyecciones repetidas de (V) en conejos, mantenidos en una dieta normal o altamente grasosa, disminuyen el nivel lipídico en el plasma; este efecto puede ser relacionado para comprender el sitio de acción de (V).

Actinomicina D.

Gabriel, A.; y col.; (18) realizaron estudios morfológicos, histológicos y ultraestructurales de la capacidad regenerativa de planaria en presencia de actinomicina D; encontrando que la regeneración se lleva a cabo en planarias jóvenes en presencia de 50 ug/ml de actinomicina D; mientras que es completamente inhibida en animales adultos. La regeneración en animales jóvenes se lleva a cabo inmediatamente después de la decapitación. Su regreso al agua después de 1 - 4 días de tratamiento con antibiótico no interfiere con la diferenciación morfológica. En la mayoría de las células indiferenciadas el nucleolo está grandemente indiferenciado.

En estudios autoradiográficos, histológicos y ultraestructurales de la acción del antibiótico sobre la síntesis del RNA realizados por Le Moingne, A.; (19) y col.; -- muestran que las planarias jóvenes decapitadas, regeneradas, in-

(17) Jaillard, J.; Sezille, G.; Bisete, G.; Scherperul, Ph.; - Fruchart, J. C.; (Lab. Clin. Med., Cite Hosp., Lille, Fr.) Pathol. - Biol. 1971, 19(7 - 8), 363 - 70.

(18) Gabriel, A.; Le Moingne, A.; (univ. Paris, Orsay, Fr.). Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 1971, 115 (3), 426 - 41

crementan la síntesis de RNA; mientras que la exposición a actinomicina D (VI) (50 ug/ml) de 24 a 96 horas después de decapitadas, aumenta la inhibición de la síntesis de RNA, pero no la habilidad de regeneración.

Cuando los animales jóvenes fueron colocados en agua, después de 48 horas de inhibición con VI; se incrementó la síntesis de RNA; esto ocurre con algunas variaciones de acuerdo al blastema y al tiempo en que VI es removido. VI no tiene efectos sobre el incremento de la síntesis de proteínas en animales jóvenes regenerados. La síntesis de RNA fue inhibida por VI en todas las categorías celulares en cualquier grado de alteración.

Espiramicina.

Tres horas de exposición de dos cepas de Staphylococcus, Streptococcus pyogenes, y una cepa de Pneumococcus y Listecia monocytogenes a 3 ug de espiramicina/ml. inhibió el crecimiento de las bacterias in vitro y disminuyó su patogenicidad según estudios realizados por Taranger, C.; y col. (20)

El antibiótico aparentemente induce un estado de latencia en la bacteria, lo cual favoreció su eliminación por el mecanismo de defensa de Hos't.

Las sales de amonio cuaternarias de, de fórmula $RO(CH_2)_2-N^+MeR'Br^-$, donde R es sustituido por un fenilo o bifenilo y, R' por un alcoholo $C_3 - 16$, fueron preparados -

(19) Le Moingne, A.; Gabriel, A.; (Univ. Paris, Orsay, Fr.). Z. Zellforsch. Mickrask. Anat. 1971, 115(3), 442 - 60.

(20) Taranger, C.; Pons, M.; Tamalet, J.; Videus, D.; (Lab. Bacteriol., Fac. Med., Marseilles, Fr.). Pathol. - Biol. 1972, 20(23 - 24), 961 - 4 .

según Gautier, Jean A.; y col.; (21) por condensación de 7-aril-oxi-2, bromoetano con dimetilalcohol-aminas y, probada su actividad in vitro sobre 8 clases de bacterias. En general los compuestos con $R = C_8 - 12$, fueron más activos que aquellos con $R = C_{14} - 16$. La adición de cloro sobre los nucleos aromáticos no tiene efecto alguno en la actividad bacteriostática; los derivados bi-fenilicos, no fueron más activos que los derivados fenilicos. - La actividad bacteriostática de estos compuestos fueron debidasprincipalmente al grupo amonio cuaternario, los grupos aromáti-cos tienen menor importancia.

Sulfanilamida.

La sulfanilamida tiene efectos bacteriostáticos sobre el crecimiento de E. coli en medios de cultivo, se según Goudot, Andree; y col.; (22); el ácido p-amino benzoíco su-prime este efecto. Durante la síntesis de purinas, el ácido p-amino benzoíco normalmente activa la formación de ácido glutámico y ácido fólico por delocalización del electrón móvil. La sulfanilamida tiene un efecto similar, de este modo bloquea uno de los carbonilos usados en la síntesis de purinas.

Cloramfenicol.

La sensibilidad de bacterias anaeróbicas al cloramfenicol fue examinada usando discos y métodos de diluciones en agar según estudios realizados por Guillermet, F. N.; y col.; (23) en donde encontraron que Inflabilis y Plectridium al

(21) Gautier, Jean A.; Lambin, S.; Rabiant, J.; Carrere, C., - Beignot - Devalmont, Mrs. M.; (Lab. Chim. Organ. Fac. - Pharm., Paris, Fr.) Ann. Pharm. Fr. 1970, 28(1), 48 - 55.

(22) Goudot, Andree; Faguet, Michel; (Paris, Fr.). C. R. Acad. Sci. Ser. D. 1970, 271(20), 1829 - 32.

(23) Guillermet, F. N.; Courtien, A. L.; Bourgeay, M.; Devic, C.; Guidet, G.; Longerey, C.; Rabut, A. M. (Lab. Anaerobic, Inst., Pasteur Lyons, Lyons Fr.) Rev. Inst. Psteur, Lyon 1969, 2(20), 73 - 86 .

igual que los Diplococuss fueron sensibles al antibiótico; lo mismo sucede con los siguientes microorganismos: Veillonella, Eubacterium, Ramibacterium, Ristella, Sphaerophorus, Actinobacterium, Bifidobacterium y Corynebacterium. La lisina (25 microunidades/ml.), suprime los efectos inhibidores del cloramfenicol sobre el desarrollo de cultivos de células K. B. según informes de Bernard - Will, Elie; y col.; (24)

Cluzel, Roger; y col. (25) estudiaron el efecto sinergista que se produce contra Staphylococcus cuando se combina lincomicina con cloramfenicol, tetraciclina, novobiocina o rifampicina. Se produce un efecto antagonista al asociar el antibiótico con penicilinas, eritromicina, espiramicina y oleandomicina. La actividad bactericida del antibiótico es probablemente debida en parte a la interacción del fármaco, y en parte al mecanismo de acción de cada uno de los antibióticos individualmente.

La asociación de tetraciclinas (tetraciclina VII y oxitetraciclina) con un macrolido (eritromicina VIII y espiramicina) probados por De Lajudie, P.; y col. (26) inhibieron el crecimiento de más de 16 especies de bacterias estudiadas. En varias de las especies estudiadas, tanto gram positivas, como gram negativas, se observó un claro sinergismo. De los métodos usados para estudiar la actividad bacteriostática de las asociaciones; el método más exacto fue el de Chabbertis (diluciones en un medio líquido).

(24) Bernard-Will, Elie; De Lage, Christian; (Clin. Neuro Chirurg.; Hop. Pitie, Pons Fr.) Bull. Cancer 1969, 56(3), 331 - 4.

(25) Cluzel, Roger; Jouve, P.; Cluzel, M.; Michel, J.; (Lab. -

La penetración intracelular de clortetra-
ciclina según estudios de Roux, J.; y col. (27) se lleva a cabo-
en un tiempo máximo de dos horas después de la administración, -
sin embargo la estreptomycin reduce la penetración intracelular
del antibiótico en un 50% ; mientras que la ampicilina y el clo-
ramfenicol aumenta la penetración de clortetraciclina IX. La es-
treptomycin inhibe los efectos favorables de la ampicilina y el
cloramfenicol. Estos resultados debe de ser tomados en considera-
ción durante el tratamiento de enfermedades debidas a bacterias-
intracelulares, tales como brucella.

Acar, F. J.; (28) estudio el efecto si-
nergista de asociaciones in vitro de B - lactamas. Asociaciones-
pares de ampicilina (X), oxacilina y cefalotina (XI) tuvieron --
una actividad sinergista antibacteriana contra 15 cepas de baci-
los gram negativos pertenecientes a cuatro especies diferentes -
(*Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia stuartii*, *Proteus setlgeri*,
y *Serratia marcescens*). Este efecto sinergista es debido a la -
inhibición competitiva del grupo B - lactamas de uno de los fár-
macos, el cual protege la actividad del segundo antibiótico. Es-
ta actividad sinergista se estos antibióticos también se presento
in vivo.

Bacteriol. Hyg. Facult. Med. Clermont - Ferrand, Fr.). C.
R. Soc. Biol. 1969 (pub 1970), 163(11), 233Q - 6.

- (26) De Lajudie, P.; Horvath, E.; Patte, S.; Pradean, B. (Lab.
Microbiol., Lab. Roger Bellon, Neuilly-sur-Seine, Fr.).
Pathol. - Biol. 1971, 19(11 - 12 - 13 - 14), 607 - 12.
- (27) Roux, J.; Oberti, J.; (Groupe Rech. Brusell., I.N.S.E.R.M.,
Montpellier, Fr.), Pathol. - Biol. 1971, 19(11 - 12 - 13 -
14), 599 - 605.
- (28) Acar, J. F. (Lab. Microbiol., H^{sp}. Saint - Joseph, Paris,
Fr.) Pathol. - Biol. 1971, 19(11 - 12 - 13 - 14), 593 - 7.

Cayeux, Phileppe; y col. (29) mencionan que la combinación de penicilina G y estreptomina actúan en forma sinérgica contra cepas normales de estreptococi, pero no contra cepas de estreptococi deficientes del grupo tiol.

41 cepas de bacterias gram negativas (incluyendo *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella* y *Klebsiella*) aisladas de clínicas, fueron expuestas a combinaciones de ampicilina con otros 9 antibióticos según Sirot, J.; y col. (30). Estos antibióticos los cuales tienen una acción sinérgica con ampicilina, fueron en orden decreciente de actividad: carbenicilina, cefaloridina, estreptomina, gentamicina, kanamicina, colistina, rifampicina; su actividad no fue alterada por estas combinaciones. El cloramfenicol y la tetraciclina fueron antagonistas de la ampicilina (X).

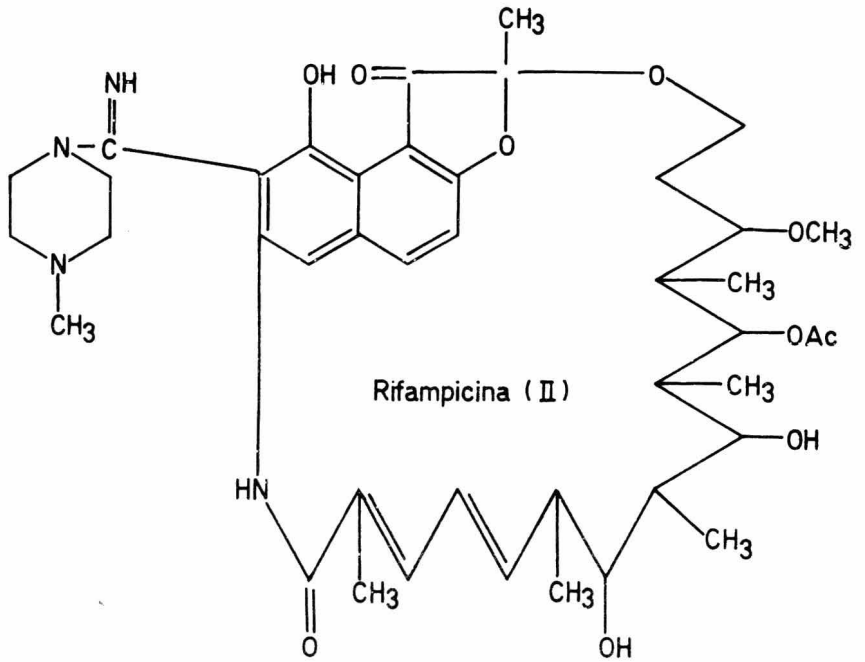
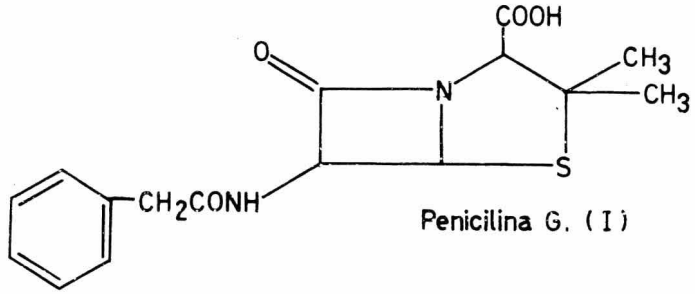
Concentraciones inhibitorias de carbenicilina (III) fueron relativamente altas, pero compatibles con los niveles sanguíneos. Las combinaciones de (III) - gentamicina estudiadas por Duval, J.; y col. (10) tuvieron siempre una acción sinérgica, con respecto a los antibióticos individuales; la combinación de (III) con colistin fue a menudo sinérgica bactericida pero, no bacteriostática. No se observó antagonismo con ninguna de estas combinaciones.

Gevandan, Marie J.; y col. (31) probaron la acción antibacteriana de bactrim contra dos cepas, de *Escherichia coli* de diferente sensibilidad al antibiótico. Se observó un efecto sinérgico en el uso de combinaciones de bactrim con: estreptomina, kanamicina, gentamicina, ampicilina, carbenicili

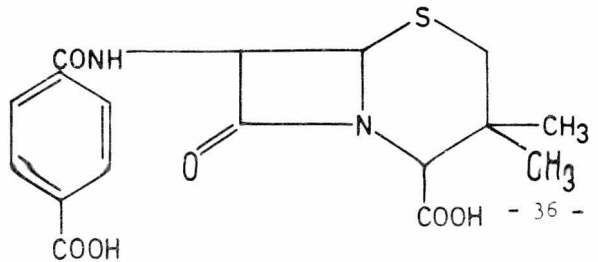
na, con las cepas de E. coli menos sensibles al antibiótico solo. Antagonizan el efecto de bactrim los siguientes antibióticos: eritromicina, espiramicina, pristinamicina, virginiamicina, cloramfenicol y el grupo de las tetraciclina.

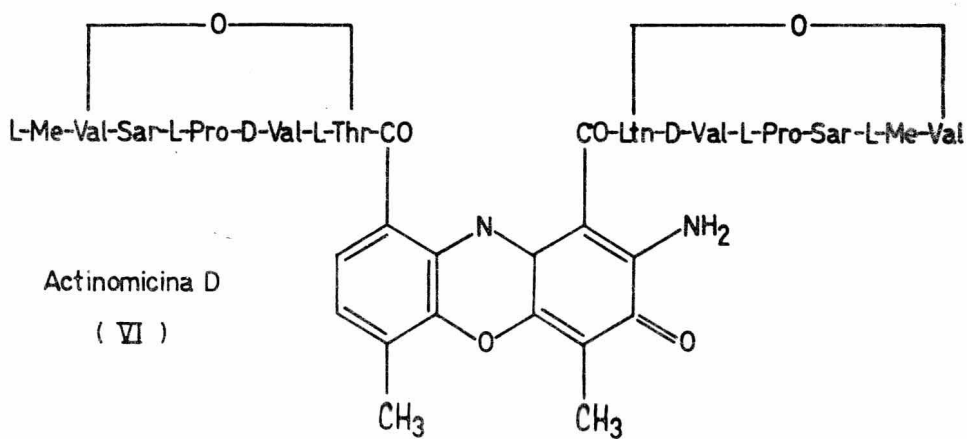
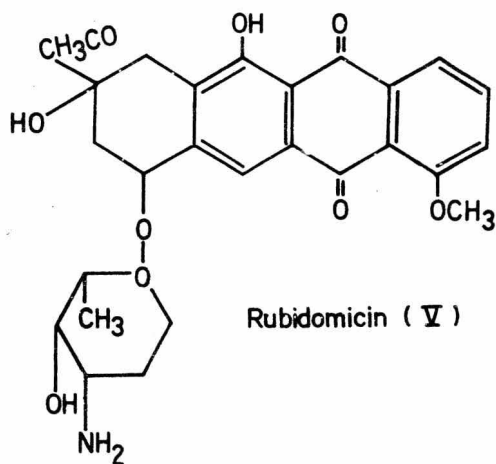
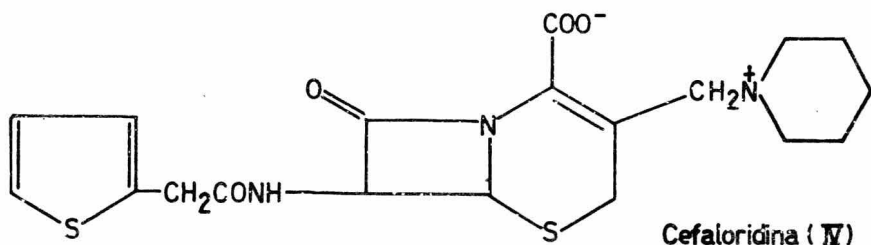
- (29) Cayeux, Philippe; Acar, Jacques F.; Charbbet, Y. A. (Inst. Pasteur, Paris, Fr.). J. Infec. Dis 1971, 124 (3), 247 - 54.
- (30) Sirot, J.; Cluzel, M.; Michel, J.; Cluzel, R.; (Lab. Bacteriol. Hyg., Fac. Med., Clermont - Ferrand, Fr.) C. R. - Soc. Biol. 1971, 165(6), 1314 - 21.
- (31) Gevaudan, Marie J.; Sagnes, Colette; (Lab. Cent. Microbiol., Hop. Sud., Orsay, Fr.). Marseille Med. 1973, 110(10), 759 - 61.

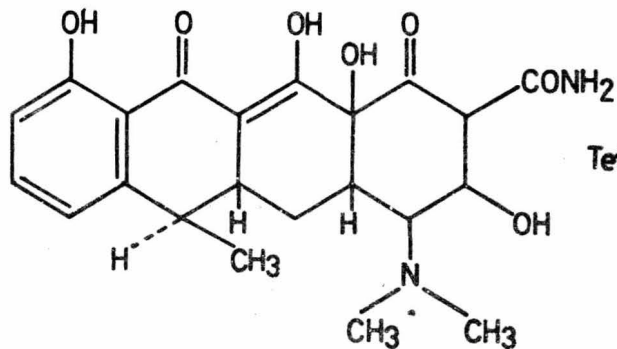
FORMULAS



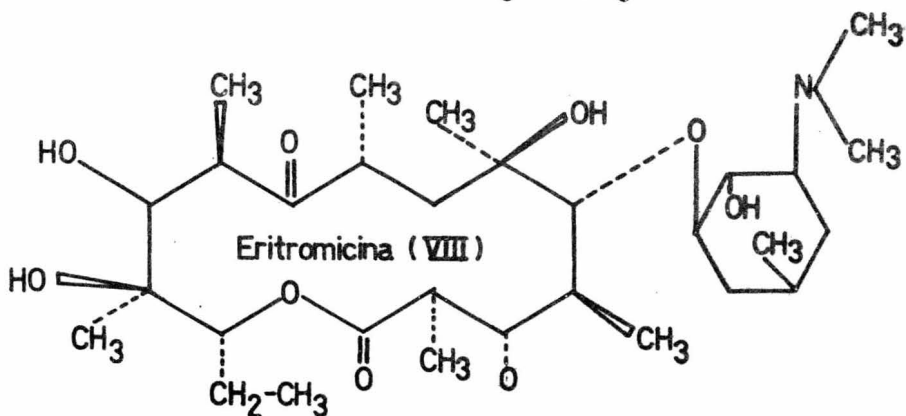
Carbenicilina
(III)



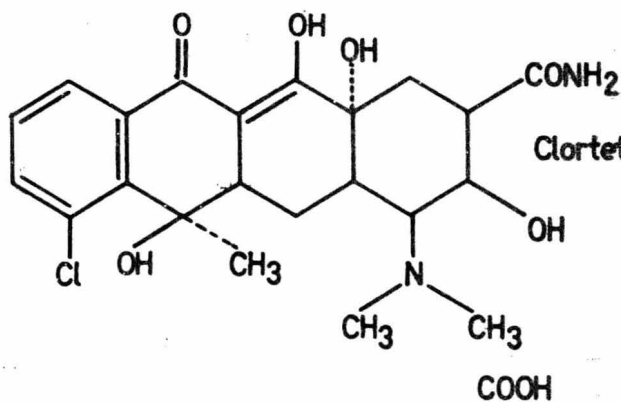




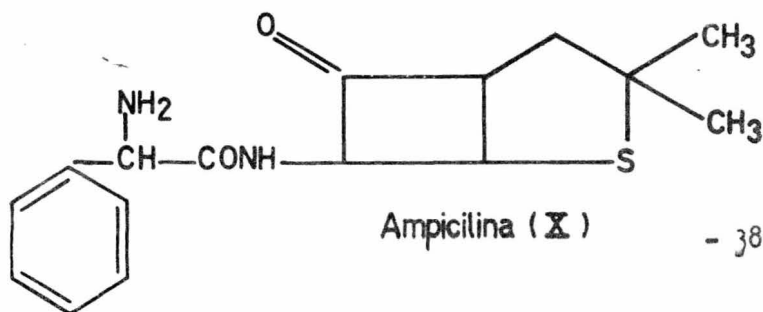
Tetraciclina
(VII)



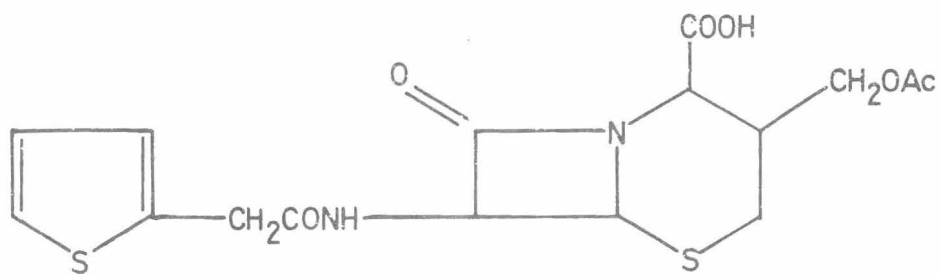
Eritromicina (VIII)



Clortetraciclina
(IX)



Ampicilina (X)



Cefalotina (XI)

C A P I T U L O -IV-

"Resistencia."

R e s i s t e n c i a .

Bessiere, Clement; y col. (1) explican los cambios que inducen los antibióticos en la sensibilidad de las características químicas, mediante estudios de algunas cepas de Staphylococcus aisladas después de un tratamiento prolongado con antibióticos; estas bacterias exhiben cambios en sus características bioquímicas, características y sensibilidad antibiótica las cuales hacen difícil su identificación. Las características enzimáticas y la sensibilidad al antibiótico de 30 cepas de Staphylococcus aisladas de pacientes después de un tratamiento prolongado con antibiótico, fueron identificadas por crecimiento sobre varios medios de cultivo.

Toucas, M.; y col. (2) estudiaron los efectos de adquisición de resistencia transferible de Salmonella typhi a los antibióticos por medio de la transferencia de factores R durante los cambios del lisotipo.

Le Goffic, Francois; y col. (3) presentan una revisión con 73 referencias de los mecanismos de resistencia cromosomal y plasmidica a un antibiótico, incluyendo características, aislamiento y clasificación de plásmides; así como la aplicación de estudios a la resistencia plasmidica, para el conocimiento futuro de la ecología bacteriana.

- (1) Bessiere, Clement; Soulee, B.; Fourcade, S.; Marel, P.; Jamine, F.; (Lab. Microbiol., Fac. Pharm., Montpellier, Fr.). Trav. Soc. Pharm. Montpellier 1970, 30(3), 173 - 92.
- (2) Toucas, M.; Vieu, J. F.; (Serv. Enterobact., Inst. Pasteur, Paris, Fr.). Ann. Microbiol. (Paris, Fr.) 1973, 124A(4), - 477 - 87.
- (3) Chabbert, Y. A.; (Inst. Pasteur, Paris, Fr.) Actue Pharmacol. 1973, 26, 27 - 60.

Penicilina.

Niel, G.; y col. (4) en estudios realizados en los años de 1966 - 1969, encontraron un rápido incremento en la concentración inhibitoria de penicilina contra gonococcus. La concentración mínima inhibitoria aumento de 0.084 U/ml a --- 0.366 U/ml. en 1969. La resistencia a las penicilinas decreció - en 1966, pero se incrementó nuevamente en un 28% de las cepas en 1969.

Tetraciclina.

Una gran variedad de antibióticos son sensibles a más de 500 cepas de bacterias gram positivas y gram negativas de origen marino. Generalmente la cepa original es más - sensible, que las cepas encontradas en hospitales. La resistencia de estas bacterias se ha desarrollado, principalmente a la tetraciclina, según informes de Denis, F.; y col. (5)

En estudios realizados en 1965 - 1969 - se encontró que la concentración mínima inhibitoria de tetraciclina hacia los microorganismos, había aumentado conforme los - años y, por lo tanto la resistencia especialmente de gonococcus al antibiótico también había aumentado; (4).

Las cepas de Staphylococci se vuelven resistentes a la tetraciclina por la adquisición de un número de factores resistentes al antibiótico, por medio del mecanismo de --- transducción, según estudios realizados por Fouce, J.; y col. (6) usando un fago 53 obtenido de las cepas del grupo III de Staphylococci.

(4) Niel, G.; Nicoel, G.; Roiron, V.; Durel, P.; (Lab. Dir. - Rech. Ther. S.F.E.C.I.A. Paris, Fr.). Pathol. - Biol. 1971, 19(1-2), 53 - 64.

(5) Denis F.; Brisou, J. (Serv. Microbiol., Fac. Mixte. Med. -

Las cepas de Streptococcus se vuelven - resistentes a la tetraciclina por medio de una resistencia plasmídica. Courvalin, P. M.; y col. (7) informan que ésta resistencia se puede suprimir, por medio del uso de bromuro de etidium o de acriflavina. La ultracentrifugación en un gradiente de CsCl revela bandas extracromosomales en el DNA de la cepa resistente original; esta banda está ausente en el DNA de las bacterias tratadas con acriflavina. Las determinantes genéticas de resistencia en la bacteria, son aparentemente partículas plasmídicas.

Eritromicina.

Las cepas de Staphilococci también son - resistentes a la eritromicina por medio del mecanismo mencionado por Fouce, J.; y col. (6)

La resistencia de las cepas Streptococcus faecalis a la eritromicina, puede ser suprimida por el uso de -- acriflavina (7); mediante el mecanismo ya descrito; este tipo de resistencia es compronada por transferencias sucesivas de cultivos de bacterias en un medio de leche descremada, usando concentraciones subinhibitoria del antibiótico.

Pharm., Poitiers, Fr.). Bull. Ass. Diplomes Microbiol. Fac. Pharm. Nancy 1970, No. 120, 15 - 25.

- (6) Fouace, J.; Ferre, U.; (Serv. Bacteriol. Med., Inst. Pasteur, Paris, Fr.). Ann. Microbiol. (Paris) 1973, 124A(3), 381 - 92.
- (7) Courvalin, P. M.; Carlier, C.; Chabbert, Y. A.; (Serv. Bacteriol. Med., Inst. Pasteur, Paris, Fr.). Ann. Inst. Pasteur, Paris 1972, 123(6), 755 - 9 .
- (8) Neguro, Tsenuo; (Morishita Pharmaceutical Co., Ltd.) Fr. Demande 2,121,487. (Cl. A61k, C 12k), 29 Sept. 1972. Appl. 71 02,262, 15 Jan. 1971.

Neguro, Tsuneo; (8) realizó estudios acerca de una cepa de bacterias del ácido láctico, resistentes a la estreptomycin y, por lo menos a otros cuatro antibióticos; esta cepa fue preparada por transferencia sucesiva de cultivos de bacterias en leche descremada. Inicialmente la muestra contenía bacterias derivadas de *Streptococcus faecalis* y, mediante 16 o 17 transferencias en concentraciones bajas del antibiótico, ésta se volvió resistente. Los demás antibióticos probados, fueron el cloranfenicol cuya resistencia se obtuvo después de 30 o 40 pases, tetraciclina después de 40 o 50 pases y, amino-bencilpenicilina-después de 20 o 30 pases.

La resistencia de *gonococcus* a la estreptomycin ha aumentado, conforme aumenta su uso. (4).

Antibióticos aminoglucosídicos.

Le Goffic, Francois, y col. (9) informaron que una acetil-transferasa y una fosfotransferasa de *Escherichia coli*, son las responsables de la resistencia bacteriana a los antibióticos aminoglucosídicos, estas enzimas pueden ser eliminadas con $MgCl_2$.

Morel, C.; y col. (10) encontraron un nuevo mecanismo enzimático de bacterias resistentes a los antibióticos aminoglucosídicos. La sensibilidad de 68 *Enterobacteriaceae* hacia la gentamicina, kanamicina y tobramicina, mostró tres diferentes tipos de respuesta. De 7 *Escherichia coli*, 13 *Enterobacterias*, 11 *Serratia* y 15 *Kleinsielle* probadas, todas mostraron una resistencia transferible a la gentamicina y permanecieron --

(9) Le Goffic, Francois; Moreau, Nicole; Chevereau, Mertine. (Lab. Chim., Ec. N. rm. Supr., Paris, Fr.). *Biochimie* 1973, 55(10), 1183 - 6.

(10) Morel, C.; Freymuth, P.; Villemon - Le Mosquet, M.; (Lab. Bacteriol; Cent. Hosp. Univ., Caen, Fr.). *Ann. Biol. Clin.* (Paris) 1973, 31(5), 353 - 7.

sensibles a tobramicina. El segundo tipo de respuesta fue observada con las 17 cepas de Providencia probada, las cuales tuvieron una resistencia no transferible hacia la gentamicina y, mostraron una resistencia alta a la tobramicina; fueron a menudo -- sensibles a la kanamicina. El último tipo de comportamiento indica una resistencia enzimática extracromosomal, en la cual probablemente está involucrada la actuación de una acetil-transferasa sobre el NH_2 del anillo aminoglucosido de la gentamicina y tobramicina.

La resistencia transferible de los microorganismo a la gentamicina, probablemente sea debida a un caracter transferible Gk, el cual le confiere resistencia hacia la -- gentamicina A, gentamicina C, y kanamicina A; este caracter fue detectados en 6 géneros de enterobacterias y Pseudomonas aeruginosa. Este tipo de resistencia es mediada por un mecanismo diferente al de la acetilación o fosforilación presentes en bacterias resistentes a la kanamicina. (11)

La transferencia in vivo de particulas -- extracromosomales llamadas plasmides que le confieren resistencia a los microorganismos hacia la gentamicina fue demostrada -- por Chabbert, Y. A.; y col. (12) en pacientes con tetanus y, con hemólisis aguda después de aborto; ambos de los cuales fueron tratados con gentamicina. La primera cepa de Klebsiella fue aislada de la orina del paciente con tetanus, mientras que otras cuatro -- especies (Escherichia coli, Proteus mirabilis, Providencia y -- Pseudomonas aeruginosa) fueron aisladas de una muestra de diáli-

(11) Witchitz, J. L.; Chabbert, Y. A. (Lab. Cent., H₆op. Claude Bernard, Paris, Fr.). Ann. Inst. Pasteur, Paris 1971, -- 121(6), 733 - 42.

sis líquida de peritoneo del otro paciente. La resistencia de estas cepas difirió, pero todas fueron capaces de transferir por medio de los plásmidos caracteres que pueden ser descritos como factores R. Fue considerada totalmente probable la hipótesis que caracteres de resistencia fueron transferidos por conjugación in situ de una cepa a las otras 3 cepas.

Christol, D.; y col. (13) presentaron -- una revisión con 17 referencias acerca de los antibióticos resistentes a cepas clínicas de Enterobacteriaceae, en donde mencionan a la gentamicina.

Mutant A simii resistentes a la griseofulvina (I) fueron inducidas a una frecuencia de 2.5×10^{-6} por exposición de las cepas a 800 ug. de N-metil-N-nitro-N-nitroguanidina/ml por hora; según estudios realizados por Darbord, J. C. y col. (14) en donde mencionan que las cepas sensibles y las cepas resistentes mostraron la participación de una par de genes alelísticos. La ausencia de combinación genética mostró que la mutación ocurrió en el mismo lugar en todas las cepas resistentes; este lugar fue fuertemente vinculado con incompatibilidades de regulación sexual del gene.

Dupoux, R.; y col. (15) informaron que -- cuando una cepa de *P. berghei* resistente a sulfalene (Kelfizina) fue pasada en ratones tratados oralmente con 4 mg/Kg. de pirimetamina; se observó resistencia a éste, después de 6 pases. Cuando los pases de la bacteria fueron acompañados con tratamiento de una combinación de 20 mg/Kg. de kelfizina, más 2 o 4 mg/Kg. de pirimetamina, no se desarrolló resistencia a este último aun después de 9 pases de la bacteria. Las cepas fueron muy sensibles a las combinaciones.

Rifampicina.

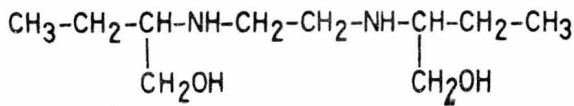
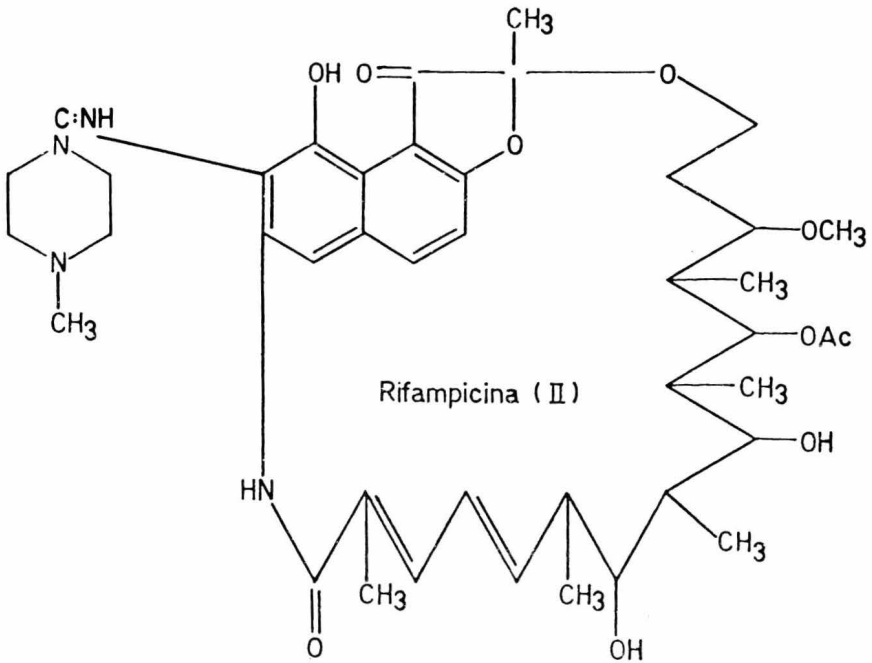
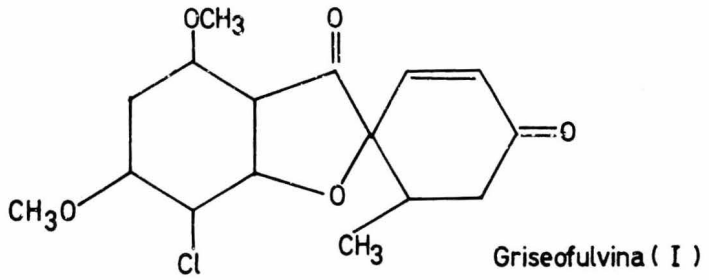
En 67 cepas de *M. tuberculosis* cultivadas con concentraciones de rifampicina menores de 20 ug/ml., no fueron encontradas variantes resistentes; mientras que en cultivos que contenían concentraciones mayores de 20 ug/ml de rifampicina (II) fueron encontradas variantes altamente resistentes (16).

Etambutol.

65 cepas de *Mycobacterium* crecieron en un medio que contenía concentraciones de 0.1, 1.5 y 2 ug de etambutol/ml.; los organismos que crecieron en presencia de etambutol, fueron siempre más resistentes que las cepas originales. No se observó crecimiento bacteriano alguno en presencia de 3 ug de etambutol (III)/ ml.

-
- (12) Chabbert, Y. A.; Witchitz, J. L. (Bacteriol. Med. Inst. - Pasteur, Paris, Fr.). Bact. Plasmids Antibiot. Resist., - Int. Symp. Infec. Antibiot. Resist., 1st. 1971 (Pub. 1972), 19 - 22.
- (13) Christol, D.; Witchitz, J.; (Lab. Cent. Hosp. Claude - Bernard, Paris, Fr.). Therapie 1974, 29(3), 327 - 35.
- (14) Darbord, J. C.; Vidon, D.; Nguyen Van, H.; Desvignes, A. (U.E.R. Biol. Hum. Exp., Univ. Rene - Descartes, Paris, - Fr.). Ann. Microbiol (Paris) 1974, 125A (1), 17 - 25.
- (15) Dupoux, R.; Aldighieri, J.; Blancar, A.; (Lab. Hyg. Med. Soc. Fac. Med. Marseilles, Fr.). Bull. Soc. Pathol. Exot. 1971, 64(2), 214 - 19.
- (16) Le Lirzin, Monique; Djurovic, V.; (Serv. Epidemiol. Prophyl. Exp. Tuberc., Inst. Pasteur, Paris, Fr.). Ann. Inst. Pasteur, Paris, 1971, 120(4), 531 - 48.

FORMULAS



Etambutol (III)

C A P I T U L O -V-

" U s o s y E f e c t o s . "

U s o s y E f e c t o s .

Penicilinas.

Aubertin, J.; (1) informa acerca de 4 - referencias de las propiedades e indicaciones sobre el uso de penicilinas.

Morel, G.; (2) realizó estudios acerca de la estabilidad, incompatibilidades y vías de administración - así como de los efectos adversos de 19 antibióticos usados comúnmente, en los que incluye a los derivados de las penicilinas.

Algunos antibióticos tienen efectos adversos sobre la visión del color, Laroche, Jacques y col. (3) - realizaron estudios acerca de los efectos de la penicilina en - la visión del color, encontrando que la administración de ésta - no tiene ningún efecto sobre la visión de los colores.

Pilet, Ch.; y col. (4) estudiaron la es - tabilidad de la penicilina en varias sustancias en solución (agua, destilada, caldo, leche, extracto de músculo de pollo), bajo la acción del calor (100 °C por 1 - 5 horas o 1200 °C durante 20 - minutos). Establecieron el porciento de destrucción en tiempo - para diferentes concentraciones de penicilina, llegando a la - conclusión que es un antibiótico termolábil.

Tetraciclina

Morel, G.; (2) realizó estudios acerca de las vías de administración, incompatibilidades y estabilidad de la tetraciclina, así como de sus efectos adversos.

(1) Aubertin, J.; (Bordeaux, Fr.)
J. Med. Strasbourg 1973, 4(4), 351 - 8.

(2) Morel, G.; (Pharm. Cent., Hosp. Univ., Strasbourg, Fr.)
J. Med. Strasbourg 1972, 3(4), 359 - 67.

La administración de tetraciclina no tiene ningún efecto sobre la visión del color; sin embargo la administración de clortetraciclina, así como de demetilclortetraciclina indujeron una gran degradación cromática; este efecto desapareció después de terminado el tratamiento. Laroche, J.; y col. (5)

Marois, Pierre; y col. (6) realizaron una revisión con 143 referencias acerca de los efectos de la tetraciclina sobre los huesos y dientes, en donde mencionan que la administración diaria de 16 mg. de demetitetraciclina (I) en ratas embarazadas no afecta el crecimiento incisivo en el feto. Pero la administración subcutánea de 8 mg (I)/100 g. diariamente a ratas de 4 a 36 días de nacidas, retarda el crecimiento del cuerpo y disminuye el crecimiento incisivo.

La administración de 6 α -dioxi-5-hidroxitetraciclina (II) a ratas embarazadas en una concentración de 6.25 - 200 mg/Kg/día según, informes de Cahen, Raymond; y col (7)

-
- (3) Laroche, Jacques; Laroche, Christiane; (Fac. Pharm. Paris, Fr.). Ann. Pharm. Fr. 1970, 28(5), 333 - 41.
 - (4) Pilet, Ch.; Toma, B.; Muzet, J.; Renard, F.; (Ecole, Nat., Vet. Alford, Alfort, Fr.). Recl. Nat. Vet. 1969, 145(19), 897 - 909.
 - (5) Laroche, J.; Laroche, C.; (Fac. Pharm., Paris, Fr.). Therapie 1971, 26(4), 671 - 85 .
 - (6) Marois, Pierre; Marois, Maurice; (Fac. Med. Saint-Antoine, Univ. Paris. Paris, Fr.). Biol. Med. (Paris) 1971, 60(3), 293 - 362.
 - (7) Cahen, Raymond; Fave, Andre; (Lab. Pharmacodyn., Fac. Pharm. Mont-pellier, Fr.). C. R. Soc. Biol. 1970, 164(3), 610 - 16.
 - (8) Pares, G. Dumas; (Fac. Sci., Univ. Lyons, Lyons, Fr.) - Gazz. Med. Ital. 1972, 101(8), 378 - 82.

muestra un alto transpaso de placenta en donde es absorbida por el feto, por medio de los huesos, pero no produce teratogenicidad.

El ácido tiazolidin-carboxílico tiene un efecto protector del hígado durante la administración de tetraciclina-HCl; ésto fue demostrado por Peres, G. Dumas; (8) -- tratando ratas con 1 ml. de una solución al 26% de ácido tiazolidin-carboxílico 1 hora antes, de la inyección de tetraciclina-HCl (100 mg/Kg/dia); observando que protege a las ratas de los efectos tóxicos de la administración intraperitoneal de tetraciclina-HCl, especialmente de los efectos hepatotóxicos.

La administración oral de antibióticos durante tiempo prolongado, puede destruir la flora intestinal; Nouvel, Lucien (9); observó que los bacilos colon no patogénicos, de forma S, resistentes a los antibióticos, cuando son secados y tratados con un silicón son útiles para mantener la flora normal intestinal durante la terapia con antibióticos. De esta forma 60 mg. de bacilos colon tratados con silicones y liofilizados son administrados con 250 mg. de HCl-tetraciclina.

Otra forma de evitar el agotamiento de la flora intestinal por el uso normal de antibióticos, es el -- propuesto por Mauvernay, Roland, Y.; (10) en donde es usada una mezcla del antibiótico con polibacterias para proteger el agotamiento de la flora intestinal. Asi 125 mg. de tetraciclina encapsulada fueron combinados con 10.8 a 10.10 bacterias liofilizadas, compuestas de una mezcla de partes iguales de: aerobacter,

(9) Nouvel, Lucien.; Fr. CAM 0285 (Cl. A 6lk), 22 Dec. 1969, Appl. 148, 142, 01 Mar. 1963.

(10) Mauvernay, Roland Y.; Fr. M. 5247. 28 Aug. 1967. Appl 25-Jan. 1966.

enterobacter aerogenes,, bacillus brevis y Lactobacillus brevis-buchneri.

La tetraciclina es un antibiótico que - se ve afectado por la temperatura, así lo demuestran Pilet, Ch.; y col. (4) en un estudio realizado acerca del comportamiento del antibiótico cuando se encuentra en solución en diferentes sustancias (agua destilada, caldo, leche, extracto de músculo de pollo) y, bajo la acción del calor (100 °C por 1.5 hora o 1200 °C durante 20 minutos.

La tetraciclina es usada para combatir - infecciones bacterianas en arboles frutales; Staron, Thadee; y - col. (11) mencionan que de 10 bactericidas y antibióticos probados contra Pseudomonas mors-prunorum, rociados sobre las hojas - en el otoño, la oxitetraciclina disminuyó la intensidad de la enfermedad en la primavera siguiente. También se usa para disminuir la infección causada por Potato Witches'broom en plantas de - tabaco y pimienta roja; Staron, Thadee; y col. (12) realizaron - un estudio comparativo de los aminoácidos libre y proteínas, - donde mencionan que la recuperación de las plantas de tabaco y - pimienta roja fue acompañada de un incremento del contenido de - proteínas, mientras que la concentración de aminoácidos estaba - alterada.

Espiramicina.

La espiramicina al administrarse en humanos mejora la diferenciación de la visión de los colores. (4).

(11) Staron, Thadee; Kollman, A.; Prunier, J.P.; Luisetti J.; Gardan, L.; (Stn. Pathol. Veg. Phytobacteriol., Inst. - Natl. Rech. Agron., Angers, Fr.). Phytiatr. Phytopharm. 1974, 23(2), 71 - 87.

(12) Staron, Thadee; Kollman, A.; Cousin, Marie F.; Polvre-Amist, A.; Moreau, J. N.; (Stn. Cent. Pathol. Veg. Cent. Natl. Rech. Agron., Versailles, Fr.). Ann. Phytopathol. 1970, 2(3), 547 - 53.

Pilet, Ch.; y col. (4) estudiando la estabilidad de la espiramcina, en diferentes sustancias, al contacto con el calor, (100 °C por 1.5 horas, o 1200 °C durante 20 minutos) encontraron que es resistente a la acción del calor, por lo tanto es falso pensar que el cocimiento destruye completamente los residuos de este antibiótico presente en los tejidos de los animales que han sido tratados con estas sustancias.

Actinomicina D.

Tuchmann - Duplessis, Herbert; y col. (13)

demuestran que la actinomicina D tiene efectos teratogénicos y embriotóxicos en ratas embarazadas a las cuales se le han administrados durante 8 y días 100 ug de actinomicina D/ Kg. /día; no solamente hubo absorción, sino también un alto porcentaje de serias anomalías fetales. La administración de progesterona (III) sola o en combinación con el benzoato de estradiol (IV), no corrigieron los efectos nocivos causados por la administración de actinomicina D; de lo cual se deduce que los efectos embriotóxicos y teratogénicos del antibiótico no son debidos a una deficiencia ovárica, sino que él antibiótico por si solo los presenta.

Estreptomycin.

Gross, Albert; y col. (14) realizaron -

estudios acerca de la administración intramuscular de estreptomycin y dihidro estreptomycin antes y después de nefrotomía parcial en ratas; encontrando que tanto la estreptomycin (V) - como la dihidroestreptomycin tienen un efecto nefrotóxico sobre los tejidos renales; la primera causo lesiones tubulares y glo-

(13) Tuchmann-Duplessis, Herbert; Mercier-Parot, Lucette; (Lab. Histol.-Embriol., Fac. Med., Paris, Fr.). C. R. Soc. Biol. 1970, 164(1), 6 - 10.

merulares, la última produce solamente lesiones glomerulares. La administración simultánea de fracciones α y β globulinas de suero antirifón, obtenido por inyección de riñones de embriones de puerco en cabras; inhiben el efecto nefrotóxico de ambos antibióticos.

El sulfato de estreptomycin prolonga el tiempo de recalcificación del plasma, según lo demuestran los estudios realizados por Delaveau, P.; y col. (15) mediante la dilución del antibiótico en 0.2 ml. de reactivo recalcificado -- (pH = 7.5), y 0.08 ml. de citrato de plasma humano. Al reducir la concentración de antibiótico, el tiempo de recalcificación -- vuelve a la normalidad.

La estreptomycin puede ser usada como aditivo en comida porcinos. Ferrande, R.; (16)

Cefaloridina.

La cefaloridinas afectan el tiempo de coagulación de la sangre, por inhibición de la formación de tromboplastina. La concentración de cefaloridina que provoca este efecto es de 30 mg/ml. En la práctica, tales concentraciones son obtenidas sólo por la administración local, esto no indica que el peligro de hipocoagulabilidad es limitado. (17).

Delaveau, P. y col. (15) disolvieron la cefaloridina en 0.2 ml. de reactivo recalcificado (pH = 7.5) y 0.08 ml. de citrato de plasma humano, observando que se retarda el tiempo de recalcificación del plasma, este efecto desapareció cuando las concentraciones del antibiótico se redujeron. La --

(14) Gross, Albert; Vanazzi, B.; Demoulin, M. (Lab. Med. Exp. Fac. Med., Nancy, Fr.). Therapie 1970, 25(5), 951 - 9.

(15) Delaveau, P.; Didon, D.; (Lab. Coagulation, C.M.C. Foch, Suresnes, Fr.). C. R. Soc. Biol. 1970, 164 (12), 2459 - 9.

(16) Ferrando, R. (Serv. Nutr. Aliment., Ec. Natl. Vet., --

aplicación de estos antibióticos a heridas, puede inhibir localmente la coagulación de la sangre; pero la administración sistémica de dosis terapéutica usuales, no alcanzan los niveles necesarios en el plasma para ser activos en este respecto.

Kanamicina.

La kanamicina es útil para tratar infecciones bacterianas de árboles frutales. Prunier, J. P.; y col. (11), la utilizaron en el tratamiento contra *Pseudomonas mors-prunorum*, rociándola en las hojas de durazno en otoño; en la primavera siguiente la intensidad de la enfermedad había disminuido.

La neomicina en solución en agua destilada, caldo, leche y extracto de músculo de pollo, y bajo la acción del calor, es resistente a este. (4).

Uno de los efectos en el tratamiento de Rifadin, es que produce una gran degradación cromática; el mismo efecto produce el cloramfenicol., el cual es usado como aditivo en comidas de porcino. (16).

Philippon, A.; y col. (18) realizaron estudios acerca del uso de la rifampicina y tetraciclina en el tratamiento de brucelosis, encontrando que después de 14 a 21 días de tratamiento de ratones con rifampicina (VI), administrada oralmente a una concentración de 25 mg/Kg/día, tiene una mayor efectividad que la tetraciclina administrada también oralmen

Alfort, Fr.). Recl. Med. Vet. 1972, 148(6), 709 - 37.

(17) Denis, F.; Desmarest, M. C.; Boilleau, Y.; (Lab. Bacteriol, Fac., Med., Poitiers, Fr.). C.R. Soc. Biol. 1970, 164(4), 873 - 7

(18) Philippon, A.; Kazmierczack, A.; (Serv. Bacteriol., Cent. Hosp. Univ., Cochin, Paris, Fr.). Ann. Inst. Pasteur, Paris, Fr. 1972, 123(3), 459 - 62.

te, a una concentración de 200 mg/Kg/día. El peso del bazo y el cálculo ; fueron útiles para medir el grado de infección, en el grupo control y en el grupo tratados.

Antibióticos polipeptídicos

Gantes, P.; y col. (19) encontraron que la toxicidad de un gran número de antibióticos polipeptídicos -- es debida a la liberación de la histamina. La polimixina, es -- uno de los antibióticos que se encuentran en este grupo; se puede reducir considerablemente su toxicidad, bloqueando la función del aminoácido libre sobre el antibiótico polipeptídico, por -- metil sulfonación.

Monnier, J. J.; (20) presentó una revisión en la cual discute la tolerancia clínica, la dosis así como el uso del sulfato de colistín el cual es útil para tratar -- enfermedades digestivas y respiratorias, meningitis purulenta y septicemia.

En Francia la mayoría de los animales -- son tratados con antibióticos, para propósitos terapéuticos y -- como suplemento en la alimentación, para incrementar la velocidad de crecimiento. Las concentraciones terapéuticas usadas de antibióticos con altas. (> 100 - 200 p.p.m.), pero solamente -- son administrados por un período limitado de tiempo. Han sido -- encontrado problemas en la salud por usar los antibióticos en -- esta forma; por lo cual se sugieren ciertas limitaciones en el

(19) Gantes, P.; Barat, Jean.; Joly, H.; (Cent. Rech. Pfizer-Clin., Amboise, Fr.). Chim. Ther. 1970, 5(2), 146 - 8.

(20) Monnier, J. J.; (Fac. Med. Toulouse, Fr.). Medicamento 1973, 61 (509), 205 - 14.

(21) Pantaleon, J.; (Lab. Cent. Rech. Vet. Alfort, Fr.). Recl. Med. Vet. 1970, 146 (11), 1335 - 42.

uso de antibióticos, en la alimentación de los animales. (21).

Francois, Andre C. (22) presenta una revisión con 20 referencias acerca del uso de antibióticos en la nutrición de aniamles.

Raun, Arthur P.; (23) habla sel uso de antibióticos como aditivo de alimentos para rumiantes. Ciertos antibióticos que se dan de comer a rumiantes, son agregados in vitro; de esta forma se estimula la producción de ácido propionico a expensas del ácido acético, y así se obtiene una mayor - eficacia en el uso del alimento. Por ejemplo monensin, administrados a ovejas en una concentración de 1.0 mg/Kg. /dia disminuye la producción de acetato en un 50%, de butirato en un 60%, e incrementa la producción de ácido porpionico en un 57 %.

Flouvat, B.; (24) presenta una revisión con 89 referencias acerca de las incompatitbilidades físicas y químicas de la infusión de antibióticos.

Fillastre, J. P. (25) presenta una revisión con 25 referencias, sobre los antibióticos y los efectos- de insuficiencia renal.

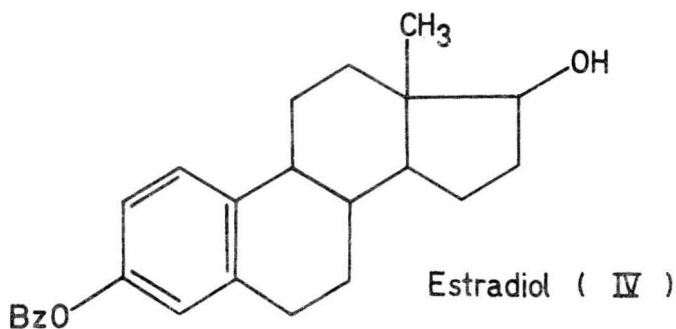
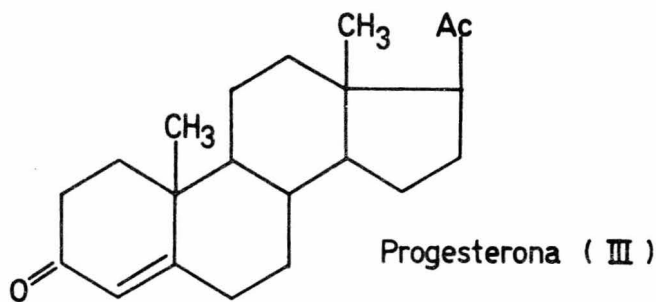
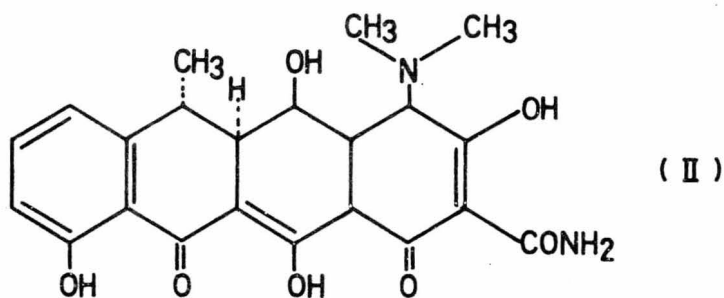
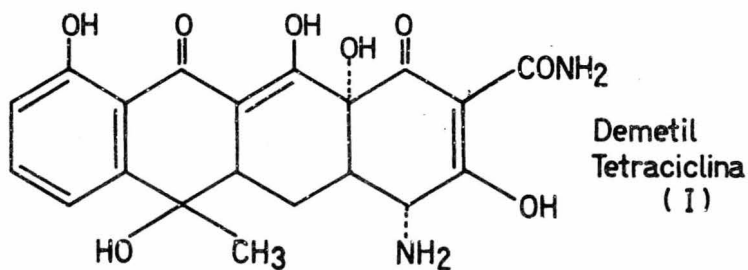
-
- (22) Francois, Andre, C.; (Sta. Cent. Nutr. Jouy-N-Josas, Fr.) Handb. Tierernekr, 1969, 1, 153 - 63.
- (23) Raun, Arthur P.; (Lilly, Eli, and Co.) Fr. Demande 2,169, 201 (Cl. A 23k), 12 Oct. 1973, U. S. Appl. 220,334, 24 - Jan. 1972.
- (24) Flouvat, B.; Lechat, P. (Hosp. Ambroise - Pare, Boulogne Fr.). Therapie 1974, 29 (3), 337 - 56.
- (25) Fillastre, J. P.; Dubois, D.; Mallet, E.; (Serv. Nephrol., Hop. Charles Nicolle, Rouen, Fr.). Therapie 1974, 29(3), 357 - 67.

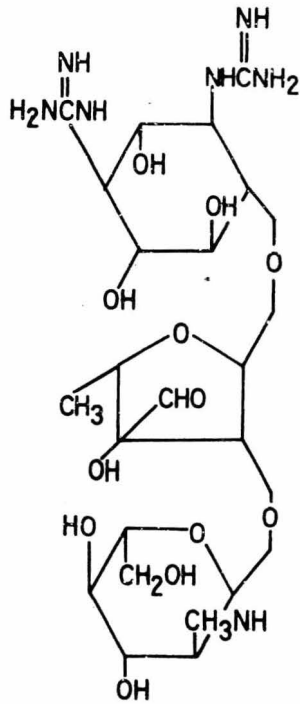
Metreau, J. M.; y col. (26) presentan - una revisión con 25 referencias acerca de los antibióticos y en fermedades hepatobiliares.

Huriez, Claude, y col. (27) presentan- 17 referencias acerca de las manifestaciones externas que se pre sentan durante la intolerancia de los antibióticos, en donde in cluyen una esquemización de 8 fases de anomalías metabólicas, recuperación corporal y observaciones de la erupción del anti-biótico.

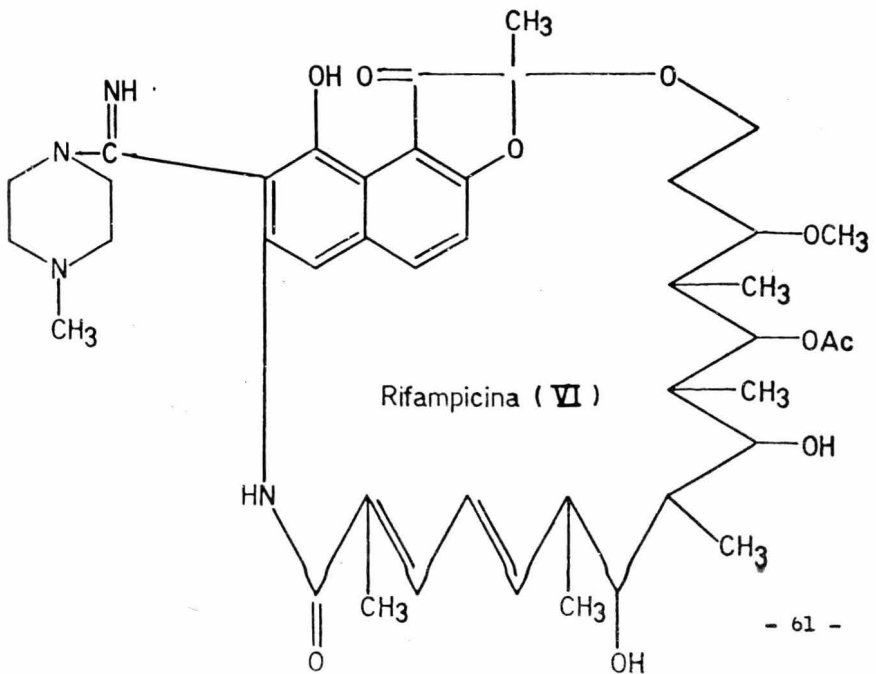
- (26) Metreau, J. M.; Berthelot, P.; (Univ. Rech., Hôsp. Henri Mondor, Creteil, Fr.). Therapie 1974, 29 (3), 369 - 75..
- (27) Huriez, Claude; Martin, Pierre. Lille Med. 1972, 17(9), 1205 - 11.

F O R M U L A S .





Estreptomicina
(V)



Rifampicina (VI)

C A P I T U L O - VI -

" Metodos de Valoración. "

Metodos de Valoración.

Desvignes, A.; (1) realizo un estudio - acerca de los métodos bilógicos para la determinación de anti-- bióticos, en donde se evalúan los métodos de difusión y turbidi-- métricos con respecto a la sensibilidad, precisión y rapidez, - por medio de varias mezclas de antibióticos.

Leluan, G.; (2) investigó las principa-- les técnicas para evaluar la eficiencia in vitro antibacteriana de un antibiótico, usando los métodos de suspensión, centrifuga-- ción y filtración.

Ossona de Mendez, Michel; (3) informa de un aparato automático útil para la medición del coeficiente de-- transmisión de la luz de un medio líquido. El aparato consta de 72 celdas con paredes transparentes, en las cuales se colocan - las muestras líquidas. Estas celdas están colocadas a interva-- los regulares alrededor de una placa circular, y pueden ser lle-- nadas y vaciadas simultáneamente.

El contenido que se encuentra dentro de las celdas es analizado por instrumentos electrónicos; las seña-- les de absorción son procesadas y registradas. Este aparato es-- apropiado para medir la concentración del antibiótico en los me-- dios de cultivos.

(1) Desvignes, A.; (Univ. Rene Descartes; Paris, Fr.).
Labo-pharma-Probl. Tech. 1971, 19(203), 44 - 8, 51 -2.

(2) Leluan, G.; (Paris, Fr.)
Labo-pharma-Probl. Tech. 1972, 20 (206), 26 - 30.

(3) Ossona de Mendez, Michel; Dupuy, Michel; Charreton, Ro-

Brethey, Jean y col.; (4) realizaron estudios in vitro, acerca de la sensibilidad de las micobacterias a los antibióticos, comparando dos métodos; uno, en donde se usan técnicas tradicionales, y el otro es un método nuevo que implica la medición de producción de CO_2 por la bacteria en crecimiento; este experimento se realiza en frascos sellados. Como resultado se obtuvo una armonía buena entre la sensibilidad del antibiótico in vitro, y los resultados obtenidos en clínicas.

Freres, D.; y col. (5) estudiarán los métodos sensibles para la determinación de residuos con actividad antibiótica, en tejidos de animales, por medio de muestras de carne; los antibióticos fueron extraídos de la carne con tres solventes: CH_3OH , CH_3OH - amortiguador de NaHCO_3 , $\text{pH} = 8$ (1 : 1) y, amortiguador de NaHCO_3 , $\text{pH} = 8$ - H_2O (7 : 3). La presencia de antibióticos en las extracciones fue demostrada con cuatro microorganismos: *Bacillus subtilis*, ATCC 6633, *Bacillus cereus mycoide*, ATCC 11788, *Micrococcus flavus*, ATCC 10240 y *Sarcina lutea* ATCC 9431. El límite de detección para la mayoría de los antibióticos fué de 0.01 - 0.2 p.p.m.

Bories, G. F.; (6) realizo estudios acerca de la identificación de antibióticos por medio de cromatografía en capa fina; estos antibióticos se encuentran en mezclas -

land; Foucard, Albert. (Roussel - UCLAF., Fr.). Appl. 72, 06, 802, 29 Feb. 1972.

(4) Brethey, Jean; Vergez, Pierre; Jahan, Mrs. M. T.; Brouet, G.; Roy, Mrs. D. Castete, A. M.; (Acad. Natl. Med., Paris Fr.). Bull. Acad. Nat. Med.; Paris 1972, 156(18-19); -- 592 - 4 .

(5) Freres, D.; Valdebouza, P.; Delort - Lavae, J.; Balland, -

de alimentos y se extraen de ellos usando hexano (para remover impurezas), Me_2CO , CHCl_3 y CH_3OH . Las extracciones hechas con Me_2CO y CHCl_3 son corridas en placas de gel de sílice GF_{254} , usando como solventes $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1), o $\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$ (9:1).

Las extracciones hechas con metanol son corridas en placas de alúmina GF_{254} , usando como solventes una mezcla de $\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$ (9:1). Para revelar las manchas se usan los reactivos de Drangendorff y etilendiamina.

Schmitt, J. P.; y col. (7) usan tres sistemas de solventes, para separar 42 antibióticos por medio de cromatografía en capa fina. Los antibióticos con grupos químicos análogos, están generalmente en el mismo grupo cromatográfico; siguiendo este patrón se formarán tres grupos: en el grupo I los macrólidos, en el grupo II las tetraciclinas, y en el grupo tres aquellos antibiótico que tienen una estructura similar a la estreptomycinina.

Penicilinas.

Beechman Group Ltd.; (8) desarrollaron un equipo particularmente apropiado para examinar la sensibilidad

F.; (Lab. Essai Anal. Aliments, Inst. Natl. Rech. Agron.; Paris, Fr.). C. R. Congr. Nat. Soc. Savantes, Sect. Sci.-1968, (Pub. 1971), 93(Pt.2), 383 - 90.

- (6) Bories, G. F. (Stn. Rech. Nutr. Inst. Natl. Rech. Agron.; Jouy - en - Josas, Fr.). J. Chromatogr. 1971, 59(2), 467-71.
- (7) Schmitt, J. P.; Mathis, Claude; (Fac. Pharm. Strasbourg, - Fr.). Ann. Pharm. Fr. 1970, 28(3), 205 - 10.
- (8) Beechman Group Ltd. Fr. Demande 2,134,477. (Cl. C 12k), - 12Jan. 1973, Brit. Appl. 11.390/71, 26 Apr. 1971.

dad de un microorganismo a la penicilina, la cual no es estable con respecto al almacenaje en medios de gel. El equipo consiste de una base de plástico delgado, con depresiones que contienen un medio nutritivo de agar; una hoja de papel filtro impregnada de antibiótico en áreas específicas; de tal forma que cuando el papel es colocado sobre la base de plástico, las zonas impregnadas de antibiótico sean superpuestas sobre las cavidades que contienen el medio nutritivo de agar. Los resultados obtenidos en este método son comparados con los obtenidos con el método clásico de diluciones.

Mariel, Cl.; y col. (9) hablan acerca de los problemas de análisis microbiológico para la determinación de ampicilina en análisis urinarios, en donde la determinación se ve afectada por la osmolalidad.

Freres, Daniello; y col. (10) desarrollaron un método de cromatografía en capa fina para la detección de penicilina comunmente encontrada en los alimentos, en una concentración de 2 - 20 p.p.m.

La extracción apropiada del antibiótico es colocada sobre placas cromatográficas, usando un sistema adecuado de solventes y corriendo un compuesto de referencia a lo largo del extraído. Las placas son cubiertas con un medio de cultivo, y el antibiótico es revelado por incubación usando como microorganismo *Sarcina lutea*.

Dubost, Maurice.; y col. (11) determina

(9) Mariel, Cl.; Veyssier, P.; Pechere, J. Cl. (Clin. Mal. - Infect. Hosp. Claude - Bernard; Paris, Fr.). Pathol. Biol. 1973, 21(7), 763 - 9.

(10) Freres, Daniello; Valdebouza, Paulette. (Lab. Essain. Anal.

ron penicilina en alimentos por medio del método electroforético, este método implica una serie de extracciones de la muestra por medio de electroforesis, usando amortiguadores y gel de --- agar; posteriormente se analiza el antibiótico aislado, por medio de las zonas de inhibición que resultan al usar un organismo sensible.

Basados en el trabajo de Light-bown et al (1965) y Dubost et al. (1970), Bozzi, Fernand; y col. (12) desarrollaron un método para la detección e identificación de antibióticos en alimentos, en donde determinaron las condiciones óptimas para la separación electroforética, así como la detección microbiológica para el análisis cuantitativo. El método permitió la identificación de 14 antibióticos en mezclas presentes en alimentos. El antibiótico es extraído del alimento por diversos métodos, dependiendo del antibiótico que se trate; es expuesto a electroforesis en gel-gelatina (1%), conteniendo ácido --- tris - málico (pH= 5.6) o dietilbarbiturato (pH = 8.6), junto con el antibiótico de referencia. Después las placas son cubiertas con un medio sembrado con 1 a 4 microorganismos, e incubados a 30 °C por una noche. Los microorganismos usados son *Bacillus subtilis*, *Micrococcus flavus*, *Bacillus cereus* y *Sarcina lutea*. Las zonas de inhibición aparecen en un color azul sobre un azul pálido con *B. cereus* y son visualizados más fácilmente con *S. lutea* por tratamiento con 2,3,5-trifeniltetrazolium glucosa.

Aliments, Inst. Natl. Rech. Agron.; Paris, Fr.). J. Chromatogr. 1973, 87(1), 300 - 4.

- (11) Dubost, Maurice; Pascal, Claude; (Lab. Rech. Soc. Usines Chim. Rhone. Poulenc, Paris, Fr.). Ann. Fals. Expert. - Chim 1970, 63(692), 189 - 202.

Por este método es posible identificar penicilina, entre otros antibióticos, en una concentración de 2 - 3 p.p.m.

Dubost, Maurice; y col. (11) mencionan que este método permite la determinación de antibióticos con la ayuda de soluciones estándar puras, de ésta forma se vencen dificultades que se presentaron en los métodos anteriores, en los cuales se presentaba la interferencia de otras sustancias durante la extracción. La aplicabilidad de este método fue comprobado con diferentes antibióticos que se encontraban en 6 alimentos.

Tetraciclina.

Denis, M. F.; y col. (13) estudiaron la sensibilidad de 165 cepas de bacterias a cuatro diferentes antibióticos, entre ellos la tetraciclina, por medio del método de Bauer, Kirby, Sherris y Turck. En este método se emplea un disco impregnado de antibiótico colocado sobre un medio sólido que contiene al microorganismo; este método es comparado con el método de las concentraciones mínimas inhibitorias en un medio líquido. Las cepas usadas son representantes de 9 géneros comunes y fueron aisladas de material patológico.

Las tetraciclinas pueden ser identificadas por diversos métodos, uno de ellos es el desarrollado por Freres, Daniello; y col. (10), para lo cual usan el método de cromatografía en capa fina, en donde se puede estimar la tetra

(12) Bozzi, Fernande; Valdebouze, Paulette, (Lab. Essai. Anal. Aliments, Inst. Natl. Rech. Agron., Paris, Fr.). J. Chromatogr. 1973, 87(1), 305 - 10.

(13) Denis, M. F.; Geslin, M.; Martin, Mrs. M. (Lab. Charles, Nicolle, Bacteriol., Virol; Cent. Hosp. Univ. La Mairie, Poitiers, Fr.). Bordeaux, Med. 1974, 7(5), 715 - 32.

ciclina en una concentración entre 2 y 20 p.p.m. Las tetraciclinas tienen que ser preextraídas y purificadas antes de colocarlas sobre las placas cromatográficas. Los pasos que sigue este método, son los mismos usados en la identificación de penicilinas. El microorganismo que se usa en este caso para revelar es *Bacillus cereus*.

Otro método que se usa para identificar tetraciclinas en alimentos, es el método electroforético, el cual ha sido demostrado por la extracción de clortetraciclina - en 6 diferentes alimentos. (11).

Bozzi, Fernande; y col. (12) también realizaron determinaciones de tetraciclinas en alimentos, en una concentración de 2 - 3 p.p.m. Los antibióticos identificados fueron: tetraciclina, clortetraciclina y oxitetraciclina. Los pasos del método electroforético ya han sido explicados anteriormente.

Tysset, C.; y col. (14) mediante el método nefelométrico realizaron la identificación de pequeñas cantidades de tetraciclina en miel; usando *staphylococcus aureus* como microorganismo sensible. El porcentaje de transmisión de luz a través de la suspensión a intervalos diferentes durante un período de 72 horas es sugerido, como un indicador de la concentración de tetraciclina en la miel. Usando este método se encontraron 1.2 ug/g. de miel analizada.

Antibióticos aminoglicosídicos.

La determinación de gentamicina en ána-

(14) Tysset, C.; Durand, C.; (Lab. Rech. Apic., Nice, Fr.).
Bull. Apic. Doc. Sci. Tech. Inform. 1969, 12(1), 53 - 66.

lisis microbiológico de la orina, es afectada por el pH urinario y la osmolalidad.

La determinación de neomicina por Yavordios, Dimitri; (15) y col.; fue hecha mediante el uso de una técnica de estandarización, utilizando un medio de cultivo sintético (Yavordios et al, 1967). Se determinaron curvas de calibración; los microorganismos de prueba fueron aerobacter aerogenes (enterobacter) y, la concentración mínima inhibitoria de antibiótico (10 ug/ml.) fue determinada por titulación turbidimétrica.

Estreptomocina.

Yavordios, Dimitri; y col. (15) realizaron estudios acerca de la determinación de estreptomocina por medio de titulaciones turbidimétricas, usando curvas de calibración del antibiótico, y un medio de cultivo sintético. (Yavordios et al, 1967).

La estreptomocina puede ser identificada en alimentos por medio del método de electroforesis. La concentración de estreptomocina que puede ser identificada por este método esta entre 2 - 3 p.p.m.

Otro método usado para la identificación de estreptomocina es el descrito por Tysset, C.; y col. (14) en donde se va a identificar el antibiótico en miel. El método usado es el nefelométrico, ya que el método clásico usado para la identificación de pequeños residuos de estreptomocina en miel - (difusión sobre un gel nutritivo esponjoso, sembrado con un mi-

(15) Yavordios, Dimitri; Carraz, Maurice; Koeberle, J. (Inst. Rech. Sci., Chatellon-sur-Chalaronne, Fr.). Ann. Pharm. Fr. 1970, 28(6), 437 - 41.

croorganismo de prueba) ha sido negativo. El microorganismo de prueba usado es *Sarcina lutea*, y se mide el porcentaje de transmisión de luz a través de la suspensión a intervalos diferentes durante un periodo de 72 horas. Por este método se detecta la presencia desde 12.5 ug estreptomycin/g. de miel en adelante; concentraciones más bajas del antibiótico, pueden ser estimadas por este método, usando microorganismos más sensibles.

Bacitracina.

La bacitracina puede ser identificada por diversos métodos, entre los que está, el método de cromatografía en capa fina; (10) en donde se identifica al antibiótico en alimentos en una concentración de 2 - 20 p.p.m. Las características del método ya han sido explicadas anteriormente. El microorganismo que se usa para revelar es *Micrococcus flavus*. Otro método es el electroforético, en el cual Bozzi, Fernande; y col. (12) basados en el trabajo de Dubost, et al. (1970); (11) realizaron la determinación de bacitracina en alimentos en una concentración de 6 - 8 p.p.m. La ventaja de este método sobre otros, es que no se presentan interferencias de otras sustancias durante la extracción.

Cluzel, Roger; y col. (16) estudiaron la difusión de bacitracina, usando tiras de papel impregnadas del antibiótico colocadas sobre una placa de agar; se usa una cepa patógena de *Staphylococcus* sensible al antibiótico, para demostrar el fenómeno de difusión.

Espiramicina.

La espiramicina al igual que los demás antibióticos por varios métodos, uno de ellos es el método de cromatografía en capa fina descrito por Freres, Daniello; y col (10); en el cual se usa para revelar *Micrococcus flavus*.

Otro método usado para determinar espiramicina en alimentos, es el método electroforético descrito -- por Dubost, Maurice y col.; (11) y fue demostrado por la extracción del antibiótico en 6 alimentos.

Dubost, Maurice; y col. (17) realizaron la determinación de espiramicina en leche, usando una modificación del método turbidimétrico clásico. El crecimiento del microorganismo (*Staphylococcus aureus*) fue estudiado por la adición de un indicador al medio de cultivo; el indicador es extraído más tarde por un solvente inmiscible en agua. Este método puede ser adaptado para determinar otros antibióticos, sensibles a los siguientes microorganismos: *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Rifamicina.

Gluzel, Roger; y col. (16) realizaron estudios acerca de la difusión de rifamicina en agar, usando como cepa patógena *Staphylococcus*.

Por el método de electroforesis en agar estudiado por Bozzi, Fernand; y col. (12) también es posible identificar en alimentos, los siguientes antibióticos: en una concentración de 2 - 3 p.p.m. eritromicina, framycetina, neomicina, oleandomicina, tilosin y virginiamicina, y en una concentración de 0.5 p.p.m. flavomicina.

Leluan G.; (18) presentó una revisión con 26 referencias acerca de las principales técnicas, para la determinación in vitro, de la actividad bactericida de los antibióticos. Son descritos los métodos de suspensión, centrifugación y filtración para la separación de bacterias de una solución de antibióticos.

-
- (16) Cluzel, Roger; Michel, J.; Cluzel, M. Sirot. J.; (Lab. -
Bacteriol. Hyg, Fac. Med. Clermont - Ferrand, Fr.) C.R.-
Soc. Biol. 1970, 164(4), 807 - 12.
- (17) Dubost, Maurice; Pascal, C.; (Lab. Rech. Soc., Usines -
Chim., Rhone - Poulenc, Vitry-surSeine, Fr.). Ann. Pharm.
Fr. 1970, 28(4), 307 - 11.
- (18) Leluan, G.; (Paris, Fr.). Labo-Pharma-Probl. Tech. 1972,
20(206), 26 - 30.

B i b l i o g r a f i a .

1.- Louis S. Goddman y Alfred Gilman.
Bases Farmacológicas de la Terapeutica.
Editorial Interamericana.
4a. edición.
México.
1974.

2.- Victor A. Drill.
Farmacología Médica.
Editorial Fournier, S. A.
1a. edición.
México.
1973.

3.- J. C. Sylvester.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
Editorial Board.
U. S. A.
1964.

4.- Andres Goth.
Farmacología Médica.
Editorial Interamericana.
6a. edición.
U. S. A.
1972.

122 referencias bibliograficas.