



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

FARMACOCINETICA Y BIODISPONIBILIDAD DEL
CLORHIDRATO DE TETRACICLINA. MONOGRAFIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

MARIA GUADALUPE BUSTAMANTE ROMAN



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA
LIBRO _____
FOLIO _____
FECHA _____
PROC. _____
N.º _____



JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE : Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES

VOCAL: Q.F.B. ANDRES ZUÑIGA PADILLA

SECRETARIO: DR. CARLOS RAMON GARCIA

1er. SUPLENTE: Q.F.B. ALFREDO GARZON SERRA

2do. SUPLENTE: Q.F.B. HELGI JUNG COOK

EL TEMA FUE DESARROLLADO EN LA FACULTAD DE QUIMICA, UNAM.

SUSTENTANTE : BUSTAMANTE ROMAN MARIA GUADALUPE.

ASESOR DEL TEMA: DR. CARLOS RAMON GARCIA.

SUPERVISOR TECNICO: Q.F.B. HELGI JUNG COOK.

DEDICO ESTE TRABAJO A:

A MIS PADRES:

Por todo lo mejor de
ellos que me han da-
do.

A MIS HERMANOS:

Por la confianza que en
mi han depositado.

A MIS MAESTROS:

Que me ayudaron a ser
una profesionista.

Agradesco al DR. CARLOS RAMON GARCIA
la gran ayuda que me dio en la realiz
zación de este trabajo.

Agradesco al Q.F.B. GERMAN PALACIOS
Por la ayuda que me dio en la realiz
zación de este trabajo.

3.2.	Determinación cuantitativa.	10
3.2.1.	Métodos químicos.	10
a.	Acido-base no acuoso.	11
b.	Colorimétrico.	11
c.	Espectrofotométrico.	11
3.2.2.	Métodos de análisis en materiales biológicos.	16
a.	Fluorométrico.	16
b.	Cromatografía de líquidos a alta presión	19
c.	Microbiológico.	20
CAPITULO IV. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.		22
4.1.	Concentraciones inhibitorias.	22
4.2.	Mecanismo de acción.	22
4.3.	Efectos colaterales	24
4.4.	Aplicación del clorhidrato de tetraciclina en el tratamiento de diferentes enfermedades y su efectividad.	25
4.4.1.	Infecciones causadas por estafilococos.	26
4.4.2.	Infecciones causadas por estreptococos beta-hemolíticos.	26
4.4.3.	Infecciones causadas por neumococos.	27
4.4.4.	Infecciones causadas por Meningococos.	28
4.4.5.	Infecciones causadas por Gonococos.	29
4.4.6.	Infecciones causadas por Salmonellas y Shigellas.	29
4.4.7.	Infecciones causadas por Brucellas.	30

4.4.8.	Infecciones causadas por Pasteurellas.	30
4.4.9.	Infecciones por Bordetella.	30
4.4.10.	Infecciones por Rickettsias.	31
4.4.10.b.	Neumonías.	31
4.4.11.	Otras infecciones.	32
	a. Infecciones de las vías urinarias.	32
	b. Colecistitis.	33
	c. Infecciones bucales.	33
CAPITULO V. FARMACOCINETICA.		39
5.1.	Absorción	39
5.2.	Distribución	43
5.3.	Metabolismo.	45
5.4.	Excreción.	46
5.4.1.	Excreción renal.	46
5.4.2.	Excreción biliar.	51
5.5.	Modelos Farmacocinéticos.	51
CAPITULO VI. BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA.		53
6.1.	Biodisponibilidad.	53
6.1.1.	Factores que aumentan la biodisponibilidad.	53
6.1.2.	Factores que disminuyen la biodisponibilidad.	55
6.2.	Bioequivalencia.	57
CAPITULO VII. INTERES SOCIO-ECONOMICO.		63
7.1.	Demanda nacional aparente.	63
7.2.	Fracciones arancelarias.	66
7.3.	Fabricantes y distribuidores.	67
7.4.	Disponibilidad de materias primas.	67

7.5.	Número de casos tratados en 1975 y 1976, con el clorhidrato de tetrac <u>i</u> clina.	67
7.6.	Consumo del clorhidrato de tetrac <u>i</u> clina en 1975.	70
CAPITULO VIII. DISCUSION Y CONCLUSIONES.		73
CAPITULO IX. BIBLIOGRAFIA.		77

INTRODUCCION

Los antibióticos se conocen desde hace aproximadamente 100 años; sin embargo, su empleo en la clínica data de 1940. Son productos con actividad antimicrobiana que inhiben específicamente el crecimiento de microorganismos en concentraciones toleradas por el huésped. Muchos productos metabólicos de los microorganismos tienen propiedades antimicrobianas potentes, pero además tóxicas. (1)

Entre los antibióticos más utilizados se encuentra el clorhidrato de tetraciclina que es de amplio espectro, inhibiendo la acción de bacterias grampositivas y gramnegativas rickettsias y algunos de los virus mayores. La tetraciclina tiene gran compatibilidad con otros fármacos desde el punto de vista químico.

El clorhidrato de tetraciclina se encuentra entre los productos que representaron el 50% de la compra en el IMSS en 1974. El consumo que tuvo la tetraciclina en cápsulas, en 1974, en el IMSS fue de 1,795,409 unidades, con un costo total de \$ 12,011,056.00 (73)

Debido a la importancia clínica y económica del clorhidrato de tetraciclina, se ha analizado la literatura farmacéutica y farmacológica, con objeto de tener mejor conocimiento tanto de sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas, como de su eficacia terapéutica; se enfatizó el estudio de la información relacionada a biodisponibilidad y bioequivalencia de los productos del fármaco y de los aspectos tanto fisicoquímicos como morfo-fisiológicos que pudieran afectar dichas características.

En el capítulo I del presente trabajo se describen las características generales del compuesto de interés; en el capítulo II, el método de obtención del clorhidrato de tetraciclina; en el capítulo III, los métodos de análisis tanto en materia prima como en muestras biológicas; en el capítulo IV; su acción farmacológica; en el capítulo V, aspectos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo, etc.); en el capítulo VI, su biodisponibilidad; en el capítulo VII, aspectos socio-económicos; en el capítulo VIII se presenta una breve discusión de la información presentada y las conclusiones; en el IX la bibliografía analizada.

CAPITULO I. MONOGRAFIA.

1.1.- Generalidades.

El clorhidrato de tetraciclina es un antibiótico de amplio espectro que tiene acción antibacteriana, amebicida y antirickettsial. Cumple con las reglamentaciones (pH, contenido de humedad, potencia, características físicas y químicas) de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, en lo que se refiere a la certificación de fármacos antibióticos. (2)

Desde 1965 hasta 1973 se importaba de países como E.U.A. Italia, Panamá y otros. A partir de 1973 se inició su elaboración en México por los laboratorios Pfizer, Cyanamid, y Fermic (3).

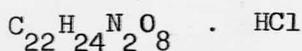
1.1.1.- Nombres químicos y sinónimos.

Los nombres químicos con que se conoce el clorhidrato de tetraciclina son:

a) Clorhidrato de 4-(Dimetilamino)-1,4a,5,5a,6,11,12a- octahidroxi-3,6,10,12,12a- pentahidroxi-6metil,11, dioxi-2naftacén-carboxamida.

b) Clorhidrato de 4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidroxi-3,6,10,12,12a- pentahidroxi-6-metil-1,11,dioxi-2-naftacén carboxamida, [4S - (4 α 4a α , 5a α 6 β 12a α)].

1.1.2.- Fórmula Condensada y Desarrollada.



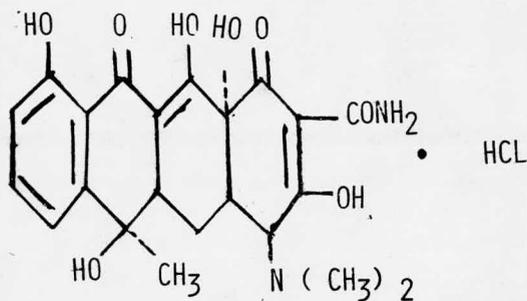


FIG. 1 FORMULA DEL CLORHIDRATO DE TETRACICLINA

1.1.3.- Peso molecular: 480. 92

1.1.4.- Descripción.

El clorhidrato de tetraciclina es un polvo cristalino, inodoro de color amarillo; moderadamente higroscópico y estable al aire. Su potencia se vé afectada en soluciones de pH inferior a 2 y es destruído lentamente por soluciones de hidróxicos alcalinos.

1.1.5.- Solubilidad.

Un gramo de clorhidrato de tetraciclina se disuelve en 10 ml de agua y en unos 100 ml de alcohol; la solución acuosa se vuelve turbia después de algún tiempo debido a la hidrólisis. Es soluble en soluciones de bases y de carbonatos. Es prácticamente insoluble en cloroformo y éter; su solubilidad en isopropanol es de 1.15 mg/ml; en alcohol isoamílico de 1.4; en ciclohexano de 0.075; en benceno de 0.25; en tolueno de 0.21; en isoocetano de 0.027; en tetracloruro de carbono de 0.10; en acetato de etilo de 0.75; en acetato isoamílico de 0.35; en acetona de 0.75; en metil-etil-cetona de 0.70; en cloru o de etilo de 0.80; en dioxano de 7.7; en disulfuro de carbono de 0.35; en piridina la solubilidad es menor de 20 (4)

El clorhidrato de tetraciclina tiene un pKa de 2.5 en soluciones al 1%.

1.2.- Datos Farmacopéicos.

1.2.1.- Ensayos de identidad.

a.- El clorhidrato de tetraciclina reacciona con el ácido sulfúrico produciendo un intenso color violeta. Si se añade luego cloruro férrico, el color cambia a pardo o pardo rojizo.

b.- El clorhidrato de tetraciclina responde a los - ensayos para cloruros.

1.2.2.- Ensayos de pureza.

1.2.2.1.- Contenido.

No deberá contener menos de 90% de $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl-$

1.2.2.2.- Pérdida al secado.

Al desecar unos 100 mg de clorhidrato de tetraciclina pesados con exactitud a vacío, durante 3 hrs. a 60°C, no - deberá perder más del 2% de su peso.

1.2.2.3.- pH.

Una solución al 1% tiene un pH de 2.5.

1.2.3.- Substancias depresoras.

El clorhidrato de tetraciclina cumple con los requi-
sitos de la prueba para substancias depresoras, siendo la do-
sis de prueba 0.6 ml de una solución que contenga 5 mg de -
clorhidrato de tetraciclina. (4)

1.2.4.- Prueba de pirógenos.

El clorhidrato de tetraciclina satisface los requi-
sitos de la prueba de pirógenos, siendo la dosis de prueba un
mil por Kg de peso de una solución que contiene 0.5 mg de -
clorhidrato de tetraciclina por ml.

1.2.5.- Prueba de esterilidad.

El clorhidrato de tetraciclina cumple con los requisitos de la prueba de esterilidad en Bacitracina, empleando 40 mg de clorhidrato de tetraciclina.

1.2.6.- Prueba de inocuidad.

El clorhidrato de tetraciclina satisface los requisitos de la prueba de inocuidad en Bacitracina, siendo la dosis de prueba 0.5 ml de una solución en agua estéril que contenga 2.0 mg de clorhidrato de tetraciclina por ml..

1.2.7.- Formas Farmacéuticas.

Las formas farmacéuticas en que se presenta el clorhidrato de tetraciclina son:

a.- Cápsulas de clorhidrato de tetraciclina:

Dosis usual: 250 a 500 mg cuatro veces al día.

Rango de dosis usual: de uno a cuatro gramos al día.

Dosis pediátrica: No es recomendable en recién nacidos.

Dosis para niños: 0.25 a 12.5 mg/Kg por peso corporal ó 150 a 300 mg/m² de superficie del cuerpo, 4 veces al día.

Dosis para niños de más de 40 Kg.: se toma la dosis usual.

b.- Solución inyectable de clorhidrato de tetraciclina:

Intramuscular:

Dosis usual: 250 mg una vez al día ó 100 mg tres veces al día.

Infusión intravenosa:

Dosis usual: 250 a 500 mg en un rango de 100 - a 1000 ml de solución isotónica, sin exceder de 10 mg/min., dos veces al día.

Rango de dosis: 500 mg a un máximo de 2 g al día.

Dosis pediátrica usual: No es recomendable en recién nacidos.

Dosis para niños:

Intramuscular. Dosis usual: 5 a 8.3 mg/Kg - de peso corporal, tres veces al día con un máximo de 250 mg al día.

Infusión intravenosa. Dosis usual: 5 a 10 - mg/Kg, dos veces al día.

Dosis para niños de más de 40 Kg:

Intramuscular: 100 a 250 mg dos veces al día.

Infusión intravenosa: dosis usual.

c.- Suspensión oftálmica clorhidrato de tetraciclina

Para uso externo: Tópicamente en la conjuntiva, 0.05 a 0.1 ml de una suspensión al 1%, de dos - a cuatro veces al día o más (4).

1.2.8.- Estabilidad.

En general los compuestos de tetraciclina son reconocidos como ácidos y bases débiles. Bajo ciertas condicio--

nes se puede llevar a cabo un arreglo estérico (epimerización) del grupo 4-dimetilamino; los compuestos así formados son completamente inactivos o tienen una pequeña parte de la actividad antimicrobiana original. (5)

La tetraciclina puede formar isómeros llamados epitetraciclinas cuando se encuentra en soluciones de pH neutro o ligeramente alcalino, o así cuando se encuentra en el organismo (6); los efectos que impiden la formación de metabolitos puede ser la unión a proteínas o la formación de quelatos.

Las epitetraciclinas son las responsables de la disminución del valor terapéutico de las soluciones de tetraciclinas almacenadas por largo tiempo. (6)

CAPITULO II. OBTENCION DEL CLORHIDRATO DE TETRACICLINA.

Las tetraciclinas son obtenidas por biosíntesis - (fermentación) de un pequeño grupo de *Streptomyces*: S. aureofaciens, S. rimous, S. hygroscopicus. La fuente de carbono para que se lleve a cabo la síntesis son los carbohidratos.

En investigaciones de los productos acumulados por S. aureofaciens y S. rimous en la presencia de etionina, Miller y col. (27) aislaron la 4-aminodimetilamino-7-cloroanhidrotetraciclina y ésta puede ser convertida a 7-clortetraciclina por medio de una célula, que llamaron "célul. libre", - derivada del S. aureofaciens. Similarmente se obtuvo la 4-amino dimetilaminoanhidrotetraciclina, que es el análogo no clorado de la 7-cloro-4-aminodimetilaminoanhidrotetraciclina que puede ser convertida a tetraciclina por medio de una reacción catalítica de deshalogenación.

CAPITULO III.- DETERMINACION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DEL CLORHIDRATO DE TETRACICLINA

3.1.- IDENTIFICACION.

El espectro de absorción ultravioleta del clorhidrato de tetraciclina en ácido clorhídrico 0.1 N o en H_2SO_4 0.1-N muestra máximos a 230, 262.5 y 367.5 $m\mu$, y mínimos a 240 y 305 $m\mu$. Cuando se usa NaOH 0.1N como disolvente, los máximos aparecen a 255, 285 y 345 $m\mu$, y los mínimos a 237.5, 267.4 y 320 $m\mu$. En soluciones acuosas, el espectro de absorción ultravioleta es máximo a 230, 275 y 367.5 $m\mu$ y mínimos a 257.5 y 327.5 $m\mu$. Cuando las soluciones de clorhidrato de tetraciclina en HCl 0.1 N, o en agua son refrigeradas su espectro de absorción no cambia en un período de una semana (7) Una solución refrigerada muestra, en un período de dos semanas un cambio diario en su espectro de absorción, con máximos a 255 y 317.5 $m\mu$ y mínimos a 237.5 y 292.5 $m\mu$. Cuando la solución de clorhidrato de tetraciclina en HCl 0.1 N se mantiene a 4°C por dos semanas, no cambia su espectro original.- En H_2SO_4 1 N su espectro de absorción es igual al espectro obtenido en H_2SO_4 0.1 N, pero estando a temperatura ambiente cambia gradualmente en un período de semanas (7)

La rotación específica de la tetraciclina en metanol a 25°C es de -239° (8).

3.2.- CUANTIFICACION

3.2.1.- Métodos químicos.

Entre los métodos químicos que se han llevado a ca-

bo para la valoración de tetraciclina, se pueden citar los siguientes:

a) Indacochea (9) se vale de una técnica relativamente sencilla y reproducible, basada en la reducción del reactivo de Fehling y la posterior evaluación del oxhidrilo liberado por el sistema de Bartrand. Este método (9) se puede aplicar para la determinación de antibióticos por sus propiedades reductoras. Resulta mucho más exacto que el método bacteriológico, superándolo no sólo en exactitud sino también en la rapidez de su realización. Este método es específico para la tetraciclina y detecta concentraciones de no menos de 10 mg/ml de tetraciclina.

b) Método ácido-base no acuoso.

La titulación de este antibiótico se puede llevar a cabo en medio no acuoso (13). El método consiste en disolver la muestra en ácido acético glacial o en una mezcla de nitrometano-ácido fármico-ácido acético y benceno con acetato de mercurio. Se realiza una determinación volumétrica con ácido perclórico disuelto en dioxano, utilizando una mezcla de azul de metileno y rojo de quinaldina como indicador. La desventaja del método es que debe realizarse en condiciones totalmente anhidras ya que la presencia de agua altera los resultados. La presencia de otras tetraciclinas interfiere en la valoración del clorhidrato de tetraciclina, ya que todas las tetraciclinas se pueden valorar por este método; detecta concentraciones de 10 mg/ml.

c) Método colorimétrico.

i) El más utilizado es el de Monasterio y col. (10)

basado en una reacción con cloruro férrico. El color naranja-café producido es estable por espacio de dos horas. La reproducibilidad del método es del 2% y es aplicable a soluciones de concentraciones en el rango de 50 mcg de tetraciclina/ml. La interferencia de materiales insolubles o inmiscuibles presentes en cápsulas, comprimidos, etc. puede ser eliminadas por filtración, centrifugación, etc, sin que se pierda el principio activo (tetraciclina).

ii) También son usadas las técnicas colorimétricas-propuestas por Sakaguchi (11,12), una con un quelato de torio (11) y la otra con una mezcla de ácido bórico y ácido sulfúrico (12). Un problema que se presenta en el método con quelato de torio es que la presencia de iones aniónicos como fosfato o sulfato pueden interferir causando una precipitación, o bien formando complejos muy estables con el torio (IV).

Sakaguchi (12) establece que las gráficas obtenidas por el método de ácido bórico-ácido sulfúrico cumplen con la Ley de Beer. El sistema colorido obtenido es estable cuando el ácido sulfúrico está a una concentración del 85%. Con este método se pueden determinar concentraciones del clorhidrato de tetraciclina de 0.25 a 1.25 mg/ml. La desviación estándar de este método es de 0.010 a 10.11. No se han reportado sustancias que interfieran en el análisis de tetraciclina por este método.

iii) Para valorar el clorhidrato de tetraciclina, Verges y col. (13) se basan en el uso del ácido molibdenofotúngstico de Folin y Wu. Este método sigue la Ley de Beer. La coloración verdosa producida en la solución problema tiene una densidad óptica que es estable hasta 48 hrs. El color -

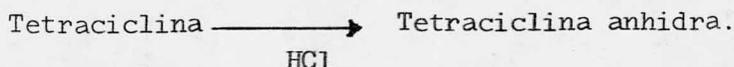
verde es la suma del azul del molibdeno y del amarillo de la tetraciclina degradada. El n-butanol separa las dos coloraciones aditivas por arrastre del compuesto amarillo. La capa butanólica actúa como tapón hermético, lo cual estabiliza las lecturas. Este método es ligeramente más sensible que el de Monasterio (10). Con este método se pueden determinar concentraciones hasta de 25 mcg/ml.

b) Método Espectrofotométrico.

Las técnicas espectrofotométricas se han realizado principalmente con reacciones entre el clorhidrato de tetraciclina y ácidos minerales, como en el caso de Hiscox (7) que usa ácido sulfúrico y el de Chiccarelli y col. (14), que emplean ácido clorhídrico.

i) El análisis espectrofotométrico específico para tetraciclina adaptado por Chiccarelli y col. (14) es el siguiente:

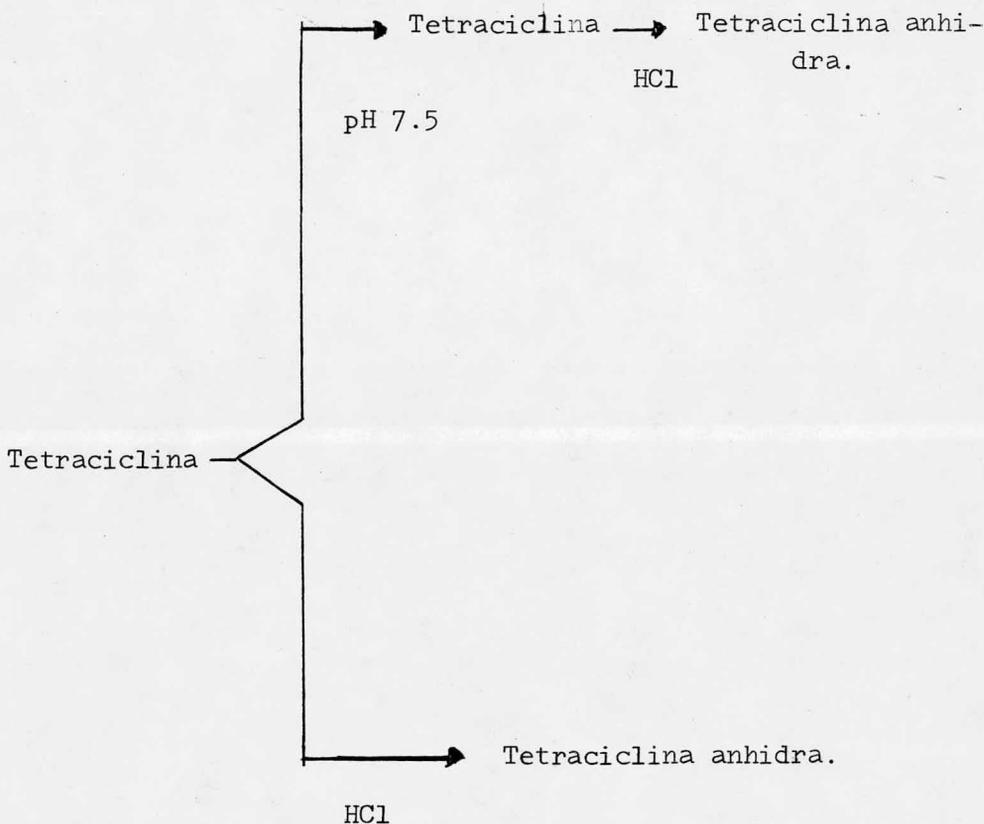
Cuando se calienta la tetraciclina bajo condiciones ácidas se forma la tetraciclina anhidra. Se lleva a cabo de acuerdo a la siguiente reacción:



El análisis basado en esta reacción fue propuesto por Grove y Randall (15).

La tetraciclina anhidra tiene un máximo a 434 m μ .

ii) Una modificación al método de Grove y Randall - (15), específico para la tetraciclina, se lleva a cabo de acuerdo a la siguiente reacción:



Cuando se calienta la tetraciclina a pH 7.5 es relativamente estable y se puede acidificar para que se forme la tetraciclina anhidra. Este método es específico para las tetraciclinas. Por este método se pueden determinar concentraciones de tetraciclinas hasta de 100 mcg/ml.

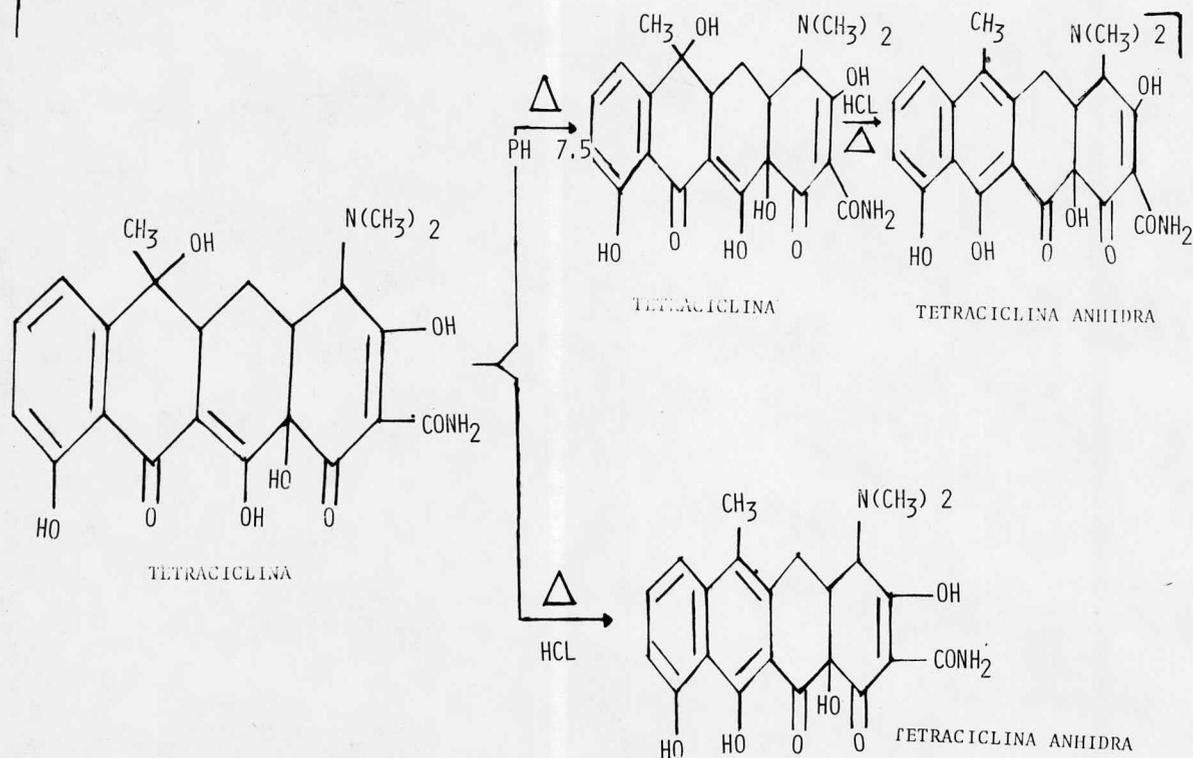


FIG. 2 ESTRUCTURA DE LA TETRACILCINA EN LAS REACCIONES OBTENIDAS EN EL METODO GROVE Y RANDALL (15)

3.2.2.- Métodos de análisis en materiales biológicos.

a) Método Fluorométrico.

Las propiedades fluorescentes de las tetraciclinas y sus derivados han sido empleadas para su detección y análisis. La fluorescencia emitida por estas moléculas es característica solamente cuando se encuentra en forma básica y cuando ciertos enlaces atómicos están rígidos por la formación de un quelato metálico o por la adsorción sobre una superficie.- Así, por ejemplo, un cromatograma en papel, libre de metales, que contiene tetraciclina, no es fluorescente cuando se humedece o cuando el pH del disolvente es alcalino; sin embargo, cuando se rocía con ciertos cationes polivalentes como el calcio y magnesio, la fluorescencia puede verse sobre el papel húmedo. En la ausencia de estos cationes la emisión de la fluorescencia de la tetraciclina puede realizarse en seco por adsorción en el papel. Si se emplea un cromatograma seco, se revela con vapores de amonio y se observa bajo luz ultravioleta. (16)

La determinación del clorhidrato de tetraciclina - por extracción con complejos fluorescentes, aplicado por Kohn y col. (17) a materiales biológicos, está basado en el uso de las formas extraíbles de tetraciclina con calcio y barbitúricos en forma de complejo. El proceso desarrollado en base a este fenómeno, combina el uso de la fluorometría y la extracción complejométrica para producir un método sensible y específico para los antibióticos de tetraciclina.

El paso inicial de este proceso es la extracción de la tetraciclina de los tejidos o de la muestra biológica. Se utiliza aproximadamente 0.5 g de una muestra de tejido fresco o congelado. La tetraciclina se extrae por agitación con HCl 0.1 N a baja temperatura, añadiendo después los reactivos de cloruro de calcio y barbital sódico en metal. El complejo formado se extrae con un disolvente orgánico y se determina la fluorescencia. La lectura de la fluorescencia se compara a un estándar primario. No se detectaron cambios en las lecturas de la fluorescencia después de una exposición continua de 20 minutos a la luz de la solución estándar. Kohn y col. (17) desarrollaron tres diferentes procedimientos: el primero es usado para muestras que no contienen proteínas o fosfatos; el segundo para muestras libres de fosfatos que contienen proteínas y el tercero para muestras que contienen fosfatos con o sin proteínas. Se usaron varios disolventes para extraer el complejo fluorescente de las soluciones altamente diluidas (2×10^{-3} milimolar) de tetraciclina a un pH 9, en una solución reguladora de barbital, que contiene CaCl_2 (20 mM).

En la Fig. 3 puede observarse una posible estructura del complejo fluorescente con barbital.

La intensidad de la fluorescencia es proporcional a la cantidad de tetraciclina en el sistema, excepto por pequeñas desviaciones por debajo de 3.0×10^{-3} micromoles y arriba de 1.0×10^{-2} micromoles. Los efectos de las sustancias que interfieren son pequeños (cambios de menos del 15% en las lecturas) y pueden ser compensadas por el uso de materiales de control apropiados en las curvas estándar. Se puede esperar lecturas falsas de la fluorescencia debidas a la presencia de otras sustancias como la riboflavina, la cual probablemente se descompone en lumiflavina y da lípidos solubles a pH 9 (17).

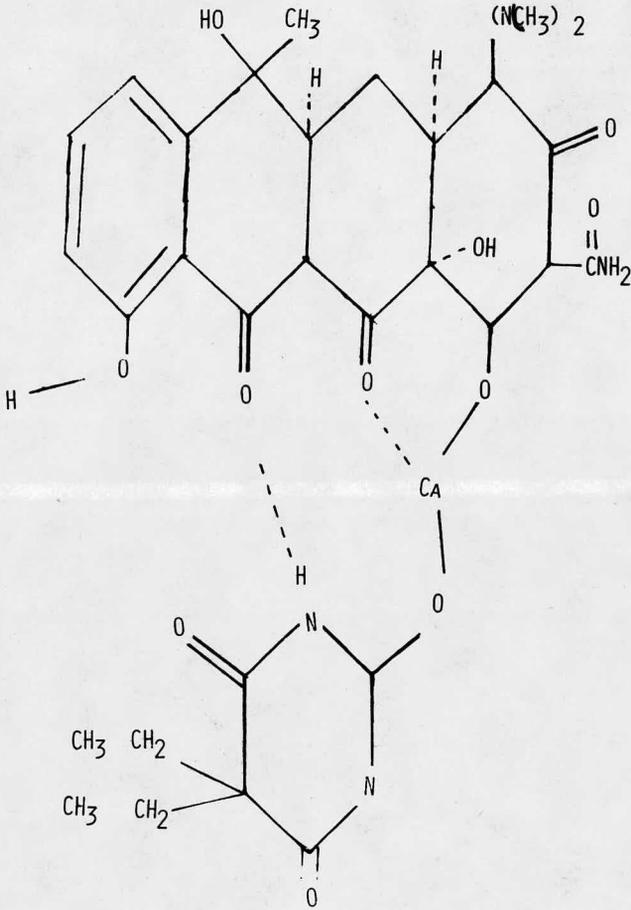


FIG. 3 COMPLEJO FLUORESCENTE DE LA TETRACICLINA CON BARBITAL

Este método se puede usar para determinar clorhidrato de tetraciclina en muestras pequeñas, siendo posible medir cantidades hasta de 0.1 milimicromoles (0.05 mcg) de tetraciclina con un coeficiente de variación de aproximadamente del 10% (17).

b) Cuantificación de tetraciclina por medio de cromatografía de líquidos a alta presión.

El método llevado a cabo por Nillson-Ehle y col. - (18) involucra la separación del fármaco de las proteínas séricas y la subsecuente separación y cuantificación por medio de cromatografía de líquidos a alta presión. El uso de EDTA como eluyente cromatográfico es de capital importancia en esta técnica, ya que sin EDTA la tetraciclina se retiene en el empaque y no se eluye cuantitativamente. Pueden determinarse concentraciones hasta de 0.3 mcg/ml donde el pico más alto da cerca de 8 mm; la fluctuación del sistema de detección es aproximadamente 3 mm. La mayor precisión del método es en un rango de concentraciones entre 27 mcg/ml, con coeficiente de variación entre 1.5 - 3.45%. El método es específico para la tetraciclina; al administrar otros antibióticos junto con ésta y llevarse a cabo el análisis del suero se demostró la no interferencia por parte de los otros antibióticos. (18)

La introducción de la separación cromatográfica aumenta la especificidad del ensayo. Es posible realizar la determinación espectrofotométrica directa de la tetraciclina en los extractos de suero filtrado, ya que las muestras de suero se hemolizan; además, el hemo producido por la hemoglobina durante la extracción, tiene una absorción sustancial a 355 nm. Este problema se elimina con el uso de la cromatografía líquida ya que con ésta los productos de la hemólisis-

no producen interferencia en los picos.

c) Método microbiológico.

La eficacia de los antibióticos, desde el punto de vista terapéutico, se puede demostrar por la inhibición que ejercen sobre los microorganismos específicos, bajo condiciones especiales. Los cambios que se presentan debidos a la disminución de su actividad antimicrobiana se pueden determinar por medio de valoraciones microbiológicas. La valoración se puede llevar a cabo por dos métodos: el de cilindro placa y el turbidimétrico (18).

El primero se basa en la difusión del antibiótico - desde un cilindro vertical, sobre una capa de agar solidificado que contiene el germen de prueba. La zona de inhibición es una área circular que se encuentra alrededor del cilindro que contiene la solución del antibiótico (4).

El segundo método se basa en el desarrollo de un cultivo microbiano en un medio fluido que contiene una solución uniforme del antibiótico. Dicho medio favorece el rápido desarrollo microbiano en ausencia del antibiótico. (4).

Como un ejemplo de la aplicación de este método, a continuación se describe la valoración microbiológica aplicada por Nillsson-Ehle y col. (18). La cepa de microorganismos usada fue Bacillus cereus. Se prepara un inóculo de un cultivo reciente del microorganismo. Dicho inóculo se adiciona a un volumen del medio de cultivo y se mezcla dentro de cajas Petri dejando solidificar; se perforan 24 pozos con un diáme-

tro determinado en cada placa. En el estudio de Nillsson-Ehle y col. (18) la solución estándar de clorhidrato de tetraciclina fue preparada a concentraciones entre 0.25 a 4.0 mcg/ml. - Se llenan los pozos con una solución estándar de antibiótico y de muestra de suero. Las placas se incuban a 37°C y se - leen las zonas de inhibición a las 4, 8, 12 y 16 hrs. Se determinó la concentración de las muestras de suero al graficar los diámetros de las zonas contra la concentración de tetraciclina conocida en papel semilogarítmico. Por medio de este - método se pueden determinar concentraciones de tetraciclina - hasta de 0.6 mcg/ml. El coeficiente de variación fue de no - más de 3.5% en el rango de concentraciones terapéuticas de-- mostrando su alta precisión y reproducibilidad. El método es altamente específico ya que no interfieren otros antibióticos cuando son administrados junto con la tetraciclina (18).

CAPITULO IV. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

4.1.- Concentraciones inhibitorias.

Los niveles sanguíneos terapéuticos de tetraciclina dependen del organismo y del sitio de la infección. Las concentraciones mínimas inhibitorias in vivo no se conocen para una infección específica; por lo tanto, las concentraciones - mínimas inhibitorias in vitro son consideradas generalmente - como un índice aproximado. Los rangos de concentraciones necesarios in vitro son de 0.19 a 12.5 mcg/ml para una variedad de bacterias patógenas susceptibles. (19)

En la Tabla I se muestran las concentraciones mínimas inhibitorias de tetraciclina para diferentes organismos.

4.2.- Mecanismo de Acción.

El mecanismo de acción de la tetraciclina es por - inhibición de la síntesis de proteínas celulares normales. Su sitio de acción es el ribosoma en donde altera la función del RNA mensajero y puede causar alteración del "código" del RNA- y de esta manera se forman proteínas anormales e inactivas - desde el punto de vista funcional. Ello altera la célula y - hace que muera (20). Lo anterior fue demostrado llevando a - cabo un experimento con 7 pacientes (de edad y sexo no especi - ficado), a los cuales se les administró 2 g de clorhidrato de tetraciclina diariamente por vía oral; en todos los pacientes se presentó un aumento del hígado, ictericia y 5 de ellos mu - rieron presentando aumento del hígado no señalaron el tamaño y el peso del hígado antes y después del tratamiento.

TABLA I.

CONCENTRACION MINICA INHIBITORIA DE LA TETRACICLINAEN mcg/ml.

(MODIFICACION DEL LIBRO "THE USE OF ANTIBICS" DE KUCERS Y BENETT).

O R G A N I S M O	T E T R A C I C L I N A	
	RANGO	PROMEDIO
Bacterias grampositivas		
Stapf. pyogenes	1.6 - 100	3.1
Strep. pyogenes		
(grupo A)	0.19- 50	0.78
Strep. pneumonie	0.19- 3.1	0.39
Strep. viridans SPP	3.9 - 100	3.1
Strep. faecalis		
(Enterococcus, grupo D)	63 - 100	100
Bacterias gramnegativas		
Escherichia coli	3.1 - 500	12.5
Enterobacter aerogenes	6.3 - 50	25.0
Klebsiella SPP	6.3 - 500	50.0
Serratia	200	200
Proteus mirabilis	50 - 100	100
Neisseria gonorrhoeae	0.39- 6.3	0.78
Haemophilus influenzae	3.1 - 12.5	6.3
Pseudomonas aeruginosa	50 - 300	200

El clorhidrato de tetraciclina interfiere en la incorporación de glutamato en las proteínas, inhibiendo el metabolismo de acetato y a la vez la fosforilación oxidativa; esto causa deterioro en la secreción de lipoproteínas y acumulación de triglicéridos en las células del hígado. Lo anterior se demostró en un estudio realizado con 21 ratas a las cuales se les administró, por vía intraperitoneal, 250 mg/Kg de tetraciclina disuelta en 1 ml de solución isotónica; los animales fueron decapitados en grupos de tres a los siguientes tiempos: 15 y 30 minutos, 1.5, 3, 6, 12 y 24 hrs. después de la inyección; se les extrajo el hígado, observándose en el centro lobular de las células del hígado mostraban una dilatación marcada y vesiculación del retículo endoplásmico, con abundante acumulación de gotas de grasa.

4.3.- Efectos Colaterales.

Produce irritación de las mucosas gastrointestinales cuando la absorción del clorhidrato de tetraciclina es baja; las posibilidades de irritación en la mucosa se van aumentando conforme disminuye la absorción. Así mismo, se presentan náuseas, alteraciones de la flora normal y aumento del crecimiento de microorganismos no susceptibles; esto se observó en diferentes productos de tetraciclina que permanecen en el tracto gastrointestinal y como consecuencia presentan baja biodisponibilidad. (19)

Las molestias gastrointestinales como la diarrea pueden considerarse como complicaciones o efectos secundarios, asociados con la terapia con clorhidrato de tetraciclina. No se conoce el mecanismo involucrado en estas reacciones. La administración de los antibióticos de amplio espectro ejercen una presión selectiva en la flora del intestino, favoreciendo

el desarrollo de los organismos resistentes al fármaco. Una gran mayoría de las molestias gastrointestinales pueden asociarse con el crecimiento de Cándida. Otras complicaciones - incluyen el desarrollo de vulvovaginitis y candidiasis cutánea, particularmente en infantes, adultos diabéticos y mujeres embarazadas. Se observó que con la administración de un gramo de clorhidrato de tetraciclina al día se presentó un incremento significativo en el número de especies de Proteus, - Pseudomas, Streptococcifecal y especies de Candida y una disminución del número de Escherichia coli (21). La frecuencia con que las molestias intestinales se presentan pueden modificarse por el grado de debilidad del paciente, el tipo específico de enfermedad para lo cual sea el tratamiento, la dosis del clorhidrato de tetraciclina y la duración del tratamiento. (22)

Otro de los efectos colaterales del clorhidrato de tetraciclina es la presencia de gotas de grasa en el hígado; esto se presenta en mujeres embarazadas, con pielonefritis en el primer trimestre del embarazo, en un 75% de los casos tratados; las personas que presentan este problema tienen Ictericia, náuseas, vómitos, hematenecis, dolores abdominales, de cabeza y estupor. Es aconsejable evitar el uso del clorhidrato de tetraciclina especialmente por vía intravenosa durante el primer trimestre del embarazo. El daño en el hígado puede aumentar en los pacientes con pielonefritis o con estados nutricionales deficientes (23). Los efectos colaterales se incrementan con la dosis, debido a que la proporción del clorhidrato de tetraciclina sin absorber aumenta.

4.4.- Estudios Clínicos.

A continuación se presentan las enfermedades y sus-

agentes etiológicos en los que resulta de utilidad el uso del clorhidrato de tetraciclina.

4.4.1.- Enfermedades causadas por estafilococos.

El acné causado por estafilococos es tratado con clorhidrato de tetraciclina el acné se presenta particularmente en adolescentes. En el acné las lipasas de estafilococos y de corinebacteria liberan ácidos grasos a partir de los lípidos, provocando así irritación tisular; la liberación de las lipasas puede inhibirse mediante el tratamiento con tetraciclina. Además, los estafilococos pueden ser los organismos causales de neumonías, meningitis, endocarditis y supuraciones en cualquier órgano (24).

4.4.2.- Enfermedades atribuibles a la invasión por estreptococos beta-hemolíticos del grupo Streptococcus pyogenes.

En este caso la vía de entrada determina el cuadro clínico; si la vía de entrada es la piel o las mucosas superficiales la infección da por resultado una Erisipela con edema masivo.

Erisipela Lepsis.

Se estudio la aplicación del clorhidrato de tetraciclina en un individuo que presentaba estado febril y cuadro séptico, así como leucopenia severa, posible endocarditis e inflamación hepática. Después de un tratamiento con un gramo diario por Kg de peso de clorhidrato de tetraciclina y una infusión de 500 mg a 10 g de clorhidrato de tetraciclina, en siete días, los cuatro individuos presentaron mejoría. A pesar de la leucopenia severa no se observó disturbio en la leu

copoyesis. (25)

La Faringitis estreptocócica es la infección más común debida a estreptococos beta-hemolíticos (26). En los lactantes y preescolares de corta edad se presenta en forma de una nasofaringitis subaguda, con exudación serosa muy fluida y con poca fiebre, pero con una tendencia a que la infección se extienda hacia el oído medio, la mastoides y las meninges. A medida que los pacientes son de mayor edad hay una tendencia mayor en el sentido de que las reacciones inflamatorias se hacen más localizadas y más intensas.

Durante la bacteremia, los estreptococos beta-hemolíticos, neumococos o estafilococos pueden depositarse sobre válvulas cardiacas normales o con deformaciones previas, produciendo una endocarditis bacteriana ulcerativa aguda. (26)

La fiebre reumática es la secuela más grave de las infecciones por estreptococos beta-hemolíticos debido a que da por resultado lesiones en válvulas y músculo cardíaco. (26)

El tratamiento para las infecciones causadas por estreptococos beta-hemolíticos es mediante el uso de penicilina, eritromicina y tetraciclina.

4.4.3.- Los neumococos producen enfermedades por su capacidad de multiplicarse en los tejidos. La infección producida por los neumococos es la neumonía neumocócica; el inicio de esta enfermedad es generalmente repentina y va acompañada por escalofrío y dolor pleural agudo. En los principios de la enfermedad, cuando la fiebre es alta, se presenta bacteremia en -

15 - 25% de los casos (28).

4.4.4.- La meningitis es producida por el Meningococo; el hombre es el único huésped natural de este organismo patógeno. - La vía de entrada para el meningococo es la nasofaringe. En este sitio los organismos pueden causar una infección local - o pueden entrar a formar parte de la flora transitoria sin - producir síntomas. De la nasofaringe, los organismos alcan--zan la corriente sanguínea produciendo una bacteremia (menin--gococemia) con fiebre elevada y exantema hemorrágico. Puede haber una septicemia fulminante con hemorragias en las glándu--las suprarrenales y colapso circulatorio. La complicación - más frecuente en la meningococemia es la Meningitis.

Las formas encapsuladas de Heemophilus influenzae, - particularmente los del tipo B, producen infecciones suprra--tivas respiratorias (sinusitis, laringotraquitis, epigloti--tis, y otitis) y, en niños pequeños meningitis. El tratamien--to con tetraciclina debe ser temprano, ya que si hay un retar--do en la quimioterapia, la frecuencia de lesiones neurológi--cas con secuelas mentales posteriores, es alta (29). Una te--rapia combinada de antibióticos es eficaz en los casos de me--ningitis por bacilos de la Influenza.

En los casos de Meningitis Serosa producida por Leptospira se presenta una buena reacción mediante el tratamien--to con clorhidrato de tetraciclina. Así mismo, se tiene una--buena reacción en los casos de Meningitis encefalitis por fie--bre Q (25).

Un caso de encefalitis subaguda se trató con clorhi--drato de tetraciclina obteniéndose una buena respuesta, aun--que su efecto es difícil de explicar. (25)

4.4.5.- La Neisseria Gonorrhoeae (Gonococo) produce la gonorrea; el gonococo ataca a las mucosas del aparato genitourinario y al ojo produciendo una supuración aguda que puede dar lugar a la invasión de los tejidos; ésta es seguida por una inflamación crónica. El tratamiento para la gonorrea es la tetraciclina por vía oral. (30)

4.4.6.- Las Salmonellas y Shigellas son bacterias gramnegativas patógenas para el hombre. Las Salmonellas pueden producir tres tipos de enfermedad, las mixtas son frecuentes: - a) fiebre tifoidea producida por la S. typhi. Los organismos son ingeridos con alimentos o bebidas contaminadas y alcanzan el intestino delgado. b) Septicemias debidas a S. choleraesuis, la invasión inmediata de la sangre sigue a la infección por vía oral aunque generalmente no se presenta la invasión intestinal. Estos organismos están ampliamente diseminados y tienden a causar supuraciones focales, abscesos, meningitis, osteomielitis, neumonías y endocarditis. La Shigella dysenteriae es la causante de la disenteria bacilar; ésta infección está limitada al aparato digestivo. La tetraciclina es un compuesto antimicrobiano para las Shigella que puede suprimir ataques clínicos agudos de disentería. (30)

En tifoidea, los resultados son poco concisos. Se han reportado buenos resultados por Ruíz Sández (35); en 25-casos tratados se observó un buen efecto en el 32%, incompletos en el 28% y bajos en el 40%. Watson (36), reportó malos resultados; de seis casos tratados ninguno sanó. Este autor estudió 30 casos de niños con salmonelosis aguda, tratados con clorhidrato de tetraciclina. Se les administró una dosis de 50 mg/Kg por día, por vía oral, durante 12 días; 20 niños presentaron alivio, 5 presentaron mejoría y en 5 niños no se presentó actividad del clorhidrato de tetraciclina (37).

4.4.7.- Las brucellas son bacilos gramnegativos pequeños que producen la Brucelosis. Aunque cada especie de brucella tiene un huésped de preferencia, todas pueden infectar una gran variedad de animales, incluyendo al hombre. Las vías comunes de infección en el hombre son el aparato digestivo, las mucosas y la piel. Después de la infección inicial puede establecerse un estado crónico en el cual el paciente muestra debilidad, algias, ligeras elevaciones de la temperatura, nerviosidad y otras manifestaciones no específicas. Las brucellas son susceptibles a las tetraciclinas. (31)

La recomendación que hace W.W. Spink (38) sobre el tratamiento de la brucelosis, es que el clorhidrato de tetraciclina se debe administrar por tres meses en dosis de 500 mg/-Kg, acompañado las dos primeras semanas por Dehidroestreptomicina (500 mg). Sin embargo, un tratamiento prolongado con clorhidrato de tetraciclina es peligroso por que puede producir enteritis por Estafilococos.

4.4.8.- Las Pasteurellas son bacilos gramnegativos cortos. Una especie (Yersinia enterolítica) causa Enteritis y bacteremia en el humano. Puede producir diarrea febril en el perro y el humano con diseminación de persona a persona por contacto íntimo. Puede haber ileítis, adenitis mesentérica y raramente bacteremia o endocarditis. La mayoría de las Pasteurellas son sensibles a los efectos de las sulfonamidas, estreptomycin y tetraciclinas. (30)

4.4.9.- La Bordetella pertussis produce la tosferina que es una enfermedad endémica en las zonas más densamente pobladas, aunque también se presenta en brotes epidémicos intermitentes. La fuente de infección es generalmente un paciente en el estadio catarral del principio de la enfermedad. La mayor parte de los casos se presentan en niños de 5 años o menos, -

en tanto que la generalidad de las muertes ocurren durante el primer año de vida. (32)

4.4.10.- a) Fiebre Q.

La fiebre Q es producida por rickettsias llamadas - Coxiella burnetii. Esta enfermedad se asemeja a la influenza y a la neumonía atípica primaria o hepatitis. No hay exantema con lesión local y la transmisión parece ser por vía aérea - más que a través de la piel. Se trataron tres casos de fiebre Q con fiebre alta. Al ser tratados con clorhidrato de tetraciclina se presentó una disminución de la fiebre entre las 24 y 48 hrs. Se trataron 6 casos con neumonía por virus primarios y en tres de ellos la fiebre bajo en las primeras 24 hrs. Cuando se administró por más de seis días, los pacientes sufrieron de diarrea al sexto día y un caso sufrió de enterocolitis severa al noveno día (33). Así mismo el clorhidrato de tetraciclina es activo contra las bacterias de la neumonía, aún en bronconeumonías y bronquitis.

b) Neumonías.

En 24 casos de infecciones pulmonares se encontró - (33) que el clorhidrato de tetraciclina es un antibiótico muy útil y de amplio espectro ya que no sólo es activo contra cocos, sino también contra rickettsias, virus Psetacosis y virus de la neumonía. Se demostró el efecto antibiótico del clorhidrato de tetraciclina en una neumonía severa por Psetacosis. Zimmermann I. y Ulmer W. T. (34) reportaron el estudio realizado con una paciente que presentaba neumonía severa, a la cual se le administró un gramo de clorhidrato de tetraciclina por vía oral, durante seis días y adicionalmente -

0.2 g de clorhidrato de tetraciclina por vía intravenosa, a los dos días de la fiebre disminuyó. Después de seis y once días la prueba de virus Psetacosis fue negativa. En los 14 casos tratados con bronconeumonía por bacterias, se les administró 1 g/Kg de clorhidrato de tetraciclina diario durante los tres primeros días, pero no se observó mejoría; sin embargo, al aumentar la dosis a 1.5 gramos administrado en forma combinada oral (1 g, 0.25 g cuatro veces al día) e intravenosamente (0.5g) se presentó mejoría en 13 casos. Se observó un buen efecto en el 95.84% de los 24 casos tratados. (33)

4.4.11.- Otras Infecciones.

Infecciones de las vías urinarias.

Gsell y Kesselring (25), estudiaron la aplicación del clorhidrato de tetraciclina en el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias en 26 casos: a) bajo infecciones urinarias agudas mencionaron cuatro casos de Colecistopilitis que presentaban fiebre muy alta; con un tratamiento de una dosis de 12.5 mg/Kg diarios la fiebre disminuyó entre las 24 y 48 hrs y posteriormente se presentó una disminución del malestar. En uno de los casos se encontró que al final del tratamiento había en lugar de Bacillus coli, enterococos.

b) En infecciones de las vías urinarias crónicas se encontró (25) que el clorhidrato de tetraciclina es un buen agente antibacteriano; en 22 casos tratados con una dosis de 12.5 mg/Kg. 21 pacientes presentaron mejoría entre los cuatro y diez días; en 20 casos encontraron (25) que después de la quimioterapia con el antibiótico hubo un cambio en la flora, con aparición de estafilococos en lugar de E. coli; en lugar de Estafilococos aureus hemolíticos había Enterococos bacillus proteus y en lugar de Estafilococos albus hemolíticos había una-

bacteria coli atípica. En un paciente no se presentó actividad del clorhidrato de tetraciclina; esto puede deberse a la presencia de cistitis con hemorragia y pus por hipertrofia de la próstata. Para este tipo de infecciones urinarias se recomienda un tratamiento de un gramo de clorhidrato de tetraciclina durante tres o cuatro días, el cual se repite después de un intervalo de tres días o más, de acuerdo al análisis urinario. De los 26 casos tratados, en el 96.16% de los casos se observó un buen efecto.

b) Colecistitis.

El clorhidrato de tetraciclina se puede aplicar en casos de colecistitis subaguda con comprobación de coli y de estreptococos. Se trataron 5 casos de colecistitis subaguda: 3 casos con comprobación de coli y 2 casos con comprobación de estreptococos; dos pacientes sanaron y dos mejoraron después de administrarles 500 mg de clorhidrato de tetraciclina cada 6 hrs., por vía oral, durante 4 a 7 días. Solo una paciente no sanó ya que se le cambió el tratamiento debido a un fuerte vómito al tercer día de iniciado el tratamiento con clorhidrato de tetraciclina. (25)

c) Infecciones bucales.

La Tonsilitis aguda con fiebre alta puede ser tratada con clorhidrato de tetraciclina. Así mismo, la sinusitis maxilar por Neumococos ya que reaccionan muy bien. En 10 casos tratados se observó un buen efecto en el 70%. (34)

Cuando se trata de malaria terciana con clorhidrato de tetraciclina no se presenta ningún efecto. En los ca--

sos de pertusis su efecto no es muy claro. En hepatitis epidérmica, paratititis epidérmica y epidermitis no específica, el clorhidrato de tetraciclina si presenta efecto terapéutico - (25); también es activo contra cocos en infecciones de la piel. (39)

En un trabajo realizado por Oñate y Tiscornia (22), se demostró que desde el punto de vista terapéutico, una mezcla de clorhidrato de tetraciclina con ácido ascórbico produce resultados satisfactorios en lo que se refiere a infecciones agudas, subagudas y superficiales. Así mismo, se ha visto una mejor tolerancia manifestada por una baja incidencia - de efectos colaterales.

En la Tabla II se muestran las enfermedades mencionadas anteriormente, así como los casos tratados y sus resultados.

TABLA II.

CASOS DE ENFERMEDADES TRATADOS CON
CLORHIDRATO DE TETRACICLINA

ENFERMEDAD:	CASOS:	ALIVIO ⁽¹⁾	MEJORIA ⁽²⁾	ACTIVIDAD POCO CLARA	NINGUNA ACTIVI- DAD.	DOSIS MG/KG
a.						
Infecciones de las vías Urinarias						
Agudas:						
con bacterias coli	4	4				12.5
Con estafilo- cocos	1				1	12.5
Con proteus vulgaris	1	1				12.5
Crónicas:						
Con Bacterias coli	11	9	1	1		12.5
Con estafilo- cocos	6	4	2			12.5
Con entero- cocos	3	2	1			12.5

TABLA II.

ENFERMEDAD :	CASOS :	ALIVIO (1)	MEJORIA (2)	ACTIVIDAD POCO CLARA	NINGUNA ACTIVI- DAD.	DOSIS MG/KG
b.						
Neumonías:						
Bonconeumonías:						
Por bacterias	14	12	1			1500
Neumonía						
Psitacosis	1	1				1200
Neumonías						
por virus	6	6				1500
Neumonías						
Fiebre Q	3	3				1500
c.						
Infecciones						
hepáticas						
por bacterias						
coli	5	2	2		1	500
Estreptococos						
d.						
Lepsis	2	2				1500
e.						
Erisipela	2	2	5		5	1500

TABLA II.
(CONTINUACION)

E N F E R M E D A D :	CASOS :	ALIVIO (1)	MEJORIA (2)	ACTIVIDAD POCO CLARA	NINGUNA ACTIVI- DAD.	DOSIS MG/KG
f. Salmonelosis	30	20	5		5	50
g. Brucelosis	3	1	1	1		500
h. Pertusis	2			1	1	500
i. Meningitis secrosa	1	1				1000
Meningitis leptospirosa.	5	5				1000
Meningitis encefalitis	2	2				1000
Meningitis por bacilo influen- za	1	1				500

TABLA II
(CONTINUACION)

ENFERMEDAD :	CASOS :	ALIVIO (1)	MEJORIA (2)	ACTIVIDAD POCO CLARA	NINGUNA ACTIVI- DAD.	DOSIS MG/KG
j. Infecciones de la boca	12	8	3	1		500
k. Infecciones de la piel	5	4			1	500
l. Malaria terciana.	1				1	500
Varias	6	2		4		500

Nota:

- (1) : Desaparación de la enfermedad
(2) : Disminución de la enfermedad

La mayoría de los casos presentados en la Tabla II fueron tratados con formas farmacéuticas orales: cápsulas o grageas en una dosis de 1.0 g en adultos y de 0.050 g de clorhidratos de tetraciclina en niños. En casos muy serios seleccionó un tratamiento combinado oral e intravenoso. La dosificación en la mayoría de los casos fue de 12.5 mg/Kg diario. A los adultos se les administró una dosis de un gramo por Kg y en casos muy severos de 1.5 a 2.0 g/Kg en los primeros dos - tres días. El tratamiento intravenoso fue eficaz en dosis de 0.4 a 0.5 g (25-34,38).

Konde y col. (40), estudiaron el efecto del clorhidrato de tetraciclina en diferentes enfermedades en gatos. - Trataron casos de Panleucopenia, neumonitis, enteritis, nefritis bronquitis y cistitis, los cuales mostraron recuperación dependiendo del grado de la enfermedad.

CAPITULO V. FARMACOCINETICA.

5.1.- Absorción.

Absorción es el paso de una sustancia desde el sitio donde se realiza la translocación hasta el torrente circulatorio (41). La mayoría de los fármacos son absorbidos por difusión pasiva y ésta depende del gradiente de concentración establecido en ambos lados de la membrana, en función del valor del pKa del fármaco, del pH del medio y de la solubilidad en lípidos de la forma no ionizada (42).

Pindel y Cull (43) demostraron que el clorhidrato de tetraciclina se absorbe gradualmente en todas las partes del intestino humano, presentándose mayores concentraciones en suero al ser absorbido a través del estómago; la absorción es menos efectiva en las partes inferiores del tubo gastrointestinal. En dicho estudio (43) se observó una mayor recuperación de tetraciclina en la orina en sujetos que presentaban altas concentraciones del fármaco en suero. Al analizar las heces se encontró altas concentraciones del antibiótico cuando los sujetos presentaron concentraciones bajas en suero. Además, en otros estudios (44), se demostró que la tetraciclina presenta un alto índice de absorción, mediante estudios de recuperación en la orina.

Se ha reportado que la absorción intestinal del clorhidrato de tetraciclina se lleva a cabo rápidamente, pero es incompleta (45). Así mismo, la absorción y la eliminación se pueden ser afectados por otros fármacos que contengan cationes polivalentes, usados junto con el clorhidrato de tetraciclina, debido a la formación de quelatos.

Los niveles de tetraciclina en suero se reducen significativamente cuando la dieta es rica en carbohidratos, grasas y proteínas (46). La cantidad acumulativa de tetraciclina no metabolizada y finalmente excretada en la orina es proporcional a la cantidad total de tetraciclina absorbida (46). Los complejos de tetraciclina-hierro son insolubles, por lo cual la absorción se ve disminuida. (47)

Kramer y Col. (48) determinaron la constante de la velocidad de absorción, K_a , del clorhidrato de tetraciclina - base a un estudio con 5 pacientes con aclorhidria asociada - con anemia perniciosa y 5 voluntarios sanos como control (3 - mujeres y 2 hombres): la edad promedio de los pacientes y control fue de 69 años (61 a 75 años) y de 26 años (21 a 34 años), respectivamente. El experimento se llevó a cabo en forma cruzada en dos grupos (cápsulas y solución); se les administró 250 mg de clorhidrato de tetraciclina en cápsulas y en solución con un intervalo de una semana entre cada forma de administración. Se tomaron muestras de sangre desde las 0.5 hasta las 12 hrs.; la orina fue colectada por 72 hrs. Las concentraciones en suero y orina fueron determinadas por el método espectrofluorométrico de Kohn (17)

En las tablas III y IV muestran un resumen de los resultados obtenidos por estos investigadores.

Mc Donald (49) reportó que las concentraciones máximas de tetraciclina se alcanzan a las 3 hrs.

Sukoloski y col. (50) realizaron la determinación de los niveles máximos en suero de clorhidrato de tetracicli-

TABLA III

DATOS DE CONCENTRACION PLASMATICA MAXIMA (CPM) OBTENIDOS
POR KRAMER

Grupo	Concentración plas- mática máxima (Cp. máx) mcg/ml	Tiempo en que se alcanza la Cp. Máx. (t_{max}) Hrs.
Pacientes	2.8	4
Control	3.3	3

TABLA IV

DATOS DE LA CONSTANTE DE ABSORCION

Grupos	Forma farmacéutica	K_a (hrs. ⁻¹) ([±] D.E.)
Control	Cápsulas	0.65 [±] 0.21
Pacientes	Cápsulas	0.58 [±] 0.17
	Solución	0.17 [±] 0.18

na y reportaron que éstos se alcanzan de 2 a 4 hrs. después - de una dosis única de 250 mg de clorhidrato de tetraciclina;- los niveles en suero reportados después de una dosis múltiple- fueron de 3 a 5 mcg/ml, cuando se administró inicialmente una dosis de 500 mg de clorhidrato de tetraciclina seguida por - 250 mg cada 8 hrs, por vía oral en forma de cápsulas.

5.2.- DISTRIBUCION.

Los niveles de tetraciclina alcanzados después de una dosis oral son debidos a factores tanto de distribución y absorción, como de eliminación (51). La unión a proteínas tiene un marcado efecto en las concentraciones relativas del fármaco en sangre y en otras partes del cuerpo.

Existen varios métodos adecuados para evaluar el fármaco unido a proteínas plasmáticas, como son ultrafiltración, equilibrio de diálisis, métodos radioquímicos y espectrofluorométricos (52).

En general, el porcentaje de fármaco unido a las proteínas plasmáticas aumenta al aumentar la naturaleza lipofílica de la molécula; sin embargo, existe una lipofilicidad óptima que limita la unión de la tetraciclina a los compuestos del plasma. Así mismo, en la unión influye el efecto estérico que tiene el introducir un grupo químico en la molécula de tetraciclina; por ejemplo, al introducir un grupo dimetilamino en la región planar del núcleo de la tetraciclina se presenta una disminución en la afinidad de algunos sitios de unión específicos de los constituyentes del plasma. La unión de la tetraciclina a proteínas determina las concentraciones de tetraciclina libre en plasma, que es el antibiótico que puede ejercer su acción biológica (53).

Green y col. (53) encontraron que el porcentaje de unión de la tetraciclina a proteínas plasmáticas está en un rango de 24 a 64%, en un rango de concentración de 1 a 30 mcg/ml. determinado por el método de equilibrio de diálisis y por el método de ultrafiltración.

Kinin y col. (51) reportaron que la unión de la tetraciclina a proteínas séricas es del 35.6% y Mac Donald (49) reportó un 55%. Estos valores se encuentran comprendidos en el rango reportado por Green y col. (53)

El volumen de distribución reportado por Kunin (51) fue de 108 litros, en un estudio realizado en cuatro humanos sanos de sexo masculino, a los cuales se les administró una dosis oral y una intravenosa de 500 mg de tetraciclina la dosificación fue llevada a cabo con intervalos de una semana. - Barr y col. (54) reportaron un volumen de distribución de - 100 litros.

No se sabe en que tejidos se distribuye la tetraciclina.

5.3.- METABOLISMO.

Se ha reportado que en humanos y otros animales - (gatos y perros) no hay biotransformación de la tetracilina, - con la excepción de la formación de quelatos (55).

Barr y col. (54) reportaron la fracción no metabolizada de una dosis de 250 mg de dos productos, A y B, fue de - 1.0 y 0.67% respectivamente.

No se han reportado datos de los metabolitos formados en humanos.

5.4. EXCRECION

5.4.1.- EXCRECION RENAL.

La principal vía de eliminación del clorhidrato de tetraciclina es la renal y en menor cantidad de vía fecal.

Chulsky y col. (55) administraron una dosis diaria de 250 mg de clorhidratos de tetraciclina a 3 sujetos femeninos en no más de una semana, durante un período de 7 semanas. Se tomaron muestras de orina y sangre de las 1-96 y 1.5 -5 - hrs., postadministración, respectivamente; las muestras fueron analizadas por el método fluorométrico de Kohn (17) y se determino la depuración renal, por medio de la ecuación 1.

$$\text{Depuración renal} = Cl_r = Cu \cdot F / C \quad \text{Ec. (1)}$$

Donde:

Cu: Concentración de fármaco en la orina.

F: Velocidad de flujo de la orina.

C: Concentración de fármaco en suero o plasma.

La velocidad de excreción se estimó por medio de la ecuación (2):

$$d Ae / d t \approx \Delta Ae / \Delta t = V \cdot Cu / 1000 (t_2 - t_1) \quad \text{Ec. (2)}$$

Donde:

Ae: Cantidad de clorhidrato de tetraciclina (mg) en la orina.

t: hr.

V: Volumen de orina (ml).

Cu: Concentración de clorhidrato de tetraciclina en la -

orina (mg/ml).

t_2 y t_1 : Tiempos final e inicial de la colección de orina respectivamente, (hr).

Al graficar la velocidad de excreción urinaria del fármaco inalterado (mg/hr) contra la concentración en suero - (mcg/ml), la pendiente es $K \cdot f \cdot V_d / 1000$. El producto de $K \cdot f \cdot V_d$ es la depuración renal; K y f representan la constante de la velocidad de eliminación global y la fracción de fármaco administrado excretado en la orina en forma inalterada, respectivamente.

Conociendo K y f se puede calcular V_d por medio de la ecuación (3) :

$$V_d = Cl_r / K \cdot f \quad \text{Ec. (3)}$$

Los autores (55) reportaron una depuración renal -- de 53 a 92 ml/min.

La excreción urinaria de la tetraciclina es un indicador confiable de la biodisponibilidad de éste antibiótico y puede ser directamente correlacionado con los niveles del fármaco en sangre (55).

Sukoloski y col. (50) reportaron que se encontró en la orina el 60% de una dosis de 500 mg de clorhidrato de tetraciclina administrada intravenosamente; reportaron un valor similar después de una administración oral. Así mismo, en un estudio de dosis única para determinar el tiempo de vida media biológica, encontraron valores entre 6.3 y 9.4 hrs., mien

tras que en un estudio de dosis múltiple, este fue de cerca - de 10 hrs. (50)

Meyer y col. (56) estudiaron la recuperación de la tetraciclina en la orina de 16 productos diferentes que contengan 250 mg de clorhidrato de tetraciclina; se realizó un estudio cruzado con 16 sujetos voluntarios, a los cuales se les administró una dosis única de 250 mg de clorhidrato de tetraciclina, durante un período total de 16 semanas; reportaron una recuperación promedio en la orina de 49 al 60% entre el producto que presentó la mínima y la máxima cantidad de tetraciclina excretada en 72 hrs. Así mismo, reportaron un tiempo de vida media biológica de la tetraciclina de 9 a 10 hrs.

Barr y col. (54) determinaron la cantidad de tetraciclina excretada en la orina de tres preparaciones diferentes de clorhidrato de tetraciclina; sus resultados se muestran en la Tabla V.

Tuomisto y Mannisto (57) determinaron la recuperación urinaria en 24 hrs de una dosis de 500 mg y ésta varió del 45 al 60%.

Jaffe y col. (58) indican una recuperación urinaria del 48% de una dosis de 500 mg después de 48 hrs. en sujetos con orina ácida y de un 59% de recuperación en sujetos con orina alcalina.

En base a los reportes mencionados (50,54,56,58), del 40 - 60% de una dosis de tetraciclina se elimina en forma intacta en la orina.

Kinin y col. (51) determinaron la depuración renal del clorhidrato de tetraciclina; sus resultados también se muestran en la Tabla V.

ELIMINACION DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA
EN HUMANOS

No. de sujetos	Dosis mg	Recuperación %	Depu- ración renal m1/min.	Ke Hrs ⁻¹	t _{1/2} Hrs.
5 ^a	250	43 a 59	88.1 a	0.0737	9.4
4 ^a	250	-----	88 a	-----	8.5
			104		
			Prom. 90		

a.- Datos de Barr (54)

b.- Datos de Kunin (51)

5.4.2.- EXCRECION BILIAR.

El hígado concentra cantidades importantes de tetraciclina que luego son excretadas por la bilis al intestino, - donde se presenta una reabsorción parçila. Lo anterior fue - demostrado con un experimento llevado a cabo con ratas a las - cuales se les administró 16 mg/Kg de peso de clorhidrato de - tetraciclina y se encontró que el 39% de tetraciclina acumula - da en el hígado, el 25% fue excretada por la orina y el 36% - fue encontrada en las heces. (59)

5.5.- MODELOS FARMACOCINETICOS.

Un modelo farmacocinético es una representación ma- - temática utilizada para resumir e interpretar las observacio- - nes experimentales. Además, tienen carácter predictivo.

La tetraciclina sigue un modelo farmacocinético de- - disposición de un compartimiento abierto, expresado en una - ecuación monoexponencial, para una administración intravenosa - rápida, de la siguiente manera:

$$C_{P_t} = C_P^0 e^{-k_2 t}$$

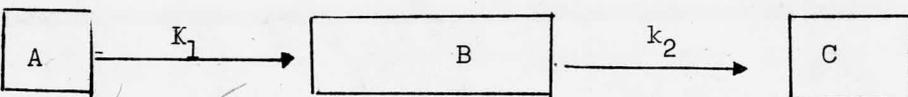
Donde:

C_{P_t} = Concentración de fármaco en plasma a tiempo t.

C_P^0 = Concentración de fármaco en plasma a t = 0.

K_2 = Constante de velocidad de eliminación.

Cuya representación esquemática es:



Donde:

A.- Es la concentración de fármaco en el sitio de absorción.

B.- Es la cantidad de fármaco en el cuerpo.

C.- Es la suma de la eliminación del fármaco por todas las rutas.

k_1 .- Es la constante de velocidad de absorción.

k_2 .- Es la constante de velocidad de eliminación.

Para una soli I.V., k_1

El análisis de este modelo indica que la velocidad de distribución es muy rápida (o no existe), en relación a la velocidad de eliminación. (60)

CAPITULO VI. BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

6.1.- Biodisponibilidad.

Los niveles sanguíneos producidos por el fármaco es tán directamente relacionados con la forma química, las carac terísticas de la forma farmacéutica y de la vía de administra ción.

La excreción urinaria de la tetraciclina inalterada es un indicador confiable de la biodisponibilidad de la tetra ciclina y puede ser correlacionada directamente con los nive les del fármaco en siero. (36)

Biodisponibilidad es un concepto que está basado en la suposición de que la medida de ciertos parámetros específi cos, generalmente concentrados de fármaco en sangre y orina, - pueden relacionarse con la eficacia clínica de un medicamen-- to en la terapia de una enfermedad específica. (42)

Biodisponibilidad indica la medida tanto de la cantidad relativa del fármaco administrado que llega a la circula ción sistémica, como de la velocidad con que dicho fármaco-- aparece en el torrente circulatorio. (60)

6.1.1.- Factores que aumentan la biodisponibilidad.

Berté (61) demostró que las sales de tetraciclina, - como el clornidrato de tetraciclina, por su mayor solubilidad,

mejoran la absorción del antibiótico.

Carlozzi y col. (62) demostraron que los niveles séricos observados, después de la administración oral de clorhidrato de tetraciclina, aumentan con el uso de D-glucosamida como adyuvante. Los datos de concentración en suero, después de la administración oral de clorhidrato de tetraciclina más clorhidrato de D-glucosamida, fueron comparados con el clorhidrato de tetraciclina en un experimento en perros sabueso. Los niveles en suero resultantes con la administración conjunta del clorhidrato de D-glucosamida fueron mayores en un 76% en una hora, y 34% a las 7 hrs., sobre los resultados obtenidos después de la administración oral de clorhidrato de tetraciclina solamente. (62)

Estudios confirmados y extendidos por Kaplan y col. (63) han demostrado que las concentraciones de tetraciclina en suero, resultantes de la administración de la sal del complejo de fosfato de sodio, fueron 20 veces más altas que las obtenidas por el clorhidrato de tetraciclina.

En un estudio llevado a cabo por Welch y col. (44) acerca de la eficacia relativa de las cápsulas de clorhidrato de tetraciclina y cápsulas de tetraciclina base más metafosfato de sodio, utilizando las que contenían tetraciclina base como control, se encontró que las cápsulas de tetraciclina base mezcladas con metafosfato de sodio produjeron una concentración marcadamente mayor en sangre que las cápsulas de tetraciclina base o las cápsulas de clorhidrato de tetraciclina. Así mismo, los investigadores indicaron que la influencia del hexametafosfato de sodio lo hace más adecuado que el complejo de fosfato para aumentar la absorción de la tetraciclina. También en esta publicación se incluyó que no hay di-

ferencias esenciales entre el uso de mezclas de tetraciclina y ácido cítrico con la tetraciclina y hexametafosfato de sodio.

Se realizaron otra serie de observaciones después de la administración de clorhidrato de tetraciclina con ácido cítrico, clorhidrato de tetraciclina con lactosa y complejo de fosfato de tetraciclina (64). Se encontró que los niveles en sangre, después de la administración del clorhidrato de tetraciclina con ácido cítrico fueron más altos que los obtenidos después de la administración de la clortetraciclina con lactosa y estos fueron más altos que los obtenidos con el complejo de fosfato de tetraciclina. Después de 3 hrs., de la administración oral de tetraciclina, se observó un buen índice de absorción, existiendo una correlación casi igual con la excreción urinaria y fecal del antibiótico. (64)

6.1.2.- Factores que disminuyen de biodisponibilidad.

En un estudio **cruzado** en humanos se determinó la influencia de un **excipiente** comúnmente usado (fosfato de calcio) en la absorción de tetraciclina base y clorhidrato de tetraciclina (65). Se observó que, después de la administración de la mezcla de fosfato dicálcico con clorhidrato de tetraciclina, las concentraciones séricas del principio activo eran significativamente bajas. Además, en muestras de orina hasta las 8 hrs., la recuperación de tetraciclina fue baja. Esto indica que la presencia de fosfato dicálcico en las cápsulas disminuye la absorción del clorhidrato de tetraciclina.

La estructura del clorhidrato de tetraciclina tiene numerosos sitios en donde puede ocurrir la quelación con ca--

tiones metálicos. La quelación es considerada el mecanismo - por el cual se ve disminuida la absorción del clorhidrato de tetraciclina en la presencia de antiácidos que contienen cationes polivalentes. Así mismo, la absorción se ve disminuída por la presencia de NaHCO_3 , el cual es un antiácido que no contiene cationes polivalentes. (66)

Neuvonen y col. (45) demostraron que los complejos de tetraciclina-metal más estables son, en orden decreciente de estabilidad: Fe^{+++} , Al^{+++} , Cu^{++} , Ni^{++} , Fe^{++} , Co^{++} , Zn^{++} , - Mn^{++} . Algunos de estos complejos son insolubles y poco absorbidos en el tubo gastrointestinal. La leche y productos derivados de la leche, antiácidos que contienen cationes polivalentes, así como varias sales de hierro ingeridas simultáneamente con el clorhidrato de tetraciclina, interfieren disminuyendo la absorción del clorhidrato de tetraciclina en un 50 a 90%. El grado de inhibición de la absorción depende de la solubilidad y estabilidad del complejo de tetraciclina - metal.

Altmann y col. (67) demostraron que los niveles de tetraciclina en suero después de la administración de algunas preparaciones comerciales de clorhidrato de tetraciclina, como las grageas, son menos efectivas que las cápsulas o las tabletas.

Mac Donald y col. (49) estudiaron la biodisponibilidad de 4 productos comerciales de tetraciclina en forma de cápsulas: A, B, C y D conteniendo 250 mg de clorhidrato de tetraciclina, por medio de los niveles en suero y por medio de la excreción urinaria en 12 voluntarios sanos de sexo masculino; llevaron a cabo tres diferentes estudios. Los estudios 1 y 2 se llevaron a cabo con dosis únicas de 250 mg y el estudio 3 con dosis múltiples: una cápsula de 250 mg cada 6 hrs.,

hasta completar 8 dosis. El producto A produjo niveles de tetraciclina significativamente más altos que los otros 3 productos. Los niveles máximos en sangre se obtuvieron entre las 2 y 3 hrs., excepto en un individuo que alcanzó el nivel máximo a las 6 hrs.

Los resultados de biodisponibilidad del estudio de Lovering y col. (68) confirman que los cambios de concentración de la tetraciclina en sangre o en orina pueden ser usados para detectar diferencias de biodisponibilidad entre diferentes formulaciones de este fármaco. Además, se encontró que la velocidad de disolución in vitro está relacionada con la biodisponibilidad, ya que las formulaciones que tuvieron cortos tiempos de disolución presentaron alta biodisponibilidad. (68)

6.2.- Bioequivalencia.

Se consideran equivalentes químicamente, aquellos productos medicamentosos que contienen exactamente las mismas cantidades de los mismos ingredientes terapéuticamente activos, en la misma forma farmacéutica y que cumplen con los requisitos oficiales ya establecidos. Estos productos químicamente equivalentes, presentan Bioequivalencia (son bioequivalentes), si al ser administrados a los mismos individuos, en el mismo regimen de dosificación resultan con biodisponibilidad comparable. (60)

Lowering y col. (68) estudiaron la absorción del clorhidrato de tetraciclina en 12 voluntarios humanos. Se administró un comprimido de 250 mg de clorhidrato de tetraciclina, de 9 diferentes marcas comerciales de comprimidos, a -

cada uno de los individuos. No se reportó la edad, peso, ni el sexo de los participantes. El estudio se realizó en ayunas, dejando un período de diez días entre dos administraciones sucesivas de acuerdo al diseño experimental presentado en la Tabla VI; no se les permitió ingerir otro fármaco ni alcohol 48 hrs antes, ni durante la prueba. La duración del estudio fue de 120 días con períodos de 48 hrs., incluyendo el producto de referencia que fue una solución de 271 mg de clorhidrato de tetraciclina en 25 ml de agua.

Se tomaron muestras de sangre y muestras de orina de 1-24 y 2-48 hrs postadministración, respetivamente. Las muestras fueron analizadas siguiendo el método del Code of Federal Regulations. Se calculó el área bajo la curva de concentración en sangre contra tiempo mediante el método de los trapecoides. De los datos obtenidos se observó que la absorción estimada en base a un modelo de un compartimiento era completa después de 5 hrs. La biodisponibilidad de 7 de los productos fue del 70 al 100% y la de los dos restantes fue del 20 al 30%.

Barr y col. (54) determinaron diferencias no significativas en las características de absorción de la tetraciclina a partir de tres preparaciones comerciales diferentes que contenían 250 mg de clorhidrato de tetraciclina. A tales productos se les llamó A, B y C. Dichos investigadores realizaron cuatro pruebas, tres de ellas de dosis únicas y una de dosis múltiples. La prueba I fue realizada en forma cruzada, con las preparaciones A, B y C, en cinco pacientes de sexo masculino de los cuales no se reportó ni edad, ni peso. La prueba II fue en cinco hombres sanos de 21-23 años de edad, quienes recibieron A y C en un diseño cruzado; este grupo fue diferente al anterior. En la prueba III se comparó a las tres preparaciones en diez individuos sanos de 21-23 años

TABLA VI
DISEÑO EXPERIMENTAL LLEVADO A CABO POR LOVERING Y COLABORADORES⁽⁶⁸⁾

PRERIODO DE PRUEBA^(a)

PERSONAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	R ₁	A	B	C	R ₃	K	H	G	R ₂	F	E	D
2	A	B	C	R ₁	G	H	K	R ₂	E	D	R ₂	F
3	B	C	R ₁	A	H	R ₁	G	K	D	E	F	R ₂
4	C	R ₁	A	B	K	G	R ₃	H	F	R ₂	D	E
5	R ₃	G	H	K	R ₂	E	D	F	R ₁	B	C	A
6	G	R ₃	K	H	D	F	R ₂	E	B	R ₁	A	C
7	H	K	G	R ₃	E	R ₂	F	D	A	C	R ₁	B
8	K	H	R ₃	G	F	D	E	R ₂	C	A	B	R ₁
9	R ₂	D	E	F	R ₁	C	B	A	R	K	H	G
10	D	R ₂	F	E	A	R ₁	C	B	K	G	R ₃	H
11	E	F	R ₂	D	B	A	R ₁	C	G	H	K	R ₃
12	F	E	D	R ₂	C	B	A	R ₁	H	R ₃	G	K

(a): A, B, C, D, E, F, G, etc., R₁, R₂, R₃, indican los productos estudiados.

(3 mujeres y 7 hombres). En todas las pruebas de dosificación única se administró una cápsula de 250 mg de clorhidrato de tetraciclina. Se colectaron muestras de sangre y de orina desde las 0.5 - 10 y 0.5 - 72 hrs., postadministración, respectivamente. En la prueba IV, diez sujetos sanos, 9 hombres y una mujer, de 21 a 23 años, recibieron dosis múltiples de A y B. Al inicio del estudio recibieron una dosis de 500-mg de clorhidrato de tetraciclina y posteriormente se administró una dosis de 250 mg cada 8 hrs. Se obtuvieron muestras sanguíneas durante 5 días, a las 4 y 8 hrs después de la ingestión de la primera dosis del día. Se encontró que el tiempo necesario para alcanzar la máxima concentración en suero (T_{max}) no varió significativamente para las tres marcas estudiadas, teniendo como valor promedio 188.7 min. La constante de velocidad de absorción, K_a , para A, B y C fue de 0.9 hrs^{-1} ; la fracción absorbida en el caso de dosis única es esencialmente la misma que en el caso de dosis múltiple. No hubo diferencia en la fracción absorbida entre las formulaciones.

Davis y col. (70) realizaron un estudio de biodisponibilidad de la tetraciclina, comparando los niveles de tetraciclina en sangre y en orina obtenidos después de la administración oral de una preparación comercial de cápsulas de tetraciclina, con los obtenidos a partir de dos preparaciones comerciales de grageas. Los datos de excreción urinaria y los niveles en suero indican la superioridad de la preparación en cápsulas sobre la forma de dosificación en grageas.

Meyer y col. (56) determinaron la biodisponibilidad de 16 diferentes productos comerciales en forma de cápsulas, que contenían 250 mg de clorhidrato de tetraciclina, en un estudio con 16 voluntarios humanos del sexo masculino; a cada sujeto se le dió una dosis única de una cápsula de 250 mg cada semana. Los productos fueron evaluados en términos de los-

perfiles de excreción urinaria en 72 hrs, después de la administración. No se presentaron diferencias significativas de la excreción de la tetraciclina entre los productos y entre los sujetos.

En un estudio realizado por De Sante y col. (71) se determinó la biodisponibilidad y la relación de la prueba de disolución con la bioequivalencia de 3 diferentes productos de clorhidrato de tetraciclina. El producto A era un comprimido que contenía 500 mg de clorhidrato de tetraciclina; el producto B fueron 2 comprimidos de 250 mg de clorhidrato de tetraciclina; el producto C fue un comprimido de 500 mg de clorhidrato de tetraciclina. Se administró una dosis única de 500 mg a 12 voluntarios sanos, ambulatorios, 6 de sexo masculino y 6 del sexo femenino, entre los 21 y 34 años de edad. Se tomaron muestras de sangre a diferentes tiempos. La biodisponibilidad se determinó por medio del área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo (ABC). Los valores de ABC y la concentración máxima del producto B representaron solo el 26% de los valores obtenidos para los productos A y C. Estas diferencias indican claramente una poca biodisponibilidad del producto B. Así mismo, estudiaron la uniformidad del contenido y la velocidad de disolución de los comprimidos. Los datos obtenidos de la prueba de disolución mostraron un problema potencial de bioequivalencia; sin embargo, no establecieron una correlación exacta entre la velocidad de disolución in vitro y los niveles sanguíneos in vivo.

Las razones de la bioinequivalencia en los productos pueden relacionarse a los efectos de los adyuvantes, a las diferentes formas cristalinas del fármaco o a los efectos de los iones metálicos (71)

En resumen, existe evidencia de que factores de formulación (49,65,67), y otros (45,61,64,66) afectan la biodis-

ponibilidad de la tetraciclina a partir de diferentes productos farmacéuticos, además, se ha documentado (54,56,68-71) - la bioinequivalencia entre diversos productos que contenían - solo clorhidrato de tetraciclina como principio activo.

CAPITULO VII. INTERES SOCIO-ECONOMICO.

7.1.- Demanda Nacional Aparente.

El clorhidrato de tetraciclina apareció en el mercado en 1956; se importaba de E.U.A., Panamá y Venezuela en forma de clorhidrato de tetraciclina y en forma dosificada estas importaciones eran controladas por la Secretaría de Industria y Comercio, a nivel particular o para importaciones de las dependencias gubernamentales. (72)

Los primeros antibióticos que se produjeron en México fueron del grupo de las tetraciclinas, habiendo comenzado Cyanamid la producción de clortetraciclina en 1963 y al año siguiente Pfizer la de oxitetraciclina. Las compañías montaron plantas de fermentación y extracción con objeto de abastecer las necesidades de sus plantas de especialidades farmacéuticas. En 1968 comenzó Fermic a producir tetraciclina y oxitetraciclina para surtir a los otros laboratorios que manejaban este grupo de fármacos y así contribuir a reducir las importaciones. (73)

El valor de la producción nacional de antibióticos pasó de cero en 1963 a aproximadamente 35 millones de pesos en 1969 y a alrededor de 300 millones de pesos en 1974, estimándose que para 1975 pasara de los 400 millones de pesos, como se puede ver en la Tabulación y gráficas de producción adjuntas, (Tabla VII) (73).

En las figuras 4A y 4B se muestran gráficas del valor de la producción nacional de tetraciclina en el período de 1969-1976.

TABLA VII

VALOR DE LA PRODUCCION NACIONAL DE TETRACICLINA EN EL PERIODO DE
1969 - 1974

A Ñ O:	TONELADAS:	V A L O R:
1969	51.7	34.3
1970	69.7	48.0
1971	64.0	47.0
1972	69.0	46.4
1973	71.9	48.4
1974	81.5	68.6

(a) Valor expresado en millones de pesos mexicanos.

FIG. 4.A. GRAFICAS DE LA PRODUCCION NACIONAL DE TETRACICLINA

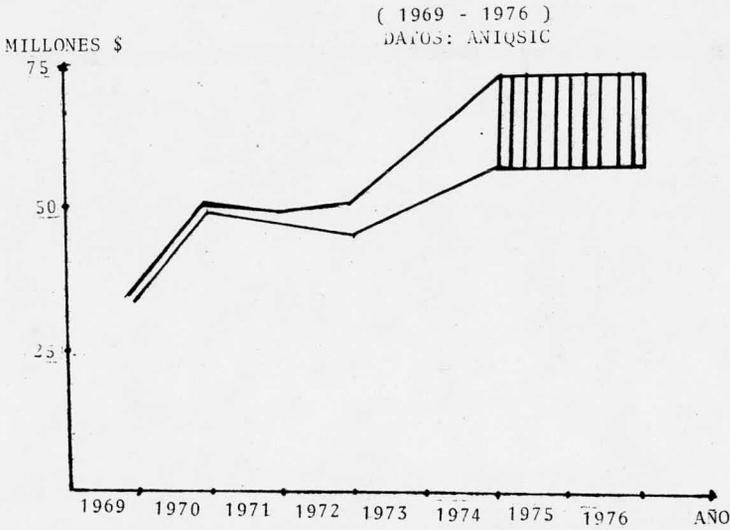
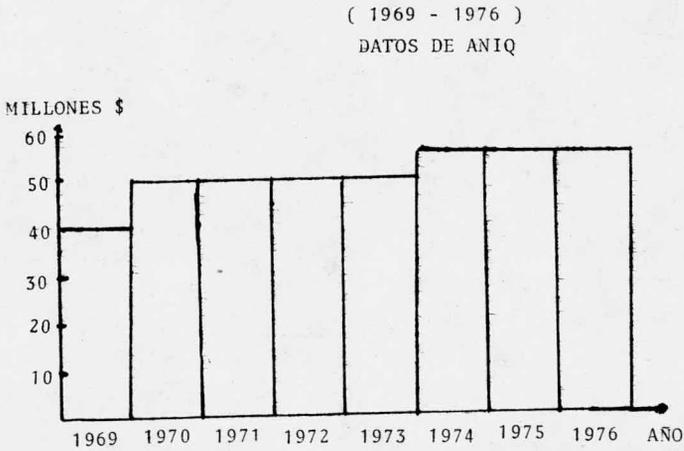


FIG. 4.B. VALOR DE LA PRODUCCION NACIONAL DE TETRACICLINA



Estos valores de producción corresponden a un total de las fábricas.

7.2.- Fracciones arancelarias.

Las fracciones arancelarias con que se importaba el clorhidrato de tetraciclina son:

523. 00 . 03 para el clorhidrato de tetraciclina - cristalino.

523. 01 . 03 para el clorhidrato de tetraciclina dosificada hasta 1961. A partir de 1963 se inició la importación de la tetraciclina como base con las siguientes - fracciones arancelarias:

523. 00 . 15 Para la tetraciclina cristalina y

523. 01 . 15 Para la tetraciclina dosificada; a partir de 1965 se cambió la fracción arancelaria y fueron las siguientes:

29 . 44 . A . 017 Para la tetraciclina cristalina y

30 . 03 . A . 011 Para la dosificada.

En 1966 se inició nuevamente la importación del - clorhidrato de tetraciclina con las siguientes fracciones - arancelarias:

29 . 44 . A . 023, hasta 1972 que es cuando se suspende la importación del clorhidrato y se mantiene la importación

ción de la tetraciclina como base hasta 1976, con las mismas fracciones de 1965 (72).

7.3.- Fabricantes y Distribuidores en el País.

Actualmente, en México sólo tres empresas obtienen el clorhidrato de tetraciclina por medio de fermentación (74):

Cyanamid, Pfizer y Fermic.

7.4.- Disponibilidad de materias primas.

Los datos de importación de materias primas para llevar a cabo la obtención del clorhidrato de tetraciclina son: (72)

País	Cantidad (Kg.,L)	Cantidad (\$) M.N.
E.U.A.	1	552
Perú	0	40
Imp. al interior	1	592
Total	1	592

7.5.- Número de casos tratados en 1975 y 1976 con el clorhidrato de tetraciclina se muestran en la Tabla VIII.

TABLA VIII
CASOS DE ENFERMEDADES TRATADOS CON EL CLORHIDRATO DE
TETRACICLINA EN MEXICO
(1979 y 1976) (75)

ENFERMEDAD:	CASOS ^(a)	
	1975	1976
Amibiasis	86,556	100,306
Amigdalitis estreptocónica	1,074	1,997
Blenorragia	18,964	17,057
Bronconeumorfias	7,656	7,656
Brucelosis	644	565
Disenteria Bacilar	4,793	4,199
Encefalitis	51	51
Entersitis y Enteritis diarréica.	404,172	457,046
Escarlatina	1,537	2,664
Diebre reumática	1,191	1,333
Infecciones estafilocóccicas	81	108
Meningitis Meningocóccica	6	11
Neumonías	4,061	14,438
Salmonelosis	11,772	11,952
Sarampión	1,530	23,722

TABLA VIII

CONTINUACION

ENFERMEDAS:	C A S O S ^(a)	
	1 9 7 5	1 9 7 6
Tosferina	3,450	4,580
Tracoma	9	27
Encefalitis (sin especificar)	- - -	46
Infec. Respiratorias agudas	- - -	147,063

(a) En los casos tratados no se especifica la edad, ni el sexo de los pacientes.

7.6.- Consumo del clorhidrato de tetraciclina en 1975.

La tetraciclina se encuentra entre los productos -
que representaron el 50% de la compra en el IMSS en 1974 -
(73)

El consumo que tuvo la tetraciclina en cápsulas en-
1974 en el IMSS fue de 1,795, 409 unidades, con un total de -
\$ 12,001,056.00 (73).

El consumo que se tuvo de la tetraciclina durante -
1975 (Enero y Agosto) en las diferentes formas farmacéuticas-
se muestran en la Tabla IX.

El número de unidades que se consumieron de tetraci-
clina en 1971 a 1974 se presentan en la Tabla X.

TABLA IX

CONSUMO DE TETRACICLINA DURANTE 1975 (ENERO A AGOSTO) EN LAS

DIFERENTES FORMAS

FARMACEUTICAS

NOMBRE	PRESENTACION FARMACEUTICA	No. UNIDADES	CONSUMO Kg.	PRECIO IMSS	PRECIO AL PUBLICO	PRECIO AL PUBLICO IMSS
TETRACICLINA	Cápsa ó Grageas 250 mg. Env. c/12	878,388	2'635.16	6.74	50.20	7.44
	Fco. Amp. 100 mg. C.D. 2 m/E.I.	226,079	22.60	2.91	5.50	1.89

TABLA X

NUMERO DE UNIDADES DE TETRACICLINA QUE SE CONSUMIERON EN 1971 A 1974

A):

Nombre:	1 9 7 1	1 9 7 1	1 9 7 3	1 9 7 4
Tetraciclina	1,018,126	1,094,019	629,159	440,531

TABLA X

CONTINUACION

B):

Nombre:	Diferencias 1971-1972	%	Diferencias 1972-1973	%	Diferencias 1973-1974	%
Tetraciclina	65,893	5.49	464,660	42.47	168,825	10.4

CAPITULO VIII. DISCUSION Y CONCLUSIONES.

El clorhidrato de tetraciclina es soluble en agua - (1 g en 10 ml de agua), en alcohol, en soluciones de bases y de carbonatos y es prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

La estabilidad de la tetraciclina se ve afectada - cuando se encuentra en soluciones de pH neutro o ligeramente alcalino; los isómeros formados en estas soluciones son las - epitetraciclinas que son las responsables de la disminución - de la efectividad terapéutica.

El clorhidrato se administra en casos de enfermedades como: meningitis, gonorrea, enteritis, enfermedades causa - das por estreptococos, neumococos, salmonellas, infecciones - de las vías urinarias, etc. El clorhidrato de tetraciclina - presenta una efectividad del 78 al 96% de los casos trata - dos, aunque es necesario recurrir a tratamientos sucesivos - con el mismo fármaco o combinados con algunos otros fármacos, para alcanzar la efectividad que se menciona.

Los efectos secundarios que causa el clorhidrato de tetraciclina con mayor frecuencia son las molestias gastrointestinales (nauseas, vómito y diarrea), así como pielonefri - tis, acidosis, glucosuria, anormalidad en la coagulación, en la dentadura (causa manchas amarillas en los dientes cuando - se administra a niños pequeños). Por lo tanto, es necesario - considerar los efectos secundarios del clorhidrato de tetraci - clina en los tratamientos clínicos.

La concentración mínima inhibitoria es de 100 a 0.39 mcg/ml y la concentración mínima terapéutica es de p.5 a 1.5 mcg/ml.

El clorhidrato de tetraciclina presenta una baja absorción; esto puede deberse al gran tamaño de la molécula, a la solubilidad del clorhidrato de tetraciclina, ya que para una dosis administrada de 250 mg de tetraciclina se necesitarían 2500 ml de agua para que se lleve a cabo la disolución de la totalidad de la dosis. Así mismo, la absorción puede verse disminuída por la presencia de cationes polivalentes que forman quelatos con la tetraciclina. La absorción se reduce cuando la dieta es rica en carbohidratos, grasas y proteínas y por la presencia de antiácidos cuando se administran al mismo tiempo. La absorción se puede aumentar por medio de la adición de adyuvantes como el hexametáfosfato de sodio y el ácido cítrico.

El clorhidrato de tetraciclina se une a proteínas en un porcentaje relativamente alto; no se sabe en qué tejidos se distribuye. Los resultados reportados por diferentes autores en cuanto a la unión a proteínas son variables, encontrándose unido del 24 al 64% en un rango de concentraciones de 1 a 30 mcg/ml. Se ha reportado que el 1.0% de una dosis de 250 mg de clorhidrato de tetraciclina fue la porción metabolizada, pero no se sabe el mecanismo seguido y el o los metabolismos formados. Se han hecho pocos estudios acerca del metabolismo del clorhidrato de tetraciclina. Cabría estudiar la excreción biliar de la tetraciclina y su posible reabsorción en el intestino. La excreción urinaria del clorhidrato de tetraciclina es un indicador confiable de la biodisponibilidad de este antibiótico y puede ser directamente correlacionada con los niveles del fármaco en sangre. El clorhidrato de tetraciclina presenta una depuración renal de 52 a 92 mg/min., una recuperación en la orina de 45 a 60%, un 39% de ex-

creción en las heces y un tiempo de vida media en el rango de 6.3. a 10 hrs.

En otros países se han realizado varios estudios para determinar la biodisponibilidad del clorhidrato de tetraciclina, encontrándose valores de 70 a 100%. La bioequivalencia del clorhidrato de tetraciclina está en relación a la velocidad de disolución del fármaco, así como de la forma farmacéutica, de los efectos de los adyuvantes y de los efectos de los iones metálicos.

Debido a las investigaciones realizadas acerca de la obtención del clorhidrato de tetraciclina, en 1973 se inició la elaboración en México y se suspendió su importación ya que el consumo en los últimos 8 años era alto. Por ejemplo, en 1974 en el IMSS se consumieron 1,795,409 unidades, con un total de \$ 12,001,056.00 pesos en M.N., representando el 50% de la compra del IMSS en un año. Actualmente en el mercado nacional se encuentran más de 100 productos que contienen clorhidrato de tetraciclina. Debido a su amplio espectro antimicrobiano el clorhidrato de tetraciclina se puede administrar para diferentes enfermedades, lo cual podría explicar el consumo tan elevado de este antibiótico. En general, en 1976 se trataron más casos de enfermedades con el clorhidrato de tetraciclina que en 1975, como se puede ver en la Tabla VIII.

En este trabajo se mencionan métodos adecuados para la valoración del clorhidrato de tetraciclina presente tanto en materiales biológicos como en materia prima.

De los métodos mencionados anteriormente los que tienen mayor aplicación son los espectrofotométricos, en el caso de los métodos químicos para materia prima o producto

terminado, por ser específicos y muy sensibles; en el caso de los métodos de análisis en materiales biológicos con el de - cromatografía de líquidos a alta presión se pueden determinar pequeñas cantidades de clorhidrato de tetraciclina; sin embargo, el costo y poca accesibilidad del equipo limitan su aplicación; de esta manera, se considera que para nuestro medio, - los métodos fluorométrico y el microbiológico serían los acccionados. El método a realizar depende de los medios con que se cuenten y de las necesidades que se tengan.

Se tiene la necesidad de llevar a cabo estudios de biodisponibilidad con los productos que existen en el mercado nacional para conocer los productos que son bioequivalentes y los de baja biodisponibilidad.

CAPITULO IX. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Carpenter, Pl L., (1969), Microbiología, 2a. Edición, - (México, D. F., Ed. Interamericana).
- 2.- Secretaría de Salubridad y Asistencia. Libro de Reglamentación para Antibióticos.
- 3.- Secretaría del Patrimonio y Fomento Industrial. Subdirección de la Industria y Química.
- 4.- XIX United States Pharmacopeia (1975)
- 5.- Kelly, R. G., (1960), Metabolism o tetraciclina in the rat and the dog., J. Pharmacol. Exp. Ther., 130: 144-9.
- 6.- Mac Cormick, J. R., (1957), J. Amer. Chem. Soc., 79: - 284-8.
- 7.- Hiscox, J. D., (1951), The Ultraviolet Determination of Aureomycin and Terramycin., J. Amer. Pharm. Ass., 40 (5): 237-40.
- 8.- John, S.G. and John, W.: Encyclopedya of Antibiotics, 339.
- 9.- Indacochea, N.E., (1956), Contribución al Estudio Químico Análítico de la Terramicina. Acta Cient. Venezolana,- 7,64.
- 10.- Monasterio, F. and Means, J. A., (1951), Terramycin Chemical Methods of Assay and Identification., J. Am. Pharm Ass., 40: 241.
- 11.- Sakaguchi, T., (1955), Colorimetric Determination of Aureomycin with boric acid., Pharm. Bull., 3:170.

- 12.- Sakaguchi, T., (1955). Colorimetric Determination of Aureomycin with Thorium., Pharm. Bull., 3: 166.
- 13.- Verges, G., (1960), Identificación y Valoración del Clorhidrato de Tetraciclina, Acad. Farm. (Madr.) 26:325-337.
- 14.- Chiccarelli, F., (1959), The Spectrophotometric Assay - for Chlortetracycline HCl and Tetracycline HCl in Pharmaceuticals., J. Amer. Pharm. Ass.: Sci. Ed. 48 (5): 263-268.
- 15.- Grove y Randall, (1959), The Spectrophotometric Assay - for Chlortetracycline HCl and Tetracycline HCl in Pharmaceuticals., J. Amer. Pharm. Ass.: Sci. Ed. 48 (5) : 269-272.
- 16.- Chiccarelli, S. F., (1956), The Fluorometric Assay for - Chortetracycline HCl and The Determination of Tetracycline HCl in Chortetracycline HCL. J. Amer. Pharm. Ass. - 45 (6): 418-420.
- 17.- Kohn, K.W. (1961), Determination of Tetracyclines by Extraction of Fluorescent Complexes. Anal. Chem. 33 (7):-862-866.
- 18.- Nillson-Ehle., (1976), Quantitation of Antibiotics Using High-Pressure Liquid Chromatography: Tetracycline., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 9 (5): 754-760.
- 19.- Sirtori, C. (1965), Tetracycline, 2(4/12): 588.
- 20.- Hanse, C. H., (1968), Proc. Soc. Expl. Biol. Med., 128:-143.



- 21.- Pines, A., (1964), Controlled Comparison of Lymecycline With Tetracycline Hydrochloride in Exacerbations of Chronic Bronchitis., Brit. Med. J., 5423:1495-8.
- 22.- Oñate T. J. and Tiscornia, O. M. (1961), Tetracycline - Hydrochloride with Ascorbic Acid., Clinical and Pharmacological Study. Sem. Med. (B. Air.), 118:207-209.
- 23.- Tetracycline and Liver in Pregnancy., LANCET 1: 357-358. 1966.
- 24.- Rashleigh. P. L. and Rite. E. J. (1967)., Tetracycline-- Levels in Skin Surface film after oral administration of Tetracycline to normal adults and to Patients with acne-Vulgaris., Invest. Dermatol., 49 (6): 611-5.
- 25.- Gsell and Kesselring. (1955), Klinische Erfahrungen mit-Achromycin., Schweiz. Med. Wschr., 85 (30): 721-25.
- 26.- Cotterill, J. A. (1971), Sebum-excretion rate and skin-Surface lipid composition in Parkinson's disease before-and during therapy with leudopa., LANCET, 1 (7 12) 1271 2.
- 27.- Donati, G. Willanti, P., (1967), Tetracycline: hematic - and urinary concentrations in Humans., Bull. Soc. Ital.- Biol. Sper., 43 (23) : 1744-5.
- 28.- Greif. S., (1965), Levels of Tetracycline-L-methylene-- lysine in bile, in serum, in the liver, and in the Gall-bladder wall., Antimicrob. Agents. Chemother., 5:250-255

- 29.- Lundberg. C. and Malmborg. A. S., (1974), Concentration of Penicillin and Tetracycline in maxillary Sinus Secretion after a single dose., Scand. J. Infect Dis. 6 (1): 79-89.
- 30.- Chan, M. A., (1978), A view of multiple drug resistance in *Nisseria gonorrhoeae*, J. Antimicrob. Chemother. 4 (1): 39-45.
- 31.- Frank, S.B., (1977), Treatment of Acne with Topical Antibiotics., Postgrad. Med., 61 (6): 92-8.
- 32.- Eneroth, C. M. (1976), The Antibacterial effect of Antibiotics in Treatment of Maxillary Sinusitis., Acta. Otolaryngol., 81 (5-6): 475-83.
- 33.- Domenichini, E., (1969), Guamecycline and the bronchopulmonary System. Measurement of antibiotic levels in bronchial secretion., Farmaco (Prat), 24 (10) : 663-70.
- 34.- Zimmermand, I. and Ulmer. W. T. (1977), Tetracycline levels in the Sputum in Chronic obstructive bronchitis., - Much. Med. Wochenschr., 119) (24): 845-8.
- 35.- Ruíz, S. F. y Ruíz, S. A., (1955), Antibiotic and Med., - í (30).
- 36.- Watson, K. C., (1955), LANCET 1, 646.
- 37.- Benavides, L. and Kumate, J. (1960), Valoración del - Clorhidrato de Tetraciclina en el Tratamiento de la Fiebre Tifoidea., Bol. Med. Infantil (Méx.), 17:705-722.

- 38.- Spinl, W. W. Antibiotics Annual, 1954/1955 in Druck.
- 39.- Frank, S. B., (1977)., Treatment of Acen with Topical Antibiotics., Postgrad. Med., 61 (6): 92-8.
- 40.- Konde, W. N., (1955), Use of Tetracycline Hydrochloride-
in Feline Practice., J. Amer. Vet. Ass., 126 (939): -
470-471.
- 41.- Wagner, J. G., (1971), Biopharmaceutics and Relevant -
Pharmacokinetics (Illinois, E.U.A., Durg Intelligence Pu
blications, Pag. 11).
- 42.- Hidalgo, Ma. del C., (1977), Aspectos Bioquímicos de In-
terés Farmacológico, (Compañía Editorial Continental, -
S. A. México, Pág. 29).
- 43.- Pindel, M.H., (1959), J. Pharm. Pharmac., 125:287-294.
- 44.- Welch, H. and Wright, W. W., (1957), A comparison of -
blood concentrations following oral administration of -
Tetracycline hydrochloride, Tetracycline base and Tetra-
cycline base commined with metaphosphate., Antibiotic. -
Med., 4 (5): 293-6.
- 45.- Neuvonen, P. J., (1976), Interactions with the Absorp-
tions of Tetracyclines., Drugs, 11 (1): 45-54.
- 46.- Peter, G. W., (1977), Influence of food and diet on gas-
trointestinal drug absorption: A Review., J. Pharmacoki-
netics and Biopharmaceutics., 5 (4) : 291-334.

- 47.- Perrin, J. H., (1970), The effect of the Anion on the -
Anion on the Absorption of Tetracycline from the rat Sto
mach., J. Pharm. Pharmacol., 22: 758-62.
- 48.- Kramer, P.A., (1978), Tetracycline: Absorption in elder-
ly Patients with Achlorhydria., Cil. Pharmacol. Ther., -
23 (4): 467-472.
- 49.- Mac Donald. H. and Kelly, R. G., (1973), Pharmacokinetic
Studies on Minocycline in man., Cli. Pharmacol Ther., 14
(5): 852-61.
- 50.- Sukoloski, T. D. (1975), Tetracycline, J. Am. Pharm. -
Ass.: N.S., 15 (12): 709-712.
- 51.- Kinin, C.M., (1959-1960), Comparative Serum Binding, Dis
tribution and Excretion of Tetracycline and a New Analo-
gue, Methacycline., Antibiot. Ann., 7: 386-7.
- 52.- Bugske, D.A., (1960), J. Pharmacol., 130:150
- 53.- Green, R. G., (1976), Estimation of the degree of bin- -
ding of the tetracycline in human plasma. J. Pharm. -
Pharmacol. 28 (6): 514-15.
- 54.- Barr, W. and Gerbracht, L. M. (1972), Assessment of the-
biologic availability of Tetracycline products in man., -
Cli. Pharmacol. Ther., 13 (1) : 97-107.
- 55.- Eisner, H. J., (1963), The Metabolic fate of Chlortetra-
cycline nad some comparisons with other Tetracyclines. -
J. Pharmacol. Exp. Ther., 142: 122-131.

- 56.- Meyer, M.C. (1974), The Bioavailability of sixteen Tetracycline Products., J. Pharmacokinet. Biopharma. 2 (4) : 287-297.
- 57.- Tuomisto and Mannisto., (1973), Eur. J. Clin. Pharmacol. 6:64.
- 58.- Jaffe, J.M., (1973), J. Pharmacokin. Biopharma., 1:267.
- 59.- Lanman, R. C. (1973), Hepatic Uptake and biliary excretion of Tetracycline in the rat., Am. J. Phy 255 (5): - 1240-1245.
- 60.- García, C. R., (1977), Farmacocinética en: Aspectos Prácticos de la Biofarmacia, García, C. R. Garzón, S. A. y Martínez, M. J., (México, D. F., Farmetrix).
- 61.- Berté, F. and Van Doni, G., (1962), On the Intestinal Absorption and Organotropism of some Tetracyclines., Chemotherapy (Basel): 5: 219-30.
- 62.- Carlrossi, W., (1962), Biophysical Study of the Mode of Action of the Tetracycline Antibiotics., Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 99 (1): 208-210.
- 63.- Kaplan, M. A. and Dickison, H. L., (1957), A New, Rapidly Absorbed, Complex Salt of Tetracycline, Antibiotic. Med. and Clin. Therapy., 4 (2): 99-103.
- 64.- Bunn, P. A., (1958), A Comparison of blood Concentrations following the oral administration of Tetracycline hydrochloride, Tetracycline phosphate complex, and various Tetracycline mixtures., Antibiotics. Med. and Clin. Ther. 5 (6): 379-423.

- 65.- Sweeney. W.M., (1956), Asorption of Tetracycline in Human beings as affected by certain excipients., *Antibiot. Med. and Clin. Ther.* 4 (10): 643-656.
- 66.- Barr, W. H., (1971), Decrease of Tetracycline absorption in man by sodium bicarbonate., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12: 779-84.
- 67.- Altmann, A.E, (1968), Serum levels of Tetracycline after different administration forms., *Clin. Chim. Acta* 20: 185-8.
- 68.- Lovering, E.G., (1975), The bioavailability and Disolution behavior of nine brands of Tetracycline Tablets Canadian. *Jour. Pharm. Sci.*, 10 (2): 36-39.
- 69.- García, C. R., (1977), Bioequivalencia. Análisis e Interpretación de Resultados en: Aspectos Prácticos de la Biofarmacia., García, C.R., Garzón S. A. y Martínez M. J., (México, D. F., Farmetrix).
- 70.- Davis, C.M. and Vandorsa, J. V., (1973) Tetracycline Inequivalencia: The importance of 96-hours testing., *Am. J. Med. Sci.*; 265:69.
- 71.- De Sante, K. A., Di Sante, A.R. (1975), *Jour. Am. Med. Ass.*, 232:1349.
- 72.- Secretaría de Industria y Comercio. Dirección de Estadística.

- 73.- Castillo de Sánchez, Ma. L., Trabajo Presentado en la -
reunión internacional de la división para el desarrollo-
industrial de las Naciones Unidas (UNIDO) del 7 al 29 de
noviembre de 1975 en la ciudad de Budapest, Hungría.
- 74.- Secretaría del Patrimonio y Fomento Industrial. Subdi--
rección de la Industria Química.
- 75 - Secretaría de Salubridad y Asistencia. Dirección de Esta
dística.



Impresiones Lupita

MEDICINA No. 25
FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD
CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.
TEL. 548-49-79