



4/7
20j

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**Estudio comparativo de los niveles
plasmáticos de cloranfenicol en sujetos
sanos voluntarios de formulaciones
del mercado nacional**

T E S I S

Que para Obtener el Título de:

Químico Farmacéutico Biólogo

PRESENTAN

**JOSE ELISEO RUEDA VILLEGAS
JUAN DANIEL VALENZUELA**

**Director de Tesis : M. en C. Edilberto Pérez Montoya
Asesor : M. en C. Vicente Alonso Pérez**

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ABREVIATURAS

Cloranfenicol	(CF)
Peso molecular.....	P.M.
miligramo.....	mg
mililitro.....	ml
nanómetro.....	nm
Acido ribonucléico mensajero.....	(RNAm)
Acido ribonucléico.....	(RNA)
microgramo.....	mcg
molar.....	M
peso.....	p
volumen.....	v
gramo.....	g
normal.....	N
revoluciones por minuto.....	rpm
Quemisetina.....	(FI)
Chloromycetin.....	(PD)
Levoclor.....	(KM)
grados centígrados.....	°C
José E. Rueda Villegas.....	J.R.V.
Juan Daniel Valenzuela.....	J.D.V.
Salvador Chaparro Ortiz.....	S.C.O.
Fernando F. Hernández Clemente.....	F.H.C.
José R. Villegas Sánchez.....	J.V.S.

kilogramo.....	kg
coeficiente de variación.....	(c.v.)
Programa de eliminación sucesiva de exponenciales.....	ESE
Area bajo la curva.....	ABC
constante de absorción.....	ka
constante de eliminación.....	ke
tiempo de vida media.....	t 1/2
tiempo máximo.....	tmax
concentración máxima.....	Cmax
microgramo.....	ug
desviación estándar.....	D.E.
disolución.....	D
minutos.....	min
horas.....	hrs.
Biodisponibilidad de JRV con el producto PD.....	1BJPD
Biodisponibilidad de JVD con el producto PD.....	2BDPD
Biodisponibilidad de SCO con el producto PD.....	3BSPD
Biodisponibilidad de FHC con el producto PD.....	4BFPD
Biodisponibilidad de JVS con el producto PD.....	5BCPD
Biodisponibilidad de JRV con el producto KM.....	1BJKM
Biodisponibilidad de JDV con el producto KM.....	2BDKM
Biodisponibilidad de SCO con el producto KM.....	3BSKM
Biodisponibilidad de FHC con el producto KM.....	4BFKM
Biodisponibilidad de JVS con el producto KM.....	5BCKM
Tiempo de vida media de absorción.....	t 1/2ab
tiempo de vida media de eliminación.....	t 1/2el

tiempo de vida media de disolución..... t 1/2dis
constante de disolución..... kdis

I N D I C E

INTRODUCCION	1
OBJETIVO	9
PARTE EXPERIMENTAL.....	10
RESULTADOS	18
DISCUSION Y CONCLUSIONES	49
BIBLIOGRAFIA	52

INTRODUCCION.

Se ha demostrado que medicamentos farmacéuticamente equivalentes, pueden producir respuestas terapéuticas completamente diferentes, es decir, la equivalencia química, cuantitativa y cualitativa de formas farmacéuticas similares no garantiza la misma eficacia terapéutica (1). La respuesta terapéutica viene dada por una serie de factores, como son los de entrada, que incluye el proceso de fabricación y características fisicoquímicas del fármaco, así como los factores dispocionales, farmacológicos y clínicos, que interrelacionados con los factores biofarmacéuticos van a determinar la velocidad con que el medicamento alcanza la circulación general, o sea su biodisponibilidad, ya que cuantitativamente la respuesta terapéutica esta relacionada con los niveles plasmáticos que alcanza el fármaco al ser administrado (2).

Estudios de la última década muestran en forma evidente que las variables en la formulación pueden afectar grandemente la biodisponibilidad y así, la eficacia clínica de muchos agentes terapéuticos importantes. Han sido desarrollados numerosos métodos "in vivo" e "in vitro" para demostrar esos efectos (3).

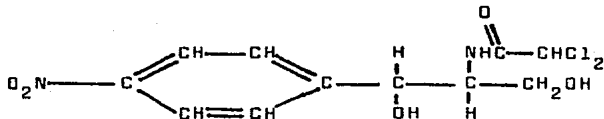
Las preparaciones de fármacos que son escasamente solu--

bles en agua, como el CLORANFENICOL (CF), pueden presentar diferencias considerables en sus velocidades de disolución y como consecuencia, marcadas diferencias en la absorción (4). Sin embargo, se ha observado que CF es rápidamente absorbido, inactivado y excretado (5). En el hombre, cerca de noventa por ciento del fármaco administrado oralmente es recuperado en orina en 24 horas, principalmente en forma de metabolitos inactivos que conservan intacto el grupo nitrobenzeno y menos del diez por ciento como CF inalterado (6).

El tamaño de partícula es también determinante en la absorción del CF. El tamaño de partícula grande disminuye la absorción intestinal cuando se administra en conejos, encontrando una concentración menor y retardada, aunque la cantidad total de fármaco absorbido fue casi la misma que en casos donde se administró menor tamaño de partícula (7).

1. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

El CF (D(-)treo-2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenil-1-3-propanodiol), posee un grupo aromático nitrobenzeno, es un antibiótico nitrado; posee además una cadena lateral alifática derivada del propanodiol que posee a la vez un grupo dicloroacetamido, debiéndose las propiedades antimicrobianas a dicha cadena lateral (8,9).



P.M. = 323.14

El CF es un polvo cristalino, de color blanco-amarillento con sabor intensamente amargo. Es soluble en 2.5 mg/ml de agua y cerca de 400 mg/ml en alcohol. La solución acuosa tiene un pH cercano a 5.5, siendo muy estable. Se conserva indefinidamente a temperatura ambiente si se protege de la luz (9). Pre presenta un máximo de absorción en la región ultravioleta a 278 nm.

2. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS Y APLICACIONES TERAPEUTICAS.

El CF es un antibiótico activo contra un amplio rango de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Es estrictamente -- bacterioestático contra la mayoría de las especies bacterianas, incluyendo Brucela, Escherichia, Estreptococo, Estafilococo y Salmonela.

El CF es el fármaco más eficaz para el tratamiento de las fiebres tifoideas agudas y de otras infecciones graves producidas por diversas salmonelas. Además de utilizarse contra bac-

terias Gram-positivas y Gram-negativas, se utiliza en tratamientos contra Rickettsias y virus del grupo Peltacosis, en varias infecciones sistemáticas causadas por estafilococos resistentes a la penicilina y en varias infecciones óticas y oftálmicas.

Sin embargo, debido a sus graves reacciones secundarias, como diacrasias sanguíneas e incluso anemia aplásica con pancitopenia, el CF debe reservarse para aquellas infecciones no sensibles a fármacos menos peligrosos. No se recomienda su uso en niños durante las dos primeras semanas de vida, ya que puede causar el Síndrome Gris de los Niños que puede ser mortal (9,10,11).

3. MECANISMO DE ACCION.

El CF actúa principalmente como inhibidor de la síntesis protéica uniéndose a los ribosomas.

La actividad antibiótica del estereoisómero D (-)-treo está relacionada con la electronegatividad relativa del grupo nitró en la posición "para" del anillo aromático y los sustituyentes de los carbonos asimétricos del núcleo del propandiol que dan cambios en la electronegatividad, obteniendo cambios en la actividad inhibitoria sobre el desarrollo bacteriano (12).

El CF entra en competición con el RNAm impidiendo su unión con el ribosoma de la bacteria, lo que provoca una mala lectura del código que transcribe dicho RNA e impide la síntesis de los polipéptidos a partir de los aminoácidos, lo que sucede a nivel de la porción 50s del ribosoma, lo cual constituye el principal mecanismo de acción (8).

La formación de cepas resistentes por el uso inadecuado -- del CF, es del tipo de la penicilina y se lleva a cabo por medio del factor R (partículas de material genético extracromosómico), las bacterias sintetizan una enzima, la cloranfenicol---transferasa, que lo inactiva por acetilación. No provoca resistencia cruzada con otros medicamentos (13).

4. CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS.

El CF se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal, sobre todo en el yeyuno; aparece en la sangre -- dentro de los primeros 30 minutos después de la ingestión de -- una cápsula. El máximo de absorción se ha observado de 2 a 4 -- horas y se alcanzan niveles terapéuticos de 5 a 6 mcg/ml des---pués de una dosis de 500 mg. El tiempo de vida media es aproximadamente de 3 horas en el adulto (14, 15).

Cerca del sesenta por ciento del CF en sangre se une a pro-

teína. Estudios de distribución en órganos han demostrado el grado decreciente de concentración que se encuentra en riñón, hígado, pulmón, corazón, bazo, músculo y cerebro. Se difunde libremente en las efusiones de suero y en la circulación fetal. La penetración en todas las partes del ojo también ha sido demostrada. Quizá lo más importante de todo es la concentración alcanzada en el fluido cerebroespinal, que es tan alta, que -- ningún otro antibiótico lo logra, Las secreciones glandulares también contienen antibiótico; esta presente en saliva ocasionando un sabor amargo y dando pauta a cambios en la flora oral.

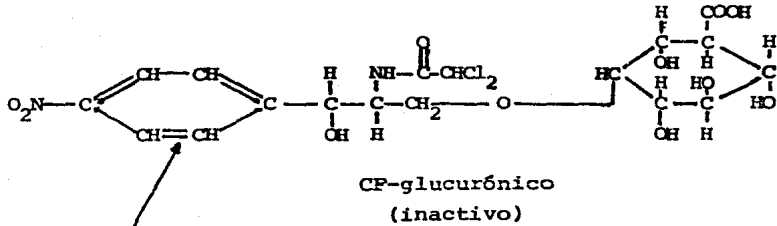
La excreción es principalmente renal y puede ser detectado en orine por métodos químicos, aunque sólo una pequeña cantidad como antibiótico inalterado. El CF es excretado por el glomérulo, pero sus derivados inactivos son también eliminados por secreción tubular activa. La excreción disminuye linealmente con la función renal.

Los infantes muy jóvenes son deficientes en su habilidad de formar glucurónidos y su capacidad de excreción glomerular y tubular es baja. El rango de desaparición del CF en sangre es consecuentemente más prolongado y en recién nacidos la dosis y frecuencia de administración debe ser reducida para evitar la acumulación de cantidades tóxicas del fármaco.

Cerca del tres por ciento de la dosis administrada es excretada por la bilis, pero sólo cerca del uno por ciento aparece en heces y la mayor parte en forma inactiva (9).

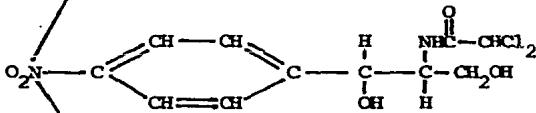
5. METABOLISMO.

Antes de su eliminación, la mayor parte de CF es inactiva do por conjugación con ácido glucurónico, debido a la enzima - glucuroniltransferasa, o por reducción a arilaminas inactivas. El principal sitio de este proceso es el hígado (16,17,18,19,- 20,21).



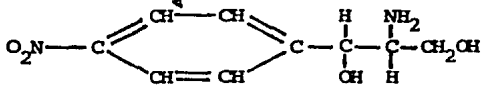
CONJUGACION

Ac. Glucurónico
(Glucuroniltransferasa)



DESACILACION

-CHCl₂-COOH



D(-) treo-1- (p-nitrofenil) -2-
amino-1, 3-propanodiol.
(inactivo)

OBJETIVO

El uso de los antibióticos ha sido restringido, debido a los efectos nocivos secundarios y al incremento de cepas resistentes ocasionados por éstos. Sin embargo, el CF aún con sus reacciones nocivas por el uso indiscriminado se utiliza en la actualidad en México en gran medida contra muchas infecciones y en muy variadas presentaciones farmacéuticas, por lo que el presente trabajo pretende establecer parámetros farmacocinéticos de dos productos del mercado nacional de la misma presentación (cápsulas de 250 mg), mediante la determinación de niveles plasmáticos del fármaco en cinco voluntarios sanos, realizando un estudio comparativo de éstos, y correlacionando estudios "in vivo" e "in vitro", de acuerdo a la realización de estudios de disolución de dichos productos.

PARTE EXPERIMENTAL

MATERIAL Y METODOS.

a). Instrumentos.

Centrífuga clínica.

Balanza analítica Metler H54AR.

Agitador Vortex Thermolyne Mix.

Espectrofotómetro Varian 643.

Aparato de disolución USP-NF (25) Hason Research Corp.

72 RL 115.

Potenciómetro Corning 19.

Material de vidrio Pyrex.

b). Reactivos. (Todos fueron de grado reactivo).

Solución de Hidróxido de Bario 0.3 M.

Solución de Sulfato de Zinc aprox. 5 % P/v

Solución de Acido clorhídrico al 70 %.

Solución de Cloruro Estañoso 0.8 % en HCl al 70 %.

Solución de Nitrito de Sodio al 5 %.

Reactivo de Sulfamato al 0.75 %; 0.75 g de Sulfamato de Amonio y 27.6 g de Fosfato monobásico de Sodio Monohidra
tado.

Solución de Diclorhidrato de N-1 (Naftiletildiamina) -

0.2 %. Alcohol Etilico grado reactivo.

Solución de Acido Clorhídrico 0.1N

Solución estándar de CF 100 mg/100 ml.

A). ESTANDARIZACION DEL METODO.

Fue utilizado el método reportado por Bessman y Stevens (22). Que consiste en la reducción del grupo nitroaromático del CF con cloruro estañoso; formación de la sal de diazonio utilizando nitrito de sodio; eliminación del exceso de ácido nitroso con sulfamato de amonio y finalmente una copulación con diclorhidrato de N-1(Naftiletildiamina), formando un compuesto colorido que presenta un máximo de absorción a 550 nm.

METODO DE DETERMINACION DE CF EN PLASMA.

En un tubo de centrifuga se colocaron 5 ml de agua 2 ml de la muestra de plasma, 2 ml de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ y se agitó 30 segundos. Se adicionaron 2 ml de ZnSO_4 , dejando reposar por 5 minutos antes de centrifugar a ± 2000 rpm durante 10 minutos. Del líquido sobrenadante se tomaron 2 ml y se colocaron en un tubo con tapón de roaca; se añadió 0.5 ml de SnCl_2 y se sometió a un baño de agua hirviendo durante 20 minutos exactamente. Después de ese tiempo se enfrió con agua hasta temperatura ambiente. Posteriormente se agregó 0.5 ml de NaNO_2

y al cabo de 2 minutos, 2 ml de reactivo de sulfamato, mezclando bien por agitación. Luego de esperar 3 minutos se adicionó 0.5 ml de reactivo copulante y se llevó a un volumen final de 6 ml con agua. Después de mezclar vigorosamente se mantienen en reposo durante 20 minutos exactamente y se determina la absorbancia contra un blanco de reactivos a 550 nm.

CURVA ESTANDAR DE CF EN PLASMA.

La curva estándar se preparó por dilución de la solución-estándar de CF, tomando 25 ml y llevados a 100 ml. Se preparó una serie de 5 diluciones de esta solución de trabajo, tomando 5, 10, 15, 20 y 25 ml que fueron transferidos a matraces volumétricos de 25 ml, aforando con plasma. Estas diluciones corresponden a 50, 100, 150, 200 y 250 mcg/ml respectivamente, dando una concentración final de 3, 6, 9, 12 y 15 mcg/ml respectivamente.

Para determinar el porcentaje de recuperación se utilizaron las mismas concentraciones, en agua como solvente.

CONTROL QUIMICO DE LAS CAPSULAS.

Se emplearon cápsulas de CF levógiro de 250 mg. Se estudiaron 3 productos de laboratorios diferentes, 150 cápsulas --

por cada producto de un mismo lote: Quemicetina, Lote 2113 - - (FI); Cloromicetin, Lote 210735 (PD); Levoclor, Lote 2883 (KM).

Previo al estudio de disolución, cada lote se analizó, para determinar si el producto cumplía con los parámetros de calidad básicos que nos permite determinar la equivalencia quimica de estos medicamentos.

PESO PROMEDIO.

Se pesaron 20 cápsulas intactas individualmente y se determinó el peso promedio. Los pesos individuales deben estar dentro del límite de 90-110 % del peso promedio, pero si no todas las cápsulas caen dentro de los límites mencionados, entonces pesar cada una de las 20 cápsulas de la siguiente forma: - pesar una cápsula llena, abrirla, quitar el contenido y pesar la cápsula vacía. Determinar la diferencia de los pesos que - corresponden al contenido neto de las 20 cápsulas.

ENSAYO DEL PRINCIPIO ACTIVO Y VARIACION DEL CONTENIDO.

Ensayo del principio activo: vaciar el contenido de 10 -- cápsulas, mezclar y pesar el equivalente a 100 mg de CF. - - Transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 50 ml de alcohol etílico, agitar por 30 minutos, llevar a volumen y fil

trar. Tomar una alícuota de 2 ml y llevar a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar con agua destilada (concentración final 0.02 mg/ml).

Verificación de contenido: Pesar el polvo contenido en una cápsula y transferir a un matraz volumétrico de 250 ml. Agregar 100 ml de alcohol etílico, agitar por 30 minutos aforar y filtrar. Tomar una alícuota de 2 ml y llevar a un matraz volumétrico de 100 ml y llevar a volumen con agua destilada.

Se preparó una solución tipo utilizando CF patrón de referencia a una concentración conocida de 0.02 mg/ml, la cual se trató de igual forma que la preparación por valorar.

Las soluciones se leen a 278 nm usando agua destilada como blanco.

CINETICA DE DISOLUCION.

Se utilizó el aparato disolutor USP-NF y el procedimiento consistió en colocar una cápsula en cada uno de los vasos, los cuales contienen el fluido de inmersión, que en este caso es HCl 0.1N. Las condiciones de operación fueron: $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ y 100 rpm. Se tomaron alícuotas de 1 ml de cada uno de los vasos en los siguientes tiempos: 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120 y 135 minu-

tos, colocando cada muestra en los tubos correspondientes para cada tiempo. A cada tubo se agregan 10 ml de HCl 0.1N y se --leen directamente en el espectrofotómetro a 278 nm usando HCl-0.1N como blanco.

Para la curva patrón se pesó exactamente 100 mg de CF estándar y se transfirieron cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 ml, llevándose a volumen con HCl 0.1N. A partir de esta solución se hicieron diluciones adecuadas para obtener concentraciones de 50, 25, 10, 5 y 2 mcg/ml. Se determinó la absorbancia de las soluciones directamente en el espectrofotómetro a 278 nm, usando HCl 0.1N como blanco (23) .

NIVELES PLASMATICOS.

El estudio farmacocinético de los productos farmacéuticos, se realizó mediante la determinación de los niveles plasmáticos del CF en cinco sujetos sanos voluntarios.

PROCEDIMIENTO.

Antes de la administración se tomó una muestra de sangre de 10 ml para realizar la curva estándar.

En el estudio participaron cinco sujetos sanos voluntarios: José E. Rueda Villegas (J.R.V.), Juan Daniel Valenzuela (J.D.V.), Salvador Chaparro Ortiz (S.C.O.), Fernando F. - - - - Hernández Clemente (F.H.C.) y José R. Villegas Sánchez (J.V.S.) de 24 a 26 años de edad (media 25 años) y 58 a 84 kg de peso - (media 71 kg).

Se les administró en un intervalo de 2 semanas una sola dosis oral de una cápsula (250 mg de CF) de distinta marca, -- después de permanecer 12 horas en ayunas; 4 horas después de -- iniciar el estudio se les proporcionó una comida estándar. A -- cada sujeto se le extrajo 8 ml de sangre de la vena cubital a -- los siguientes intervalos de tiempo: 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, - 1.50, 2.00, 2.50, 4.00, 6.50, 9.75 y 12.50 horas. Las mues---

tras se colocaron en tubos con heparina y se centrifugaron a -
± 3000 rpm; el sobrenadante se transfirió a otro tubo y se - -
guardó en refrigeración para su posterior análisis por medio -
del método descrito en: (METODO DE DETERMINACION DE CF EN - -
PLASMA).

RESULTADOS.

METODO DE CUANTIFICACION.

Para llevar a cabo estudios biofarmacéuticos es imprescindible contar con un método de análisis confiable y reproducible que permita cuantificar adecuadamente la concentración del medicamento en soluciones y fluidos biológicos. Por esto el presente estudio se inició con la estandarización del método de Beesman y Stevens (22), adecuándolo a nuestras condiciones de trabajo.

Para determinar la concentración de CF en las diferentes muestras se realizó una curva estándar, graficando concentración contra absorbencia, aplicando regresión lineal para obtener una mejor recta para los puntos. Las concentraciones desconocidas se obtienen interpolando las absorbencias resultantes en dicha curva.

En las tablas 1 y 2, y en las gráficas 1, 2 y 3 se muestran los datos obtenidos para las curvas de calibración para CF en agua, en plasma y de su recuperación a partir de plasma.

La respuesta fue lineal en un rango de concentraciones de 3 a 15 mcg/ml. La eficacia de recuperación del método fue

de 98.4 % (\pm 4.5), para las mismas concentraciones.

En la tabla 3 y gráfica 4 se muestra la ecuación obtenida para la curva estándar del estudio de la cinética de disolución.

PRUEBAS DE CONTROL QUIMICO

Los resultados de variación de peso, contenido y variación de contenido de CF de los tres productos en estudio, se muestran en la tabla 4. El contenido de CF en el producto FI fue de 256.5 mg/cap, que representan el 102.5 % en relación a 250 mg.cap. La variación de contenido fue de 262.4 (\pm 4.8) -- que representan el 104.9 % (\pm 1.9). Para el producto PD fue de 252.4 mg/cap, que representan el 100.9 %. La variación de contenido fue de 250.2 (\pm 6.7) que representan el 100 % (\pm 2.6). Para el producto KM fue de 271.1 mg/cap. que representan el -- 108.4 %. La variación de contenido fue de 274.6 (\pm 1.4) que -- representan el 109.8 % (\pm 0.5)

ESTUDIOS DE DISOLUCION DE LAS CAPSULAS.

Para obtener el valor de la constante de disolución se -- gráfico el porcentaje no disuelto contra tiempo, aplicándose a los puntos regresión lineal obteniendo una recta, cuyo valor -- de la pendiente proporciona la constante del proceso.

En las tablas 5, 6 y 7 se muestran los resultados obtenidos en los experimentos individuales y el promedio de los tres experimentos con su desviación estándar. A su vez se transformaron a porcentaje no disuelto y se analizó su variación con respecto al tiempo para obtener los parámetros cinéticos.

En las gráficas 5, 6 y 7 se presenta el curso temporal de proceso de liberación del CF de la cápsula. En las gráficas 8, 9 y 10 se muestran las cinéticas de los experimentos en donde se observa claramente que las disoluciones siguen una cinética de primer orden.

De acuerdo a los resultados observados y comparando las gráficas del perfil de disolución se eligió el producto de más baja disolución (KM) y el de más alta disolución (PD), para llevar a cabo la evaluación "in vivo".

ESTUDIOS DE LOS NIVELES PLASMATICOS.

Las tablas 8 y 9 muestran los datos experimentales de los niveles de CF en plasma de los productos seleccionados después de la administración oral de una cápsula de CF (250 mg) en cinco sujetos sanos y el curso temporal de los niveles plasmáticos en cada sujeto se muestran en las gráficas 11, 12, 13, 14 y 15.

El análisis cinético de los datos se realizó utilizando el programa de eliminación sucesiva de exponenciales (ESE) (24, 25).

Para establecer la biodisponibilidad relativa (26) de las formulaciones se utilizó la relación del área bajo la curva -- (ABC) obtenida por la regla trapezoidal y por la integración -- de la ecuación que describe los niveles plasmáticos para cada producto, mediante el programa desarrollado para una calculadora TI-59 (24, 25).

La tabla 10 muestra las ecuaciones que se obtuvieron para el modelo de un compartimento al aplicar el método ESE a los datos de niveles plasmáticos de cada sujeto, después de la administración oral de una cápsula de CF (250 mg).

La tabla 11 muestra los resultados finales de los parámetros farmacocinéticos (k_a , k_e , $t_{1/2}$, t_{max} , C_{max} y ABC), para el modelo de un compartimento abierto extravascular para cada uno de los experimentos.

La tabla 12 muestra el promedio y la D.E. de cada uno de los parámetros farmacocinéticos para cada producto.

Datos para la curva de calibración, estándar y porcentaje de recuperación de CF.

ug/ml de CF	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 4	Exp. 5	Exp. 6	Prom.	
A. En agua								
3	0.16	0.16	0.16	0.15	0.16	0.15	0.16	
6	0.30	0.31	0.30	0.31	0.31	0.31	0.31	
9	0.46	0.46	0.47	0.48	0.47	0.47	0.47	
12	0.64	0.64	0.65	0.66	0.67	0.66	0.65	
15	0.79	0.80	0.81	0.82	0.79	0.81	0.80	
B. En plasma								
3	0.15	0.16	0.17	0.17	0.16	0.16	0.16	
6	0.25	0.32	0.32	0.31	0.32	0.32	0.30	
9	0.46	0.47	0.48	0.46	0.46	0.47	0.47	
12	0.62	0.61	0.60	0.60	0.61	0.61	0.61	
15	0.75	0.79	0.75	0.76	0.74	0.76	0.76	
En plasma	ug/ml recuperados de CF		Porcentaje de recuperación (%)				Promedio	
3	3.1		104.5					
6	6.0		99.8					
9	9.0		100.0				98.4	
12	11.3		93.2				DE = 4.5	
15	14.3		94.5				C.V. = 4.57	

T A B L A 1

Ecuaciones de regresión para la curva de calibración, estándar y porcentaje de recuperación de CF.

	n	r^2	Ecuación de regresión	
En agua	5	0.99	$y = -0.009 + 0.053 x$	(Gr. 1)
En plasma	5	0.99	$y = 0.017 + 0.049 x$	(Gr. 2)
Porcentaje de recuperación	5	0.99	$y = 0.520 + 0.909 x$	(Gr. 3)

T A B L A 2

Detos de la curva estándar para los estudios de disolución.

Experimento	Concentración ug/ml					n	r^2	Ecuación de regresión
	2	5	10	25	50			
D 1	0.07	0.17	0.34	0.84	1.69	5	0.99	$y = -0.001 + 0.034 X$
D 2	0.07	0.17	0.34	0.85	1.69	5	0.99	$y = 0.003 + 0.033 X$
D 3	0.07	0.17	0.34	0.85	1.69	5	0.99	$y = 0.002 + 0.033 X$
D 4	0.07	0.17	0.34	0.84	1.69	5	0.99	$y = 0.004 + 0.033 X$
D 5	0.07	0.17	0.34	0.84	1.69	5	0.99	$y = 0.003 + 0.033 X$
Prom.	0.07	0.17	0.34	0.84	1.69	5	1.00	$y = 0.002 + 0.033 X$

T A B L A 3

- 42 -

Resultados de las determinaciones de control de calidad de los productos comerciales
con 250 mg de CF.

	P R O D U C T O S		
	FI	PD	KM
Variación de peso (n = 20) (mg) (± D.E)	425.3	420.8	392.1
	10.7	10.4	8.9
Contenido químico (n = 5) (mg/cap.) (± D.E.)	256.4	252.4	271.1
	3.9	1.8	3.1
Porcentaje de CF	102.5	100.9	104.9
Variación de contenido químico (n = 5) (mg/cap.) (± D.E.)	262.4	250.2	274.6
	4.8	6.7	1.4
Porcentaje de CF	108.4	100.0	109.8

T A B L A 4

- 25 -

Cinética de la disolución de cápsulas de CF, producto FI.

Experimento	Cantidad disuelta (mg/l) al tiempo t (min)								
	5	10	15	30	45	60	90	120	135
D 1	43.7	124.9	193.5	233.0	245.0	247.9	255.6	257.7	267.0
D 2	40.0	134.2	191.1	235.9	243.1	250.3	254.3	255.1	269.4
D 3	41.6	136.6	190.5	237.0	247.1	249.0	253.7	256.7	265.2
Prom. (± D.E.)	41.7 1.8	131.9 6.1	191.1 1.5	235.3 2.0	245.0 2.0	249.0 1.2	254.5 0.9	256.1 1.3	267.2 2.1

Exp.	Porcentaje no disuelto									Ecuación	t 1/2 (min)	n	t ²
	5	10	15	30	45	60	90	120	135				
D 1	83	52	26	11	7	6	3	2	-	$y = 82.6 e^{-2.64t}$	0.262 hrs.	9	0.903
D 2	85	49	27	10	7	5	3	3	-	$y = 83.2 e^{-2.7t}$	0.256 hrs.	9	0.90
D 3	84	48	27	10	6	5	3	2	-	$y = 82.6 e^{-2.68t}$	0.258 hrs.	9	0.90
Prom. (± D.E.)	84 0.7	50 2.3	27 0.6	10 0.8	7 0.7	5 0.4	3 0.4	2 0.5	-	$y = 83.03 e^{-2.68t}$	0.25 hrs.	9	0.90

Cinética de la disolución de cápsulas de CF, producto PD.

Experimento	Cantidad disuelta (mg/ l) al tiempo t (min)								
	5	10	15	30	45	60	90	120	135
D 1	216.3	227.4	233.0	234.9	235.9	236.2	245.0	246.6	254.8
D 2	211.8	230.1	233.8	235.7	235.9	237.0	245.5	247.1	255.6
D 3	218.4	226.4	231.7	233.8	234.9	235.9	243.9	246.3	254.3
Prom.	215.5	227.9	232.8	234.8	235.5	236.3	244.8	246.6	254.9
(± D.E.)	3.3	1.9	1.0	0.9	0.5	0.5	0.8	0.4	0.6

Exp.	Porcentaje no disuelto									Ecuación	t 1/2 (hrs)	n	s ²
	5	10	15	30	45	60	90	120	135				
D 1	14	9	7	6	6	6	2	1	-	$y = 100.9 e^{-9.19t}$	0.075	3	0.96
D 2	15	8	7	6	6	6	5	2	1	$y = 99.6 e^{-9.16t}$	0.076	3	0.95
D 3	13	10	7	7	6	6	3	2	-	$y = 101.0 e^{-9.1t}$	0.076	3	0.97
Prom.	14	9	7	6	6	6	2	1	-	$y = 100.9 e^{-9.15t}$	0.076	3	0.96
(± D.E.)	1.3	0.7	0.4	0.4	0.2	0.1	0.3	0.1	-				

T A B L A 6

Cinética de la disolución de cápsulas de CF, producto KM

Experimento	Cantidad disuelta (mg/l) al tiempo t (min)								
	5	10	15	30	45	60	90	120	135
D 1	21.1	36.8	119.9	217.1	251.6	256.9	265.2	268.3	276.6
D 2	17.9	37.3	121.8	212.0	254.0	260.1	267.3	269.9	276.3
D 3	22.7	37.8	123.6	215.2	250.3	254.3	268.6	271.0	274.4
Prom.	20.5	37.3	121.7	214.7	251.9	257.1	267.0	269.7	275.7
(± D.E.)	2.4	0.5	1.8	2.5	1.8	2.9	1.7	1.3	1.1

Exp.	Porcentaje no disuelto									Ecuación	t 1/2 (min)	n	r ²
	5	10	15	30	45	60	90	120	135				
D 1	92	87	56	21	8	6	3	2	-	$y = 108.5 e^{-2.97t}$	0.233 hre.	9	0.978
D 2	93	86	56	23	8	5	3	2	-	$y = 108 e^{-2.9t}$	0.239 hre.	9	0.979
D 3	92	86	55	22	9	7	2	1	0	$y = 107.5 e^{-2.41t}$	0.253 hre.	9	0.977
Prom.	93	86	56	22	8	6	3	2	0	$y = 108.3 e^{-2.94t}$	0.23 hre.	9	0.98
(± D.E.)	0.8	0.1	0.7	0.9	0.6	1.0	0.6	0.3	-				

T A B L A 7

Niveles plasmáticos de CF después de la administración de una cápsula conteniendo 250 mg de CF a 5 sujetos sanos, producto PD.

Número de muestra	Tiempo (hrs.)	18JPD Concentración (ug/ml)	28DPO Concentración (ug/ml)	38SPD Concentración (ug/ml)	48FPD Concentración (ug/ml)	58CPD Concentración (ug/ml)
1	0.25	1.01	0.94	0.77	0.87	0.80
2	0.50	1.26	1.10	0.97	1.09	1.01
3	0.75	1.52	1.30	1.45	1.22	1.04
4	1.00	1.60	1.50	1.50	1.31	1.09
5	1.50	1.86	1.62	1.92	1.54	1.30
6	2.00	1.43	1.31	1.75	1.09	1.51
7	2.50	1.09	1.10	1.50	1.01	1.30
8	4.00	0.92	0.99	1.40	0.97	1.19
9	6.50	0.57	0.65	0.85	0.65	0.93
10	9.75	0.45	0.43	0.69	0.50	0.42
11	12.50	0.33	0.31	0.40	0.35	0.30

T A B L A 8

123

Niveles plasmáticos de CF después de la administración de una cápsula conteniendo
250 mg de CF a 5 sujetos sanos, producto KM

Número de muestra	Tiempo (hrs.)	18JHM Concentración (ug/ml)	28DHM Concentración (ug/ml)	38SKM Concentración (ug/ml)	48FKM Concentración (ug/ml)	56CKM Concentración (ug/ml)
1	0.25	0.88	1.01	1.14	1.09	0.75
2	0.50	0.93	1.06	1.20	1.16	0.92
3	0.75	1.08	1.09	1.28	1.21	1.04
4	1.00	1.22	1.19	1.35	1.27	1.23
5	1.50	1.43	1.53	1.82	1.51	1.23
6	2.00	1.52	1.31	1.72	1.13	1.56
7	2.50	1.20	1.31	1.62	1.10	1.14
8	4.00	0.93	1.09	1.53	0.99	1.02
9	6.50	0.60	0.69	1.00	0.60	0.69
10	9.75	0.46	0.54	0.70	0.48	0.45
11	12.50	0.32	0.40	0.56	0.35	0.30

Ecuaciones que describen el curso temporal de los niveles plasmáticos del CF después de la administración de una cápsula conteniendo 250 mg de CF a 5 sujetos sanos, productos PD y KM.

Experimento	E c u a c i ó n	r ²
18JPD	$C_p = -2.16 e^{-2.41t} + 2.21 e^{-0.22t}$	0.98
28DPD	$C_p = -2.32 e^{-3.01t} + 1.87 e^{-0.16t}$	0.92
38SPD	$C_p = -2.30 e^{-1.49t} + 2.38 e^{-0.15t}$	0.96
48FPD	$C_p = -1.46 e^{-2.65t} + 1.61 e^{-0.14t}$	0.91
58CPD	$C_p = -1.25 e^{-1.10t} + 1.76 e^{-0.10t}$	0.95
18JKM	$C_p = -2.20 e^{-1.75t} + 2.08 e^{-0.19t}$	0.95
28DKM	$C_p = -1.02 e^{-0.81t} + 1.89 e^{-0.15t}$	0.97
38SKM	$C_p = -1.23 e^{-0.64t} + 2.23 e^{-0.12t}$	0.97
48FKM	$C_p = -0.84 e^{-1.34t} + 1.74 e^{-0.16t}$	0.98
58CKM	$C_p = -1.47 e^{-1.10t} + 1.93 e^{-0.16t}$	0.96

T A B L A 10

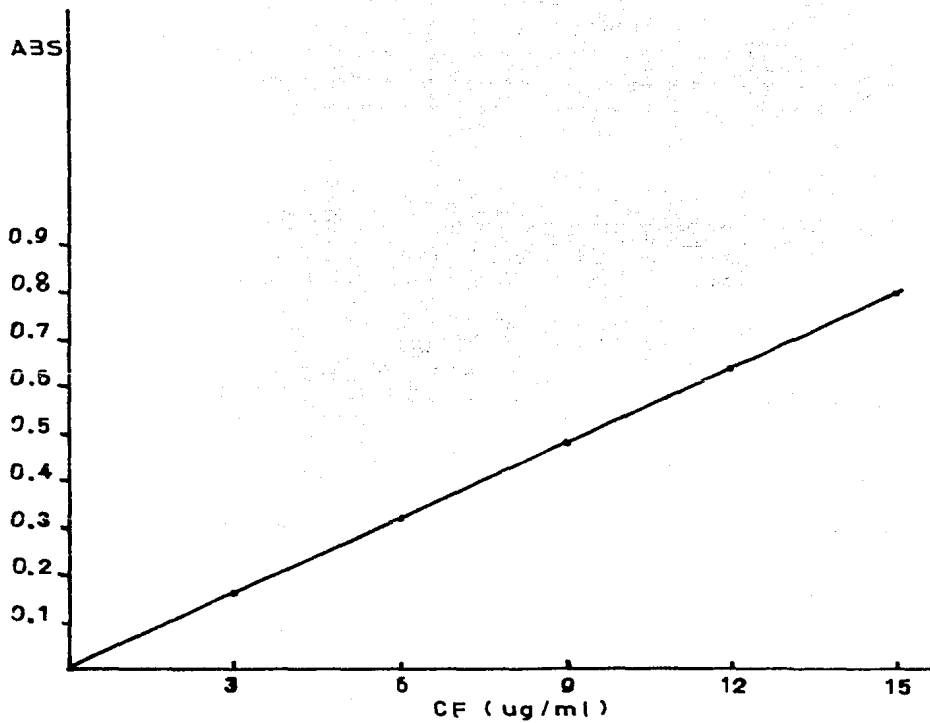
Parámetros farmacocinéticos del CF después de la administración de una cápsula
conteniendo 250 mg de CF a 5 sujetos sanos, productos PD y KM.

Experimento	k_a (h^{-1})	$t_{1/2ab}$ (h)	k_e (h^{-1})	$t_{1/2el}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} ($\mu g\ ml^{-1}$)	ABC ($\mu g\ ml^{-1}\ h$)
1BJPD	2.41	0.28	0.22	3.15	1.10	1.59	9.38
2BDPD	3.01	0.23	0.16	4.33	1.02	1.47	10.58
3BSPD	1.49	0.46	0.15	4.62	1.70	1.65	13.90
4BFPD	2.65	0.26	0.14	4.95	1.17	1.30	10.90
5BCPD	1.10	0.63	0.10	6.93	2.42	1.30	16.70
1BJKM	1.75	0.39	0.19	3.64	1.41	1.40	9.45
2BDKM	0.81	0.65	0.15	4.62	2.55	1.15	11.24
3BSKM	0.64	1.08	0.12	5.77	1.38	1.77	17.82
4BFKM	1.34	0.51	0.16	4.33	1.80	1.23	10.18
5BCKM	1.10	0.63	0.16	4.33	2.05	1.23	10.72

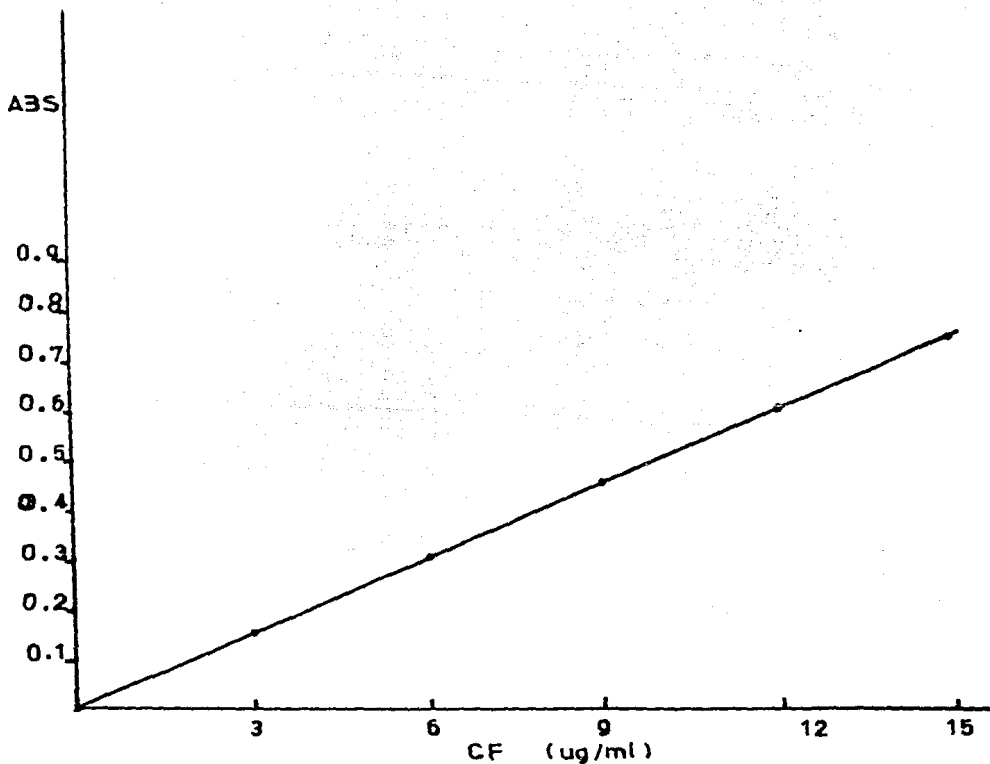
- 32 -

Parámetros farmacocinéticos promedio del CF después de la administración de una cápsula conteniendo 250 mg de CF a 5 sujetos sanos, productos PD y KM.

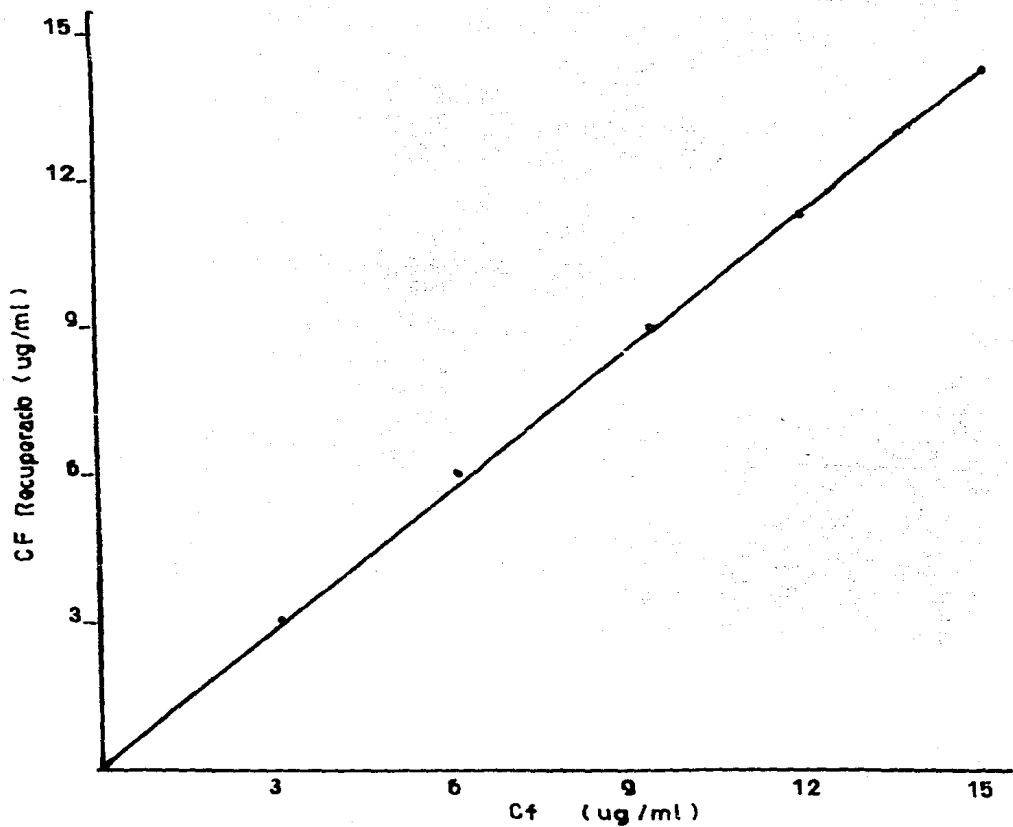
Producto	k_a (h^{-1})	$t_{1/2eb}$ (h)	k_e (h^{-1})	$t_{1/2el}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} ($\mu g\ ml^{-1}$)	ABC ($\mu g\ ml^{-1}\ h$)
PD							
Promedio	2.13	0.37	0.15	4.79	1.48	1.46	12.29
n = 5							
(\pm D.E.)	0.80	0.17	0.04	1.37	0.59	0.16	2.97
KM							
Promedio	1.13	0.69	0.15	4.54	1.84	1.35	11.88
n = 5							
(\pm D.E.)	0.44	0.27	0.02	0.78	0.48	0.25	3.38



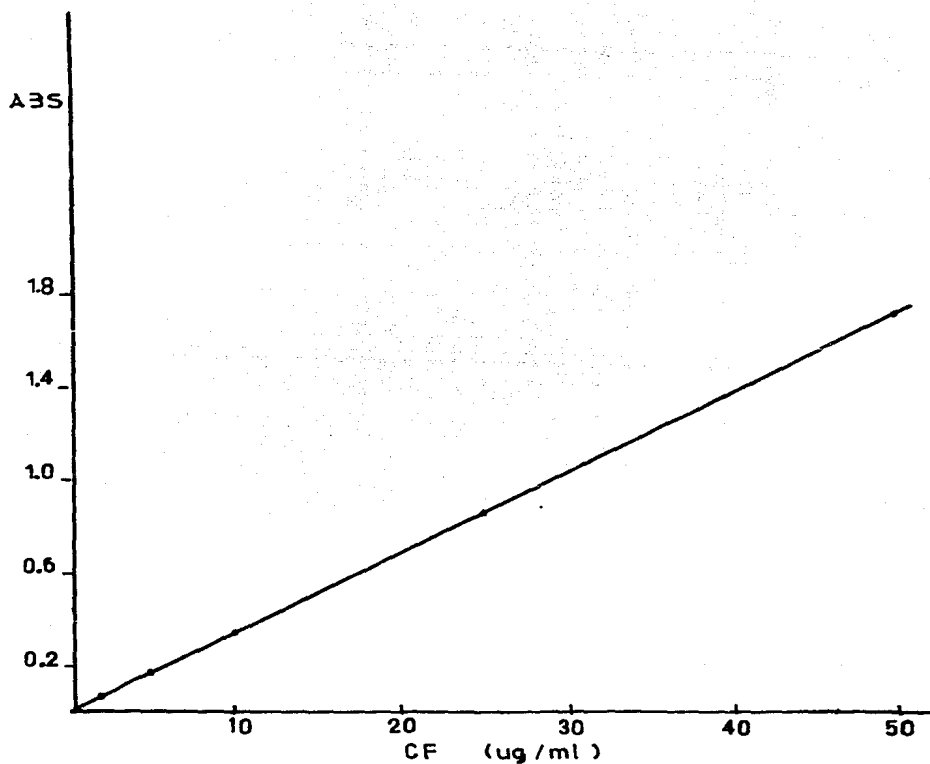
Gráfica 1. Curva de calibración de CF en agua.



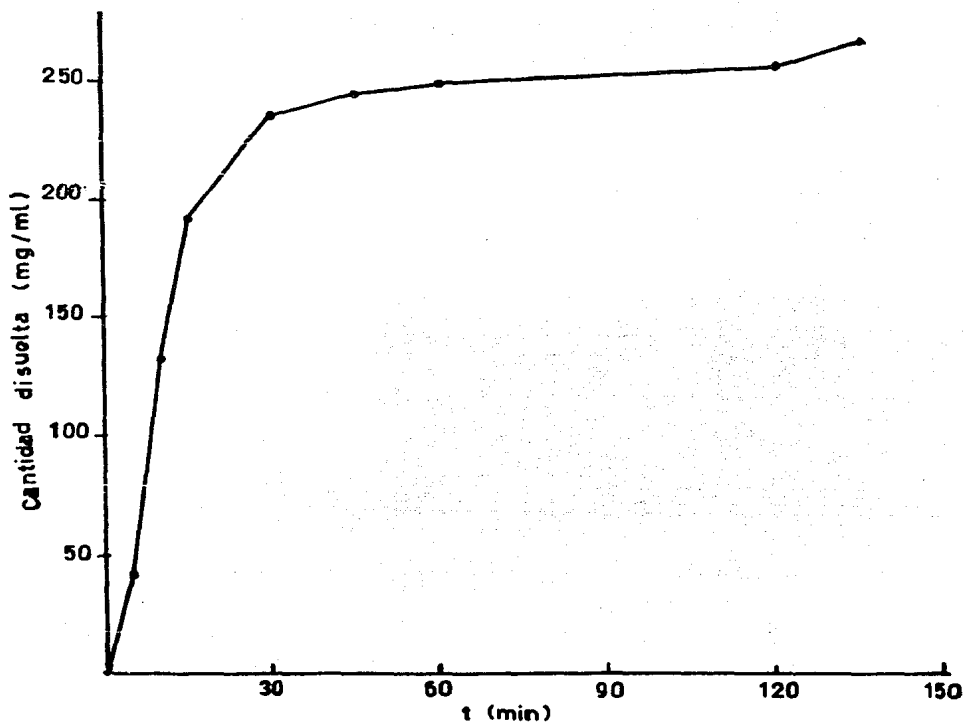
Gráfica 2. Curva de calibración para la determinación de CF en plasma.



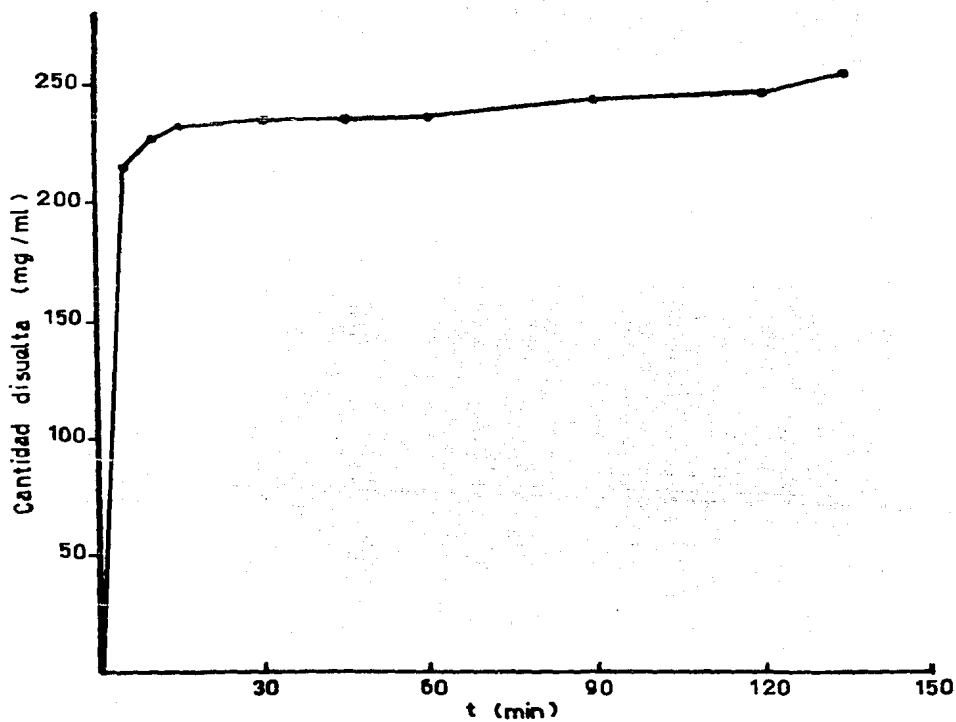
Grafica 3. Curva de calibración para la recuperación de CF a partir de plasma.



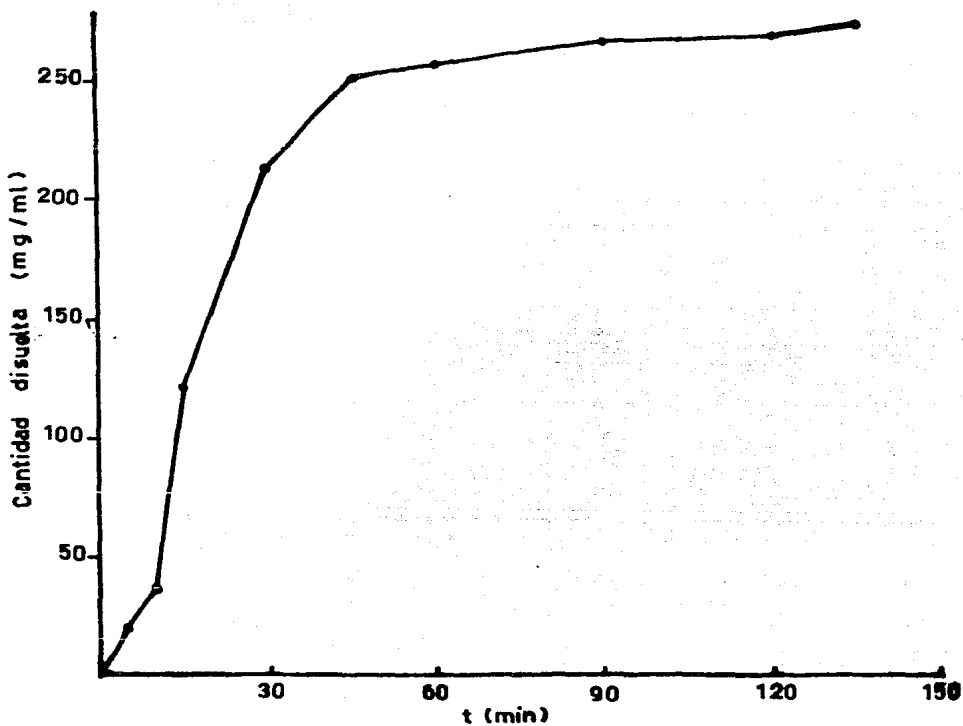
Grafica 4. Curva de calibración para la cinética de la disolución de capsulas de CF. Promedio de 5 determinaciones en HCl 0.1 N, a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ y 100 rpm.



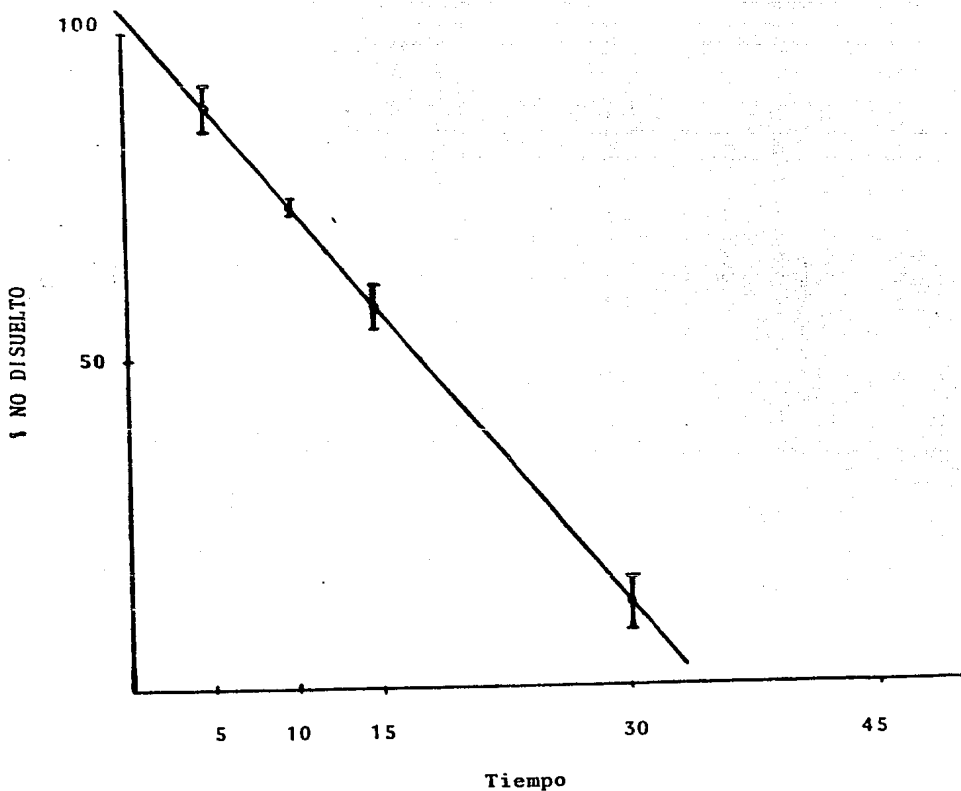
Gráfica 5. Cinética de la disolución de cápsulas de CF, producto FI. Promedio de 3 determinaciones en HCl 0.1 N a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ y 100 rpm.



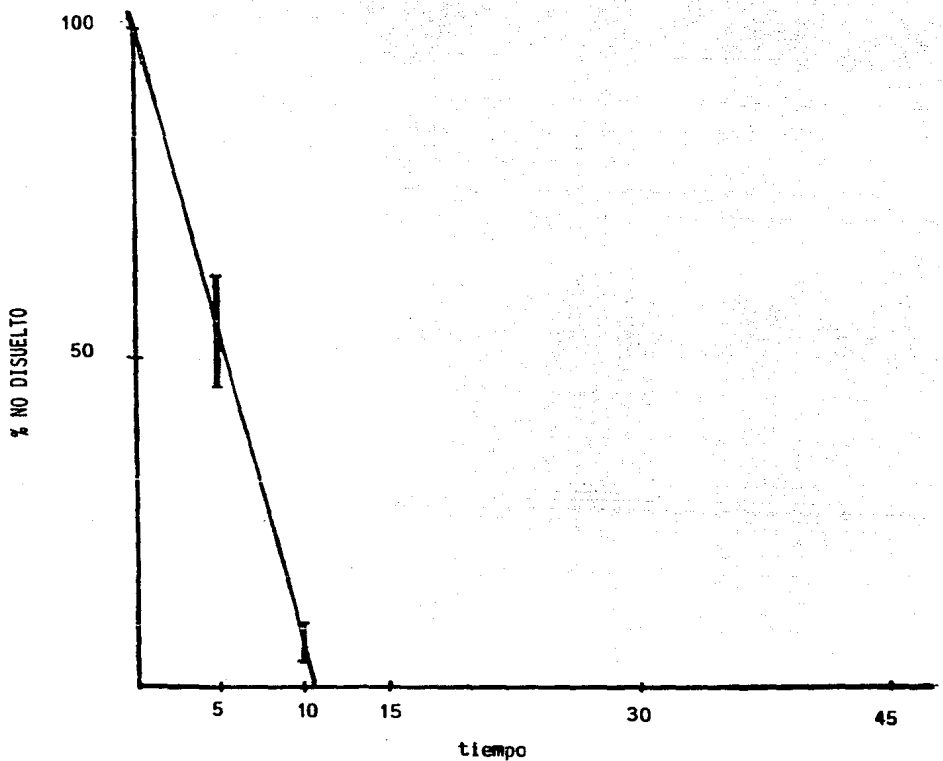
Gráfica 6. Cinética de la disolución de cápsulas de CF, producto PD. Promedio de 3 determinaciones en HCl 0.1N a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ y 100 rpm.



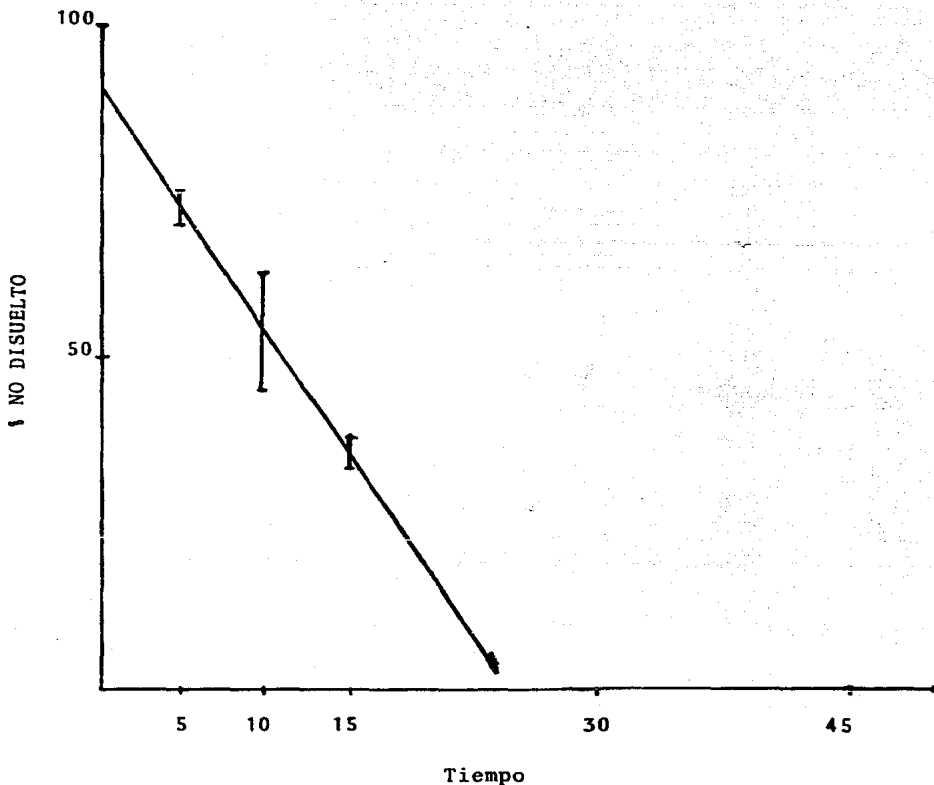
Gráfica 7. Cinética de la disolución de cápsulas de CF, producto KM. Promedio de 3 determinaciones en HCl 0.1N a 37±1°C y 100 rpm.



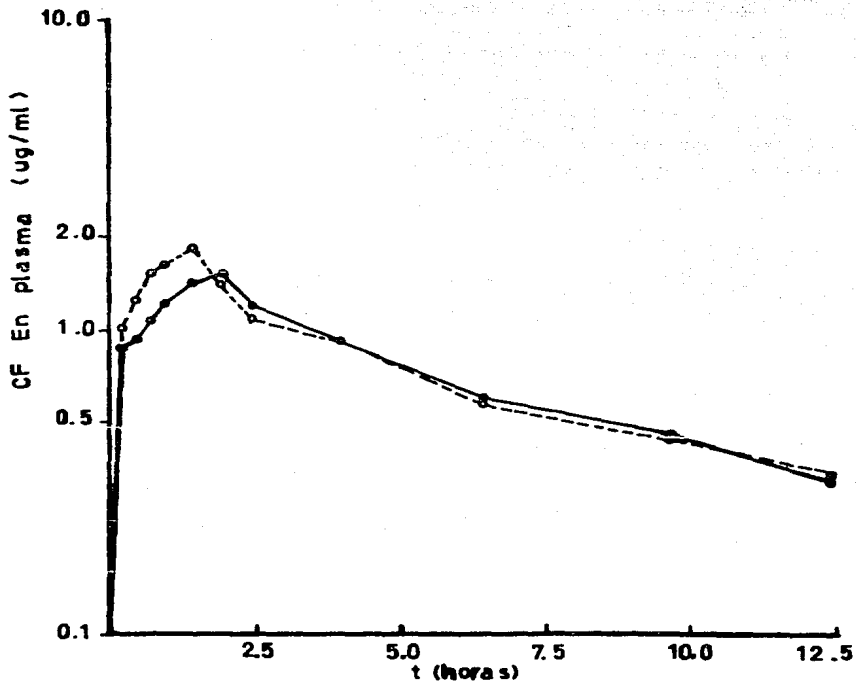
Gráfica 8 Cinética de disolución de capsulas conteniendo cloranfenicol del producto KM. $Y = 108.3 e^{-2.94t}$ - - -
 $t_{1/2} = 0.23$ h. (n = 4 r = 0.98).



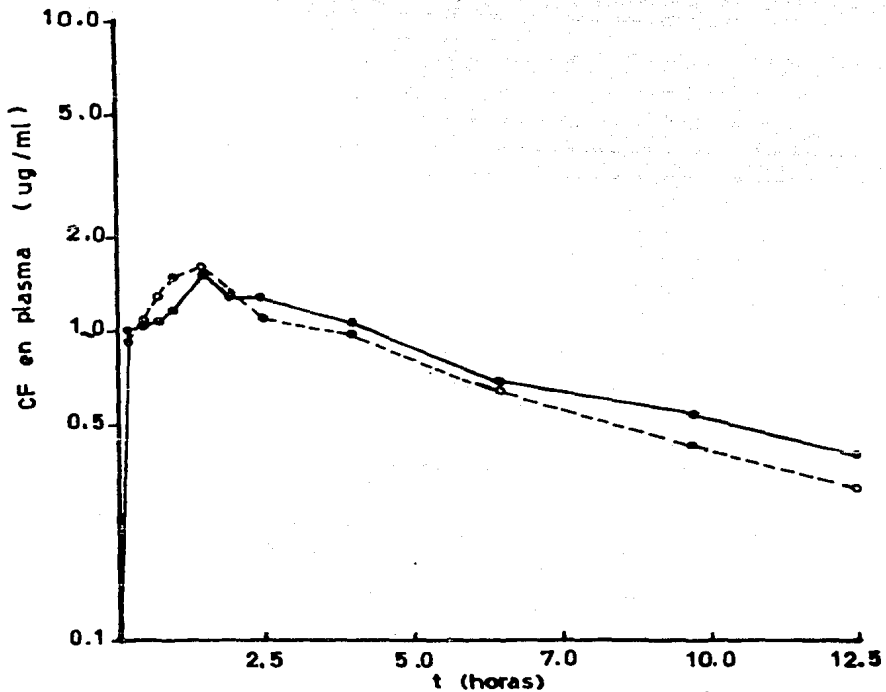
Gráfica . 9 Cinética de disolución de cápsulas conteniendo CF del producto PD. $Y = 100.9 e^{-9.15t}$ - - $t \ 1/2 = 0.076 \ h.$ - - (n = 3 $r = 0.96$).



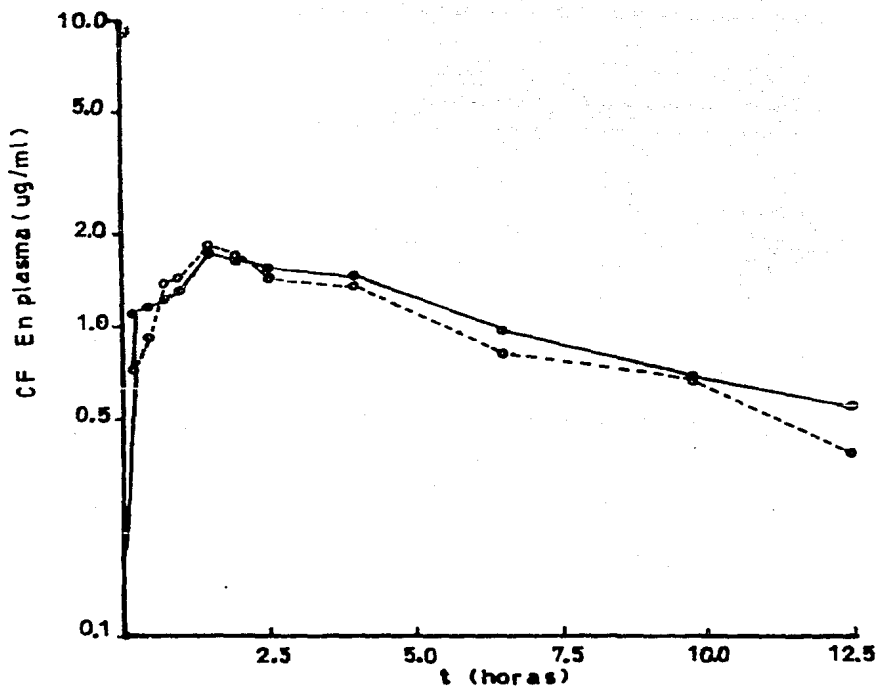
Gráfica, 10. Cinética de disolución de capsulas conteniendo cloranfenicol del producto FI. $Y = 83.03 e^{-2.68t}$ - - -
 $t_{1/2} = 0.25$ h. (n = 3 r = 0.90)



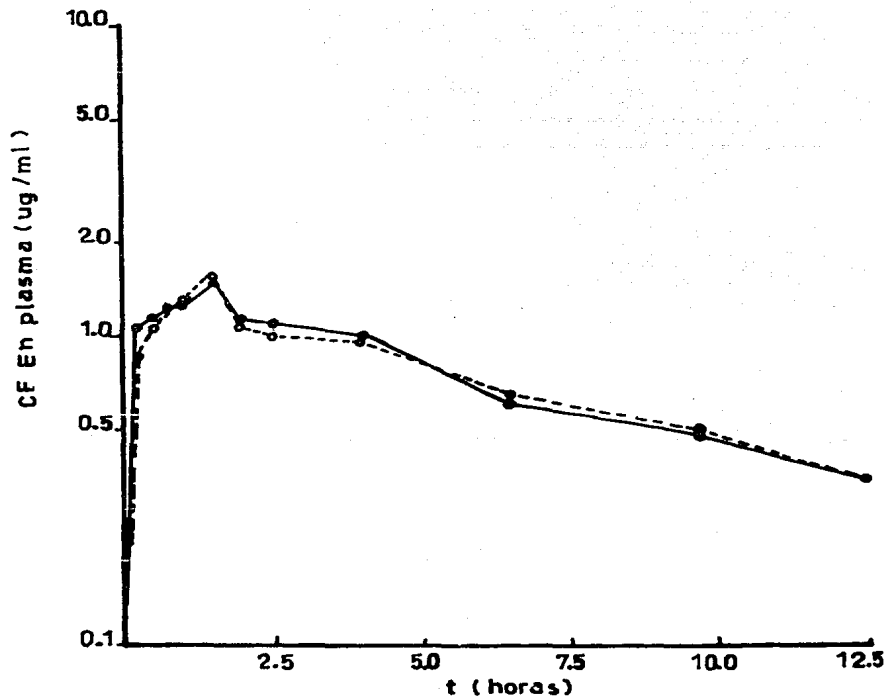
Gráfica 11. Niveles plasmáticos de CF después de la administración oral de una cápsula de 250mg a un sujeto sano voluntario (J.R.V.) 1BJPD (---○), 1BJKM (—●).



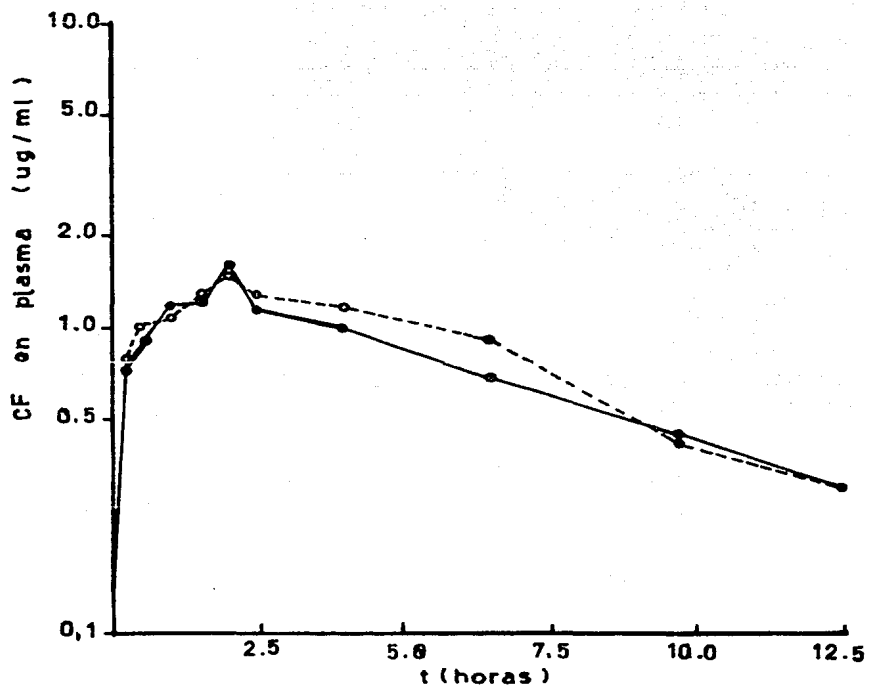
Gráfica 12. Niveles plasmáticos de CF después de la administración oral de una cápsula de 250mg a un sujeto sano voluntario (J.D.V.) 2BDPD (---○---), 2BDKM (—●—).



Gráfica 13. Niveles plasmáticos de CF después de una administración oral de una cápsula de 250mg a un sujeto sano voluntario (S.C.O.) 3BSPD(---), 3BSKM(—).



Gráfica 14. Niveles plasmáticos de CF después de una administración oral de una capsula de 250 mg a un sujeto sano voluntario (F.H.C.)
4BFPD (o-o) 4BFKM (e-e)



Gráfica 15. Niveles plasmáticos de CF después de la administración oral de una cápsula de 250mg a un sujeto sano voluntario (J.V.S.)
5BCPD (---) 5BCKM (—)

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

CARACTERISTICAS ANALITICAS.

La cuantificación de los niveles plasmáticos de CF permite establecer un tratamiento más racional para el beneficio -- del paciente, ya que se pueden disminuir los efectos colaterales propios del medicamento, o bien por variación de los niveles aún en un mismo individuo, cuando se ve afectado por daño hepático, renal, etc. (27, 28).

Para el establecimiento de los niveles plasmáticos es necesario contar con un método de análisis lo suficientemente re producible y sensible. En nuestro estudio se trabajaron concentraciones de 3 a 15 mcg/ml, encontrándose una eficiencia de extracción de 98.4 % (\pm 4.5), respondiendo linealmente de acuerdo a la Ley de Beer, con un coeficiente de correlación de 0.99, C.V. de 4.57 y gran sensibilidad aún para concentraciones mucho menores. Estos datos son comparables con los reportados por otros autores utilizando métodos colorimétricos, cromatografía de gases y líquidos y diversos métodos espectrofotométricos (29, 30, 31, 32).

ESTUDIO DE CINÉTICA DE DISOLUCIÓN.

Los resultados de homogeneidad de contenido y cantidad de principio activo de las tres formulaciones están dentro de lo que establece la farmacopea para formas farmacéuticas sólidas.

Los parámetros obtenidos de cinética de disolución nos demuestran que los tres productos presentan una alta disolución - por el método empleado, observando que siguen una cinética de primer orden. Sin embargo, el producto PD muestra una mejor disolución con $t_{1/2}$ dis. de 0.076 hrs., y de k dis. de 9.15 hrs^{-1} contra 0.23 hrs y 2.94 hrs^{-1} de KM, producto que mostró más baja disolución. Esto nos permite elegir a ambos productos para realizar el estudio de los niveles plasmáticos, tratando de encontrar una correlación con los estudios "in vivo", considerando resultados similares a los nuestros reportados en estudios anteriores (33, 34, 35).

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS EN SUJETOS SANOS VOLUNTARIOS.

Los niveles plasmáticos fueron descritos como modelo de un compartimento extravascular abierto en todos los sujetos. Se encontró una diferencia en el $t_{1/2ab}$ de la formulación PD- 1.86 veces más rápido con respecto al producto KM, lo cual es-

tá de acuerdo a los valores encontrados en la cinética de disolución de ambos productos. El $t_{1/2}$ en los sujetos en estudio fue de 3.15 a 6.93 hrs., similares a los reportados en la literatura (4.86 ± 2.41 hrs.) (36, 37). No se encuentra diferencia de ABC, esto significa que los productos presentan diferencia en la velocidad de absorción, pero no en la cantidad absorbida, como lo demuestra el ABC, C_{max} y t_{max} obtenidos, los cuales no denotan diferencia significativa.

BIBLIOGRAFIA.

1. Aguiar, A.J. Wheeler, L.M.: Evaluation of physical and pharmaceutical factors involved in drug release and availability from chloramphenicol capsules. J. Pharm. Sci. 57: 1844 - 1850 (1968).
2. Blanchard, James: Gastrointestinal absorption II. Formulation factors affecting drug bioavailability. Am. J. Pharmacy. 150: 132 - 151 (1978).
3. Barr, W.H.: The use of physical and animal models to assess bioavailability. Pharmacology. B: 5; 101 (1972).
4. Glazko, A.J., Kinkel, A.W., Alegnani, W.C., and Holmes E.L.: An evaluation of the absorption characteristics of different chloramphenicol preparations in normal humans subjects. Clin. Pharmacol. Ther. 9: 472 - 482, (1968).
5. Glazko, A.J. Wolf, L.M., Dill, W.A., and Bratton, A.C. Biochemical studies on chloramphenicol (chloromycetin) II. Tissue distribution and excretion studies. J. Pharmacol and Exper. Therapy. 23: 445 - 459, (1949).

6. Ley, H.L., Smadel, J.E., and Crocker, T.T.: Administration of chloromycetin normal humans subjects. *J. Pharmacol and Exper. Therapy.* 68: 9 - 12 (1948).
7. Bell, A., Johansen, H., Lunde, H.A.: Absorption and dissolution characteristics of 14 different oral chloramphenicol preparations tested on the althy human male -- subjects. *Pharmacology.* 5: 108 - 120. (1971).
8. Litter, M.: "Farmecologia". 5a. ed. Editorial El Ateneo. Argentina. 1619 - 1630, (1979).
9. Garrod, L.P., Lambert, H.P., and O'Grady, F.: "Antibiotic and Chemotherapy". 4a ed. Churchill Livingstone, -- Edinburgh London and New York. 133 - 147, (1975).
10. Manyan, D.R., Arimura, G.K., and Yunis, A.A.: Comparative metabolic effects of chloramphenicol and analogues - *Mol. Pharmacol.* 11: 520 - 527, (1975).
11. Mulhall, A., De Louvois, J., Hurley, R.: Chloramphenicol toxicity in neonates: its incidence and prevention. *British Medical Journal.* 287: 1424 - 1426, (1983).

12. Woodward, T.E., Wissman, C.L.: Cloromicetina, Monografías sobre antibióticos No. 8: 1 - 19, (1957).
13. Morales, R.M.Z.: Influencia de la hipertermia sobre la cinética del cloramfenicol en conejos. Tesis profesional. Instituto Politécnico Nacional, E.N.C.B., México, D.F. 5, (1983).
14. Aguiar, A.J., Wheeler, L.M., Fusari, S., and Zelmer J. E.: Evaluation of physical and pharmaceutical factors - involved in drug release and availability from chloramphenicol capsules. J. Pharm. Sci. 57: 1844 - 1851 (1968).
15. Orr, W.W., Preisser, W.G.: Evaluation of intravenous -- chloramphenicol. Antibiotics Chemother. 1: 63-67 (1951).
16. Manyan, D.R., Arimura, G.K., and Yunis, A.A.: Comparative metabolic effects of chloramphenicol and analogues - Mol. Pharmacol. 11: 520 - 527, (1975).
17. Grafnetrova, S.O., Pret, J., Kotanova, V.I.: The influence of furosemide on the renal excretion of chloramphenicol and its metabolites. Clin. Exp. Med. 31: 1434-1436, (1975).

18. Pohl, L.R., Nelson, S.D., and Krishna, G.: Investigation of the metabolic activation of chloramphenicol by rat liver microsomes. *Biochem. Pharm.* 27: 491-496, (1978).
19. Bonanoni, L., Della, D., Gazzaniga, I.A.: Newer developments in chloramphenicol metabolism. *Pharmacol. Res. - Commun.* 7: 471 - 472, (1974).
20. Stramentinoli, G., Gozzaniga, A., and Della, D.: Increase of chloramphenicol glucuronidation in rats treated with phenobarbital. *Biochem. Pharm.* 23: 1181 - 1186, (1974).
21. Pohl, L.R., and Krishna, G.: Study of the mechanism of metabolic activation of chloramphenicol by rat liver microsomes. *Biochem. Pharm.* 27: 335 - 341, (1978).
22. Besonen, S.P., Stevens, S.: A colorimetric method for the determination of chloromycetin in serum or plasma. *J. Lab. Clin. Med.* 35: 129 - 135, (1950).
23. United States Pharmacopeia XX 20 ed. Mack Printing Co. Easton Pennsylvania. 130, 1385 - 1386, (1980).

24. Lehmann, F.P.A.: Cómputo directo de los parámetros de una hipérbola de saturación empleando una calculadora programable de bolsillo. V Congreso Nacional de Farmacología, Puebla, Puebla. Agosto, 1981. Resúmenes de comunicaciones, Asociación Mexicana de Farmacología - (AMEFAR), p. 50.
25. Lehmann, F.P.A.: Análisis farmacocinético empleando -- una calculadora programable de bolsillo. IV Congreso Nacional de Farmacología, Mérida, Yucatán. Marzo, - - 1980, Resúmenes de comunicaciones, Asociación Mexicana de Farmacología (AMEFAR), p. 55.
26. Wagner, G.J.: Methods of estimation of bioavailability. En "Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics". Drug Intelligence Publications, Hamilton III. (1971), p. 180 - 189.
27. Wenk, M., Vozen, S., Follath, F.: Serum level monitoring of antibacterial drugs. A Review. Clin. Pharmacokinetics. 9 (6): 475 - 492, Nov - Dec. (1984).
28. Kramer, W.G., Rensimer, E.R., Ericson, C.D., Pickering L.K.: Comparative bioavailability of intravenous and - oral. Chloramphenicol in adults. J. Clin. Pharmacol. 24 (4): 181 - 186. Apr. (1984).

29. Glazko, A.J., Kindel, A.W.: An evaluation of the absorption characteristics of different chloramphenicol preparation in normal human subjects. Clin. Pharmacol. Ther. 9 (4): 472 - 483, (1968).
30. Kakemi, K., Arita, T., Yohashi, S.: The absorption and excretion of drug XIII. The effect of metal salts on various particle sizes of chloramphenicol on rabbit blood-level. J. Pharm. Soc. 82: 1468 (1962).
31. Pilloud, M.: Pharmacokinetics, plasma protein binding -- and dosage of chloramphenicol in cattle and horses. Res. Vet. Sci. 15: 231 - 238 (1973).
32. Levine, K., Fischbac, H.: The chemical determination of chloramphenicol in biological materials. Antibiotics. Chemoter. 1: 59 (1951).
33. Batuasvili, T.A., Zak, A.F.: Bioavailability of levomy-cetin preparations for oral use. Antibiotiki. 28 (10) 751 - 754 Oct. (1983).
34. Carranza, A.J., Vargas, R.J., Overall, J.E.: Disponibilidad biológica del cloranfenicol. Archivos de Investigación Médica. 5 (2): 89 - 94, (1974).

35. Espíndola, S.M.S.: Estudios de disolución de cloranfenicol. Tesis Profesional. UNAM., México, D.F. (1982).
36. Nahata, M.C., Powell, D.A.: Comparative bioavailability and pharmacokinetics of chloramphenicol after intravenous chloramphenicol succinate in premature infants and older patients. Dev. Pharmacol. Ther. 6 (1): 23-32, - (1983).
37. Ambrose, P.J.: Clinical pharmacokinetics of chloramphenicol and chloramphenicol succinate. Clin. Pharmacokin. 9 (3): 222 - 238, May-Jun. (1984).