



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**ANTEPROYECTO MONOGRAFICO DE
"A M O X I C I L I N A"
PARA LA F. N. E. U. M.**

M O N O G R A F I A

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

ARTURO MADRIGAL ALVAREZ

MEXICO, D. F.

1978



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS 1978
LAB.
ABO. M.T. 267
FECHA
PROC.
•



JURADO:

PRESIDENTE: Q. F. B. RAMON ULACIA ESTEVE
VOCAL: Q. F. B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIO: Q. F. B. MARIO MIRANDA CASTRO
1er. SUPLENTE: Q. F. B. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR
2do. SUPLENTE: Q. F. B. ANDRES ZUÑIGA PADILLA

Sitio donde se desarrolló el tema: Biblioteca de la Facultad de Química y
en los laboratorios Chinoñ

Sustentante: ARTURO MADRIGAL ALVAREZ

Asesor del tema: Q. F. B. MARIO MIRANDA CASTRO

A mi madre, luz de mi vida
y Antonio

quienes sin escatimar esfuerzo
se han esmerado por hacerme un buen hombre

A mi hermana Martha,
a mi cuñado y sobrinos,

quienes alegran mi vida

A mis tíos, primos y amigos

A mi H. Jurado

Con agradecimiento

al Q. F. B. Mario Miranda Castro

Por sus consejos y ayuda desinteresada
en la elaboración de este trabajo

A los Maestros

Q. F. B. Ramón Ulacia Esteve
Q. F. B. Etelvina Medrano de Jaimes
Q. F. B. Mario Miranda Castro
Q. F. B. José Luis Ibarnea
Q. F. B. Héctor Jara F.

A quienes admiro por su labor educativa y actividad profesional

CONTENIDO

CAPITULO I INTRODUCCION

CAPITULO II IMPORTANCIA ECONOMICA

CAPITULO III GENERALIDADES

CAPITULO IV PROPIEDADES FISICAS, QUIMICAS Y PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO V MONOGRAFIA QUE SE PROPONE PARA LA F. N. E. U. M.

CAPITULO VI REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

CAPITULO I

INTRODUCCION

Debido a que en los últimos años han aparecido en el mercado farmacéutico, un sinnúmero de nuevos fármacos, los cuales se consumen en ocasiones en gran proporción, se ha hecho necesario hacer una revisión, para determinar hasta que grado es indispensable incluir en la F. N. E. U. M. los datos más significativos de todos aquellos fármacos que actualmente tienen gran demanda, para que de este modo, todos los profesionales que empleen estas drogas, se rijan por las normas que marca nuestra farmacopea.

Es de entenderse que de los miles de fármacos que actualmente se usan en nuestro país, no se pueden tener incluidas todas sus monografías en la F. N. E. U. M., por lo que se toma en cuenta, aquellos cuyo consumo representa una gran cantidad, ya sea en pesos o en volumen.

La amoxicilina, a la que también llaman hidroxiampicilina, en los últimos años se ha venido usando con gran demanda, debido a su semejanza terapéutica con la ampicilina, con la gran ventaja de que se absorbe en menor tiempo y en doble proporción a igual dosis, estos dos parámetros han ocasionado, que el médico use este nuevo antibiótico muy frecuentemente.

Es importante mencionar que por el uso indiscriminado de los antibióticos, muchas especies bacterianas que antes eran sensibles, actualmente se han hecho resistentes, por lo que es imperante, el informar cuales son las óptimas dosis, y en que casos infecciosos se recomienda su uso.

Por lo anterior expuesto, este trabajo monográfico contiene información suficiente, para que la Amoxicilina sea considerada para ser incluida en la F. N. E. U. M. Por último, informo que algunas propiedades físicas y químicas fueron corroboradas prácticamente, lo que permite dar seguridad a los datos que aquí se presentan.

CAPITULO II

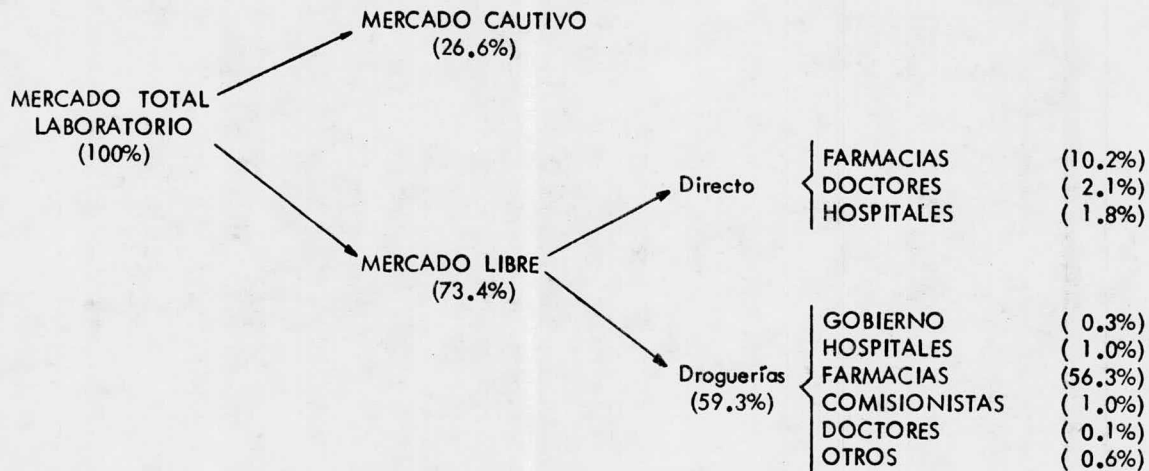
IMPORTANCIA ECONOMICA

Con la intención de justificar el presente trabajo se hizo un estudio económico, en lo que se refiere al mercado de la amoxicilina, quienes son los laboratorios que la fabrican o acondicionan, cuantas unidades venden anualmente, al igual que su consumo anual en kilogramos y pesos.

A lo anterior también se anexa las diferentes formas farmacéuticas en que se presenta y su tipo de envase. Por último, se incluye un esquema con los posibles métodos de síntesis que se pueden utilizar para obtener este producto.

Los datos de mercado que presentan fueron tomados de México mercado farmacéutico, I M S Publications, Zug Suiza 1977

MERCADO TOTAL



ESTUDIO ECONOMICO

FABRICANTE	NOMBRE PRODUCTO	UNIDADES VENDIDAS	CONSUMO EN Kg	CONSUMO EN \$
BEECHAM	AMOXIL	511,800	1,471.4	\$ 31'312,000.00
COR	PENAMOX	181,400	522.4	\$ 10'812,000.00
ICN	AMOXIVET	7,700	16.7	\$ 355,000.00
ELMU	TRIAMOX	9,200	23.7	\$ 479,000.00

Precio por Kg \$ 21,280.05

Total de unidades vendidas 710,000

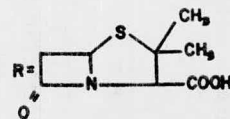
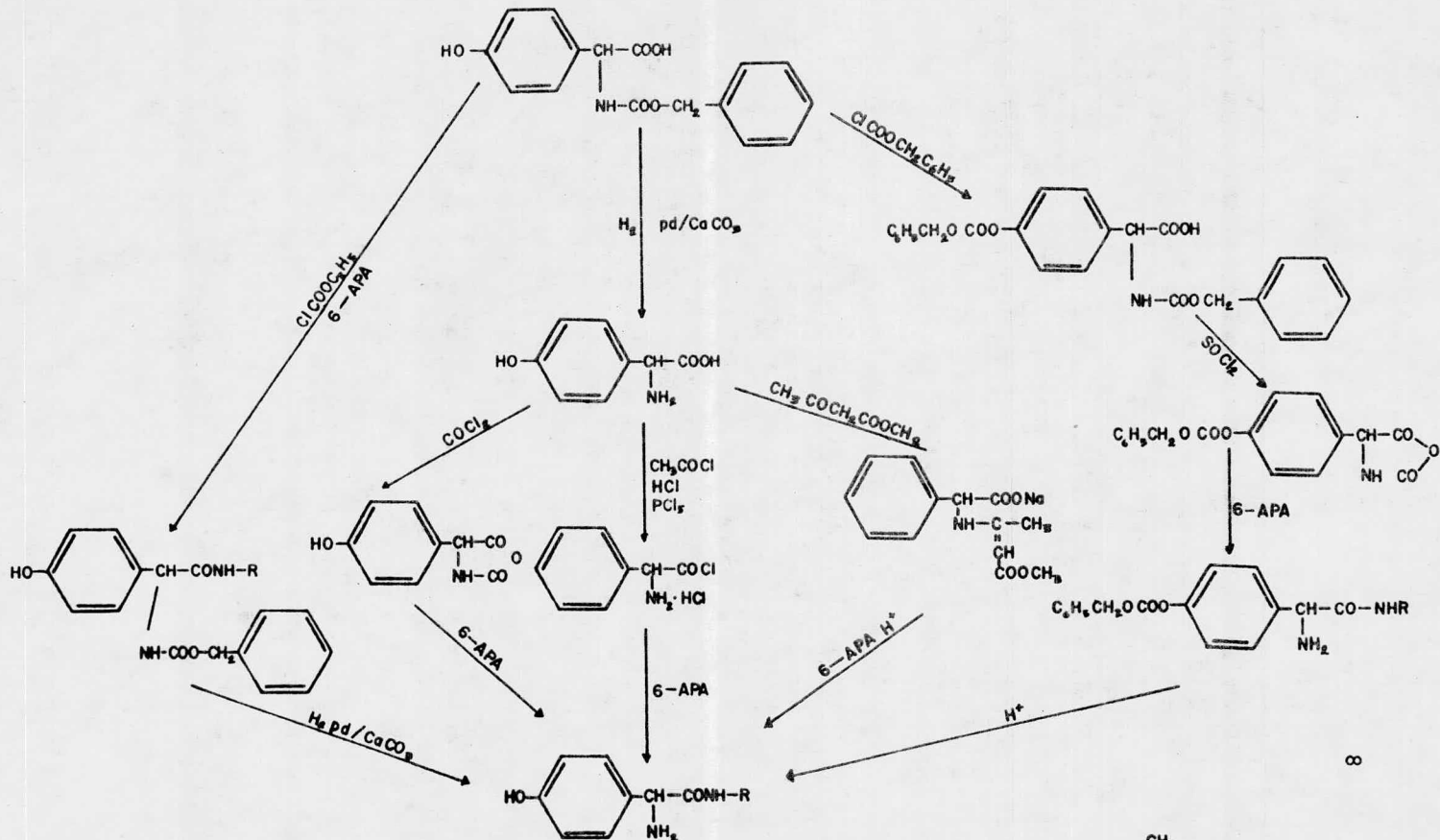
Consumo total en Kg 2,034.19

Consumo total en \$ \$ 42'958,000.00

Formas farmacéuticas en las que se presenta y empaque

1. Cápsulas 125 mg 12 unidades en caja
2. Cápsulas 250 mg 12 unidades en caja
3. Cápsulas 500 mg 9 unidades en caja
4. Suspensión 125 mg/5ml 60 ml en frasco
5. Suspensión 250 mg/5ml 60 ml en frasco
6. Gotas orales 100 mg/1ml 20 ml en frasco

SINTESIS DE AMOXICILINA



CAPITULO III

GENERALIDADES

GENERALIDADES

- A) TOXICOLOGIA Y TOLERANCIA
- B) REACCIONES SECUNDARIAS
- C) FARMACODINAMIA
- D) FARMACOCINETICA
- E) USOS TERAPEUTICOS
- F) POSOLOGIA

A. TOXICOLOGIA Y TOLERANCIA

Toxicidad Aguda

La Amoxicilina no induce mortalidad ni síntomas tóxicos evidentes en las especies animales tratadas también a la dosis máxima técnicamente posible.

Especies animales y vías de administración		DOSIS (mg/kg)	Animales muertos
RATON	Oral	4800	Ninguno
	Subcutánea	4800	Ninguno

RATA	Oral	4800	Ninguno
	Subcutánea	4800	Ninguno

PERRO	Oral	7500	Ninguno
	Subcutánea	7500	Ninguno

Toxicidad Crónica

Al término de 6 meses de tratamiento continuo a la dosis única diaria de 225, 450 y 1800 mg/kg la Amoxicilina aparece en el complejo bien tolerada de rata y perro no habiendo provocado también a la dosis máxima mortal algún evidente resentimiento tóxico a nivel de todos los tejidos y las funciones.

Toxicidad Embrio-Fetal

La toxicidad embrio-fetal ha sido investigada en ratas y ratones administrando una dosis única diaria de 150, 200, 300 y 1,200 mg/kg del 6° al 15° día de gravidez. La Amoxicilina resultó exenta de efecto embrio-tóxico y teratogénico también para la máxima dosis utilizada.

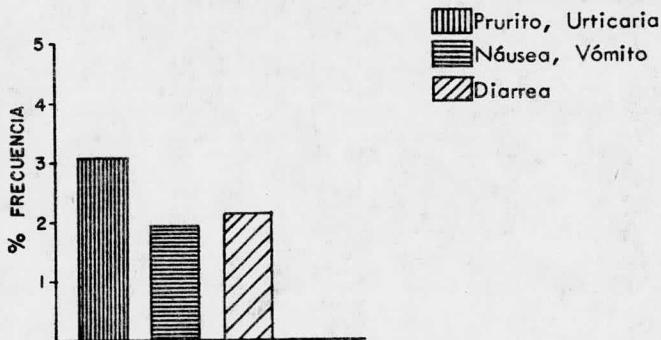
B. REACCIONES SECUNDARIAS

Los efectos colaterales de la Amoxicilina oral ha sido generalmente moderados, leves y raramente ha necesitado retirar la terapia.

Los más comúnmente reportados son náuseas, diarrea, salpullido, prurito y urticaria.

Los menos comúnmente reportados han incluido irritación vaginal o vulvar, moniliasis, mareo, estomatitis, sabor picante e inflamación y entumecimiento de la lengua.

El porcentaje total de la frecuencia de los efectos colaterales, en estudios publicados incluyendo un total cercano a los 4,000 pacientes recibiendo múltiples dosis de Amoxicilina, se ve claramente en la gráfica.



Prurito. Como se ve en la gráfica la incidencia total de prurito y/o urticaria ha sido del 3%, aunque ellos han ocurrido en más del 22% de los pacientes.

Estas erupciones dérmicas han sido generalmente transitorias y han desaparecido a los pocos días sin dejar de administrar el medicamento. En algunos estudios se han reportado erupciones maculopapulares que son similares a las observadas con Ampicilina.

EFFECTOS GASTROINTESTINALES

Diarrea

Ha sido reportada como efecto colateral en el 2% de todos los pacientes tratados con Amoxicilina a varias dosis. En estudios en los que se han comparado la Amoxicilina con 2 veces la dosis de Ampicilina, la diarrea se ha presentado con más frecuencia con la Ampicilina.

Náuseas y Vómito

Se han presentado en cerca del 2% de todos los casos. En estudios comparados la Amoxicilina con 2 veces la dosis de Ampicilina en pacientes con diversas infecciones, la incidencia total de náuseas y vómitos ha sido la misma (3.5%).

C. FARMACODINAMIA

Efectos Farmacodinámicos Generales

En una dosis oral de 4,000 mg/kg, la Amoxicilina fue esencialmente carente de efecto sedante anticonvulsivamente y actividad analgésica, así como evidenció su carencia de efecto de tipo barbitúrico, convulsión con electroshock, respuesta al pinchar la cola en ratones.

Similarmente, dosis orales de 1,000 a 4,000 mg/kg de Amoxicilina no tuvieron efecto sobre la temperatura del cuerpo, presión sanguínea, ritmo cardíaco o electrocardiograma en el perro o rata. Dosis orales de 64-1,000 mg/kg no tuvieron efectos en el volumen de la orina o en la eliminación electrolítica en ratas, aunque una dosis oral de 4,000 mg/kg causa una moderada reducción en el volumen de orina excretada a través de un período de 5 horas.

A una concentración de 0.05% la Amoxicilina no tuvo efecto sobre la motilidad espontánea de Utero de ratón aislado o Ilión de conejo, Ilión de cerdo de Guinea inducido con Acetil-colina, histamina o Cloruro

de bario, o en estómago de rata inducido con serotonina.

A una concentración de Amoxicilina de 4% no tuvo efecto irritante local cuando se administró dentro del ojo de conejo.

Antigenicidad

Estudios en conejo fallaron en demostrar cualquier evidencia de actividad sensibilizante después de una administración oral de Amoxicilina por un período hasta de 30 días consecutivos.

Cuando se inyectó a animales Amoxicilina unida covalentemente con proteínas mensajeras y anticuerpos específicos producidos, anticuerpos hemaglutinantes, anticuerpos precipitantes y anticuerpos anafilácticos cutáneos pasivos.

Estudios del suero de pacientes exhibiendo salpullido en la piel durante terapia con Amoxicilina revelaron un insignificante título de anticuerpos hemaglutinantes y ningún cuerpo precipitante o anticuerpo de PCA: Anafilaxia Pasiva Cutánea.

Resultados de estudios de Anafilaxia cutánea pasiva sugieren que hay una débil reactividad inmunológica causada entre benzilpenicilina y Am picilina o Amoxicilina.

Así como evidenciado por 50% y 100% de exámenes de inhibición probados, hay algunas diferencias inmunológicas de comportamiento entre Am picilina y Amoxicilina. La reactividad cruzada entre Amoxicilina y benzil -penicilina es más débil que entre Ampicilina y benzil-penicilina.

D. FARMACOCINETICA

Absorción: La Amoxicilina es estable en ácido gástrico y se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, apareciendo después de 1-2 horas el 92 - 4,7% en la sangre después de una dosis oral. Comparativamente la Amoxicilina se absorbe igual que una dosis doble de ampicilina en el mismo tiempo, la absorción en infantes es más rápida que en adultos; y no es influenciada por la presencia de comida, su vida media en el suero es aproximadamente de 60 minutos.

Distribución: Este antibiótico se distribuye en bilis, médula ósea,

órganos y mucosas del aparato respiratorio, fluidos intersticiales, en glándulas mamarias, líquido amniótico, sangre umbilical, tejidos fetales, humor acuoso y en sangre.

DISTRIBUCION	DOSIS	CONCENTRACION DETECTADA
Suero sanguíneo	500 mg	11 - 3.5 μ g/ml
Saliva y esputo	1000 mg	0.53 μ g/ml
Bilis	1000 mg	25 μ g/ml
Médula ósea	500 mg	11.0 μ g/ml
Mucosas del aparato respiratorio	500 mg	1.2- 1.35 μ g/ml
Sangre umbilical	500 mg	3.5 μ g/ml
Humor acuoso	500 mg	0.1- 0.4 μ g/ml

Su unión a proteínas sanguíneas es del 15%

Metabolismo y Excreción: La Amoxicilina no es convertida en ampicilina o en alguna otra sustancia con efecto antibacterial, es excretada como ácido penicilinoico inactivo.

De una dosis de 250 mg se recobra en la orina de 60-70% después de 6 horas, en pacientes sanos voluntarios. En pacientes con deficiencias renales, se recobró solamente el 2% de una dosis de 750 mg después de 12 horas.

E. USOS TERAPEUTICOS

Los usos terapéuticos incluyen muchos cientos de pacientes los que han permitido demostrar que la Amoxicilina es un agente bactericida efectivo en el tratamiento de infecciones del tracto Urinario, del tracto Respiratorio inferior y superior, de la piel y tejidos suaves, en infecciones gastrointestinales y en infecciones causadas por gérmenes Gram positivos y Gram negativos particularmente Neumococo, Estreptococo, Estafilococos, Gonococos, E. coli, Salmonella, Shigella, P. mirabilis y H. influenzae.

En infecciones del tracto Urinario, los resultados del tratamiento con Amoxicilina así como con otros agentes antibacterianos han sido frecuentemente relacionados a una infección del tracto Urinario. En estudios comparativos de resultados con Amoxicilina en Cistitis aguda han sido indistin-

guibles a partir que aquellos obtenidos con una dosis doble de Ampicilina. Una dosis única de 3 g de Amoxicilina ha dado resultados favorables en Go norrea no complicada en hombres y mujeres, pero en infección gonococa oro faringeal ha respondido menos satisfactoriamente.

Amoxicilina ha sido usada exitosamente en el tratamiento de infecciones agudas y crónicas del tracto Respiratorio inferior en pacientes hospitalizados y externos. Sin embargo, así como con otros agentes antibacterianos, *H. influenzae* ha tenido a persistir o una reinfección se ha observado en pacientes con bronquitis crónica avanzada. Existe la impresión clínica de que la Amoxicilina puede ser más efectiva que la Ampicilina debido a su gran penetración en el esputo. En exacerbaciones agudas de bronquitis crónica en pacientes externos, 750 mg diarios de Amoxicilina demostraron ser más efectivos que 1000 mg diarios de oxitetraciclina. Estudios comparativos en faringitis Estreptococal no pudieron detectar diferencias en la eficiencia terapéutica de iguales dosis de Amoxicilina y Fenoximetilpenicilina. Sin embargo, la tendencia hacia una alta frecuencia de efectos colaterales con Amoxicilina sugieren que ésta no es preferible a la Penicilina V en faringitis es treptococal. Por otro lado, los efectos colaterales tendieron a ser menos frecuentes con Amoxicilina que con una dosis doble de Ampicilina en niños

con Otitis media. No hubo diferencias significantes en la eficiencia terapéutica de los dos Antibióticos que pudieran haberse detectado a las dosis escogidas. La Amoxicilina ha sido usada exitosamente en el tratamiento de fiebre tifoidea resistente al Cloranfenicol y en tifoidea ordinaria pero inexplicablemente el uso de la Amoxicilina en Shigelosis fue asociada con el curso clínico similar al esperado en un tratamiento con placebo.

Satisfactoriamente han sido reportados resultados clínicos en otras infecciones incluyendo del tracto biliar, ginecológico, oftalmológico e infecciones de huesos.

INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR

La Amoxicilina ha sido usada exitosamente en el tratamiento de infecciones agudas y crónicas del tracto respiratorio inferior. Dosis de 250 mg 2 ó 3 veces al día han dado resultados satisfactorios en pacientes externos con exacerbaciones agudas de bronquitis crónica. Sin embargo, como con otros agentes antibacterianos la H. influenzae ha tendido a persistir o a provocar la recaída de pacientes con bronquitis crónica avanzada o bronqui

ectasis cuyo mecanismo de defensa natural están grandemente dañados.

La Amoxicilina parece penetrar más rápidamente que la Ampicilina en el esputo. Observaciones preliminares sugieren que la Amoxicilina es más apropiada que la Ampicilina en el tratamiento de todas las infecciones del tracto Respiratorio inferior causadas por especies bacterianas sensitivas. En infecciones agudas la única ventaja de la Amoxicilina es su gran absorción y en consecuencia el uso de dosis más bajas para efectos clínicos equivalentes. En infecciones crónicas en pacientes cuyas defensas antibacteriales están destruidas, la Amoxicilina tiene también la ventaja de su mejor penetración en el esputo.

En un estudio comparativo la Amoxicilina fue superior a la oxite| |
| --- |
|| |
| --- |
| traciclina en pacientes externos con exacerbaciones agudas por bronquitis crónica. |

INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR

Estudios terapéuticos comparando la Penicilina V en faringitis causadas por el grupo A estreptococos, y con Ampicilina en Otitis media han

demostrado que la Amoxicilina es efectiva en estas condiciones. Los estudios fueron incapaces en demostrar ninguna diferencia significante entre Amoxicilina y las otras Penicilinas. La presencia de efectos colaterales con Penicilina y fue menor que con Amoxicilina por lo que la primera es más recomendable para Faringitis estreptococa. Por otro lado los efectos colaterales con la Amoxicilina tendieron a ser menos frecuentes que con la Ampicilina, probablemente que como resultado de la dosis baja que se necesita para producir un efecto terapéutico comparable. Como sería de esperarse el tratamiento con esta Penicilina fue menos efectiva en casos donde se encontró Estafilococo aureus penicilino resistente asociado con H. influenzae.

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

250 mg o 500 mg de Amoxicilina 3 ó 4 veces diarias son efectivas en el tratamiento de infecciones del tracto Urinario causadas por organismos susceptibles (cocos Gram positivos, E. coli, Proteus mirabilis) como con otros agentes bactericidas, reinfección con un diferente organismo o recaída de la infección original al cesar el tratamiento es más común en pacientes con una previa historia de infección o con funcionamiento anormal del tracto Urinario, que en pacientes que no se conozcan anormalidades. En pa-

cientes hospitalizados y externos con infección aguda no complicada y crónica, la Amoxicilina ha sido efectiva para eliminar el agente patógeno en 76-93% de infecciones causadas por organismos sensitivos. Estudios en los que se ha comparado Amoxicilina y Ampicilina en pacientes con Cistitis no complicada no se ha encontrado diferencias reales en la eficiencia de las dos drogas.

INFECCIONES GONOCOCCICAS

Amoxicilina en una dosis de 3 g ya sea en una sola dosis, probó ser efectiva en el tratamiento de Gonorrea no complicada en hombres y mujeres. Estudios han demostrado que la eficiencia de 3 g de Amoxicilina no son suficientemente diferentes que los obtenidos con los otros Antibióticos incluyendo doxiciclinas 900 mg (durante 3 ó 4 días).

Resultados de estudios usando Amoxicilina sola a dosis de 1 - 2 g ha sido generalmente no satisfactorios. Aunque cuando fueron dadas esas dosis en unión con Probenecid oralmente, los resultados fueron más satisfactorios. Si bien 3 g de Amoxicilina han sido efectivos eliminando N. gonorrea Rectales, Cervicales y Uretrales, infecciones Orofaringeal ha respondi

do menos satisfactoriamente.

INFECCIONES DE LA PIEL Y TEJIDOS SUAVES

En amplios estudios hasta la fecha en piel y tejidos suaves comparando la eficiencia terapéutica de Amoxicilina y dos veces la dosis de Ampicilina en 112 pacientes, no se encontraron diferencias en los efectos terapéuticos en base a resultados clínicos o bacteriológicos. El microorganismo infectante fue eliminado en un 91% de los pacientes con una dosis de 750 mg diarios durante una semana o menos.

La naturaleza de las infecciones tratadas fueron: heridas infectadas, furunculos, y quistes sebaceos infectados.

Se ha reportado una completa utilidad en el tratamiento de infecciones agudas de la piel, hasta en un 78%. Se consiguió hasta un efecto del 95% con infecciones causadas por el grupo A Estreptococo beta hemolítico y un 43% en infecciones causadas por organismos Gram negativos.

Infecciones de tejidos orales después de cirugía fueron tratadas con

Amoxicilina 250 mg cada 6 horas y se reportó excelentes o buenos resultados en 90% de los pacientes.

INFECCIONES GASTROINTESTINALES

La Amoxicilina a una dosis de 100 mg/kg diariamente fue efectiva en la eliminación de *Salmonella typhi* resistente al cloranfenicol en 25 pacientes con fiebre tifoidea. Pacientes con complicaciones tales como: miocarditis, neumonía, hepatitis, hemorragia intestinal o perforación fueron retirados del estudio, porque ellos requieren aplicación intravenosa. La temperatura del cuerpo volvió a ser normal al final del 2º día en el 30% y al 5º en todos los pacientes. No hubo recaída en los primeros 6 meses del tratamiento. Estos resultados fueron similares a aquellos obtenidos con Ampicilina por vía intravenosa 100 mg/kg diarios en 13 pacientes que no respondieron al tratamiento con cloranfenicol. También se ha reportado exitosamente el uso de Amoxicilina (500 mg c/8 horas) en 7 pacientes con fiebre entérica. En casos de diarrea se observaron coprocultivos negativos en 92% de 53 casos de diarrea crónica después del tratamiento con Amoxicilina.

INFECCIONES BILIARES

Han sido reportados resultados clínicos satisfactorios, si bien el número de pacientes fue pequeño, aparece una tendencia a mejores resultados en ausencia de cálculos biliares.

ENDOCARDITIS

Un exitoso uso en caso de endocarditis causado por Streptococo fe
calis fue reportado usando Amoxicilina 1000 mg cada 4 horas, y Gentamici
na 8 mg cada 8 horas durante 6 semanas.

INFECCIONES EN HUESOS

De excelente a buenas respuestas terapéuticas con Amoxicilina ha sido reportada en 3 de 5 casos de Osteomielitis causada por estafilococos.

F. POSOLOGIA

En infecciones de oído, nariz y garganta causada por *Streptococos*, *Neumococos*, no productores de penicilinas, *Estafilococos* y *H. influenzae* y en infecciones del tracto gastro Urinario causadas por *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *Streptococcus fecalis*, en infecciones de la piel y tejidos suaves causados por *Streptococos* y *Estafilococos* sensibles y *E. coli*; las dosis viales 250 mg cada 8 horas en adultos y niños con peso de 20 kg o superior. En niños de peso menor de 20 kg la dosis usual es de 20 mg/kg/día en dosis divididas cada 8 horas.

En infecciones severas o aquellas causadas por microorganismos menos sensibles y en infecciones de la parte inferior del aparato Respiratorio causadas por *Streptococos*, *Neumococos*, *Estafilococos* no productores de penicilinas y *H. influenzae*, la dosis usual en adultos y en niños de 20 kg o más es de 500 mg cada 8 horas. En niños que pesen menos de 20 kg dar 40 mg/kg/día en dosis divididas cada 8 horas.

En casos de infecciones del tracto Urinario se recomienda un tratamiento por un período de 10 días.

Se debe saber que en caso de infecciones crónicas el tratamiento del tracto Urinario son necesarios análisis clínicos y bacteriológicos. Dosis inferiores a las mencionadas no deberán usarse y dosis mayores pueden necesitarse en ocasiones. En infecciones persistentes puede requerirse una terapia por varias semanas. Excepto para Gonorrea el tratamiento deberá continuarse por un mínimo de 48 a 72 horas después de que el paciente se presente asintomático o que ha habido una erradicación bacterial evidente.

En infecciones causadas por Estreptococo hemolítico en tratamiento deberá ser continuado cuando menos 10 días para prevenir que ocurra fiebre reumática, glomerulonefritis.

GONORREA: Estudios a la fecha en gonorrea no complicada en hombres y mujeres indican que 3,000 mg dados en una sola dosis o divididas en dosis dan los más satisfactorios resultados.

Dosificación en gotas pediátricas. Para todas indicaciones, excepto en infecciones de la parte baja del aparato respiratorio, la dosis usual es 0.5 ml (25 mg) cada 8 horas para niños que pesen de 6 a 8 kg.

Dosificación en deficiencia Renal. La vida media en pacientes con deficiencia renal se prolonga a 6 horas de diálisis. Estudios han determinado la fórmula para conocer el intervalo entre sucesivas dosis para pacientes con deficiencia renal:

$$E = r/t^{1/2}$$

E = Intervalo relativos de dosis

r = Intervalo de la dosis

t^{1/2} = Vida media sanguínea del medicamento

El intervalo relativo de la dosis es 4

La vida media para pacientes con deficiencia renal es t^{1/2} = 6 horas. El intervalo de la dosis es 24 horas.

CAPITULO IV

PROPIEDADES FISICAS, QUIMICAS Y PARTE EXPERIMENTAL

AMOXICILINA

1. Nombres químicos y sinónimos

*D - (-) - 6 - [2 amino - 2 - (p. hidroxifenil) acetamido] - 3, 3 dimetil
- 7 oxo - 4 tia - 1 - azabicyclo [3, 2, 0] heptano 2 ac. carboxílico trihi
drato. *

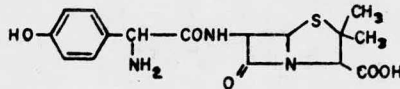
*(-) ácido [amino - 2 (hidroxi - 4 fenil) 2 acetamido] 6 dimetil 3, 3 oxo
- 7 tia - 4 aza - 1 bicyclo [3, 2, 0] heptano carboxílico 2. *

* 6 - (p. hidroxil - α - aminofenilacetamido) penicilánico ácido. *

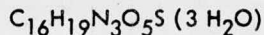
* α - Amino - p. hidroxibencilpenicilina. *

* p. hidroxil ampicilina. *

2. Fórmula desarrollada



3. Fórmula condensada



4. Peso molecular

419.45

5. Descripción

Polvo fino cristalino blanco, sabor amargo, con típico olor a penicilina.

6. Solubilidad

1 g se disuelve en 370 ml de agua, 330 ml de metanol, 290 ml buffer de fosfatos (1%, pH 7), en 2000 ml de etanol.

7. Ensayos de identidad

- a) Para amoxicilina trihidratada: El espectro de absorción infrarrojo de la mezcla al 1% de la muestra de bromuro de potasio, exhibe picos bien definidos a las siguientes longitudes de onda: con una variación de -0.3μ , 2.90μ , 5.66μ , 5.97μ , 6.78μ , 8.03μ y picos dobles a $6.21-6.35\mu$, $7.19-7.28\mu$ y $7.57-7.63\mu$.
- b) En un tubo de ensayo tratar 2 mg de la muestra con 2 mg de la sal sódica del ácido cromotrópico y 2 ml de ácido sulfúrico; el

tubo se sumerge en Nujol a 150° , agitar y examinar la solución cada 30 segundos; transcurridos de 0-90 segundos la solución es incolora; a los 120 segundos la solución toma coloración rojo-púrpura, que se vuelve muy oscura e intensa a los 150 segundos; a los 180 segundos la coloración es violeta y a los 240 segundos se ennegrece debido a la carbonización.

- c) En una tira de papel filtro depositar 0.1 ml de una solución al 0.1 p/v de hidrato de indantriona, desecarla a 105° . En el mismo sitio donde se deposita la indantriona, depositar 0.1 ml de una solución saturada de la muestra y calentar durante 5 minutos a 105° , se produce coloración amarilla o café que gradualmente se vuelve malva al enfriarse a la temperatura ambiente.
- d) Suspender 10 mg de la muestra en 1 ml de agua y agregar 2 ml de una mezcla de 2 ml de solución de tartratocúprico-potásico y 6 ml de agua; se produce inmediatamente coloración púrpura-rojiza-violacea.

8. Temperatura de fusión

A 200° se percibe desprendimiento de gases con olor típico a la penici-

lina, a 215°-220° se carboniza.

9. Poder Rotatorio específico

$$+ 248^{\circ} - + 268^{\circ}$$

10. Espectrometría en el U. V.

Presenta un máximo a 320 m μ al 2.5% en metanol

11. Espectrometría en el I. R.

En dispersión al 1% en KBr presenta máximos característicos en las siguientes longitudes de onda, con una variación de $\pm 0.3\mu$: 2.90 μ , 5.66 μ , 5.97 μ , 6.78 μ , 8.03 μ , y picos dobles a: 6.21-6.35 μ , 7.19-7.28 μ y 7.57-7.63 μ .

SE ANEXA ESPECTRO.

12. Ensayos de Pureza

- a) Contenido: no menos de 90% sobre la base de ácido-libre anhidro.

- b) Humedad: por el método de Karl Fisher, no mayor de 15%.
- c) pH: 3.5-6.0 en solución acuosa al 2% (p/v)
- d) Prueba de Seguridad: Administrar por vía intravenosa una dosis única de 10 mg exento de ácido en un volumen de 0.5 cc de 0.05 N hidróxido de sodio a cada uno de cinco ratones de peso 18-25 g cada uno, en las siguientes 48 horas ninguno de los ratones deberá morir.

13. Valoración

- a) Método Químico (Yodométrico). Disolver aproximadamente 25 mg de la muestra en solución amortiguadora al 1% de fosfato, pH 6.0 Diluir la solución hasta obtener una concentración de 1 mg por ml. De esta solución medir con pipeta 2 ml, que se depositan en cada uno de dos matraces de yodo, de 125 ml provistos con tapón esmerilados. En uno de ellos agregar 2 ml de solución 1 N de hidróxido de sodio y se deja reposar a temperatura ambiente, durante 15 minutos. Inmediatamente después agregar 2 ml de solución 1.2 N de ácido clorhídrico y 10 ml de solución 0.01 N de yodo, recientemente preparado a partir de una solución 1 N de yodo. Se deja reposar durante 15 minutos y transcurrido ese tiempo

po se titula el exceso de yodo con solución 0.01 N de tiosulfato de sodio. Al final de la titulación agregar porciones de 0.01 a 0.02 ml de la solución de tiosulfato y unas cuantas gotas de S. I. de almidón, agitando fuertemente después de cada adición. El punto final se obtiene cuando la coloración azul de complejo yodo-almidón desaparece. Preparar una prueba en blanco, usando el segundo matraz en el que se depositan 10 ml de solución 0.01 N de yodo y se titulan inmediatamente con solución 0.01 N de tiosulfato de sodio. La diferencia en ml, entre las dos titulaciones se multiplica por la potencia, en mcg por mg de amoxicilina Patrón de referencia y el resultado se divide entre el peso de la muestra en mg, contenido en 2 ml de solución de la muestra multiplicado por el factor f el cual es la cantidad en ml de solución 0.01 N de yodo y se titulan inmediatamente con solución 0.01 N de tiosulfato de sodio. La diferencia en ml, entre las dos titulaciones se multiplica por la potencia, en mcg por mg de amoxicilina, Patrón de referencia y el resultado se divide entre el peso de la muestra en mg, contenido en 2 ml de solución de la muestra multiplicado por el factor f el cual es la cantidad en ml de solución 0.01 N de yodo, absorbida por una solución que contie-

ne 1 mg de amoxicilina (anhidra), patrón de referencia.

$$\text{FORMULA: \% de Pureza} = \frac{T_b - T_m \cdot (\text{potencia del patrón})}{F \cdot (\text{peso de la muestra en mg})} \times 100$$

T_b = titulación del blanco

T_m = titulación de la muestra

b) Método microbiológico: EN PLACA

REACTIVOS

Medio de cultivo N° 1 deshidratado, para ensayo de antibióticos

Peptona	6 000 mg
Caseína	4 000 mg
Extracto de Levadura	3 000 mg
Extracto de Carne	1 500 mg
Glucosa	1 000 mg
Agar	1 500 mg
Agua destilada cbp	1 000 ml
pH	6.5 - 6.6

Además adicionar 300 mg de sulfato de manganeso monohidratado por litro de medio de cultivo.

Ajustar el pH con NaOH en $7.2 \pm$ y vertir en frascos de Roux provistos de tapones de algodón. Agregar a cada frasco el medio y poner en autoclave a presión de 1.5 kg/cm^2 durante 20 minutos. Una vez enfriados los frascos, dejar en reposo apoyados de un lado. Incubar a 37° durante 24 horas para probar la esterilidad del medio.

Suspensión de esporas de *B. subtilis*

Inocular un cultivo de *B. subtilis* (ATCC 6633); N. C. I. B. 8054; en 100 ml de caldo nutritivo e incubar a 37° durante la noche. Inocular cada frasco de Roux con este caldo de cultivo, desechar cualquier exceso. Incubar los frascos a 37° por 4 a 5 días hasta que la esporulación sea 99% completa. Sacar las esporas sirviéndose de agua destilada y perlas de vidrio, recoger en frascos esteriles de 100 ml.

Diluir la suspensión de esporas hasta 25% de T a 580 m μ , utilizando solución de cloruro de sodio como blanco. Pasteurizar la suspensión de esporas diluida a 80° por 20 minutos y guardar en refrigeración. Cada frasco de suspensión de esporas se deberá ensayar antes de usarse mediante examen microscópico y de cultivo para descubrir cualquier contaminación.

N. B.: Los frascos de suspensión de esporas no deben dejarse sobre la mesa de trabajo por largos intervalos, pues de lo contrario puede producirse germinación.

Medio para ensayo con B. subtilis

Peptona	25 g
Agar	75 g
Agua destilada hasta	5 litros

Disolver peptona y agar en el agua destilada, ajustar el pH en 7.0, añadir el agua y distribuir en cantidades de 225 ml en frascos con tapas atomillables. Esterilizar en autoclaves a presión de 1.05 kg/cm^2 durante 20 minutos.

En vez de lo anterior puede emplearse Agar Deshidratado para ensayo de Micina.

Preparación de las placas para los ensayos

- 1) Fundir en el autoclave la cantidad necesaria del medio para ensayo y

transferir al baño de agua manteniendo a 58° - 60° , asegúrese de que el medio esté completamente cubierto para evitar la solidificación.

- 2) Limpiar bien las placas con agua jabonosa caliente, utilizar un cepillo suave de uñas. Enjuagar completamente con agua corriente y luego con agua destilada. Secar y guardarlas hasta que se necesiten, colocándoles las tapas para evitar la contaminación con polvo.
- 3) Frotar cada placa con alcohol industrial metilado al 70% que contenga 3% de ácido clorhídrico. Una vez secas, frotar las placas con éter, reponiéndoles las tapas; poner a secar el conjunto a 37° dejando las tapas ligeramente abiertas.
- 4) Nivelar las placas sobre los tornillos niveladores, utilizando el nivel de alcohol.
- 5) Flamear bien las placas y sus tapas con un mechero de Bunsen.
- 6) Inocular cada frasco de medio con la cantidad predeterminada de la dilución bien agitada de la suspensión de esporas. Distribuir uniformemente las esporas en el medio invirtiendo los frascos varias veces; debe tenerse cuidado de evitar la formación de burbujas de aire.

- 7) Sirviéndose de precauciones que mantengan las condiciones de esterilidad verter el medio inoculado en las placas mediante un movimiento circular que asegure una capa nivelada del medio. Flamear ligeramente la superficie del medio para eliminar, si es necesario, las burbujas de aire. Dejar el medio en reposo, apoyando las tapas sobre soportes de goma.
- 8) Una vez que se haya solidificado el medio retirar los soportes y reponer las tapas, invertirlas y guardarlas a temperatura de 4° hasta que se necesiten.
- 9) Después de quitar las tapas, poner las placas sobre el diagrama de ensayos y perforar los huecos con el sacabocados de acero. Cada cavidad cilíndrica deberá aparecer directamente sobre cada número del diagrama de ensayos.
- 10) Retirar los bocados de agar con una aguja de disección esteril, sirviéndose de un ligero movimiento de rotación para evitar que se levante el agar que rodea a las cavidades cilíndricas.
- 11) Reponer las tapas y guardar las placas en posición invertida a 4° hasta que se necesiten.

Incorporación a las placas de los testigos del patrón y de las diluciones de la muestra dispuestas en un arreglo de cuadrado casi latino de 8x8

- 1) La incorporación deberá comenzar lo más pronto posible después de hacer la dilución, y por ningún motivo dejar permanecer un soporte de soluciones de la muestra sin las correspondientes soluciones del patrón.
- 2) Poner la placa preparada sobre el diagrama de ensayos escogido, de manera que los números correspondientes a la solución, dispuestos al azar en el diagrama, sean visibles a través de las cavidades cilíndricas abiertas en la placa. Marcar claramente la cubierta de la placa y anotar el número de esta última, el número del diagrama y los detalles del ensayo en la hoja de trabajo.
- 3) Retirar la pipeta de goteo del recipiente de alcohol (industrial), metilado, de 70% y enjuagar bien en la solución amortiguadora de fosfato. Secar el exterior del cilindro de la pipeta con un trapo limpio y seco.
- 4) Enjuagar la pipeta tres veces en la solución de ensayo y depositar 3 gotas en la cavidad de ensayo apropiada. Desechar la solución restante en la pipeta y enjuagar ésta tres veces en la solución amortiguadora de fosfato. Evitar sumergir el cilindro de la pipeta sea en la solución

amortiguadora o en la de la muestra, pues de otro modo se producirán variaciones en el tamaño de las gotas.

N. B.: Con el fin de depositar volúmenes constantes de las soluciones en todas las cavidades cilíndricas, se deberán liberar las gotas a una velocidad constante.

- 5) Incorporar de modo similar las soluciones comenzando por la fila 1, trabajar de izquierda a derecha y cuidando evitar las salpicaduras a la placa mientras se enjuaga la pipeta. Una vez comenzada la operación no se debe interrumpirla, ya que es importante que se depositen las soluciones en las cavidades cilíndricas a intervalos regulares. Reponer las tapas tan pronto se haya completado la operación.
- 6) Llevar cuidadosamente las placas a la estufa de incubación y dejar toda la noche a 30° , evitando cualquier derrame de solución de las cavidades cilíndricas, ya que ello puede originar zonas de respuesta irregular.

Medición de los diámetros de las zonas

- 1) Retirar las placas de la estufa de incubación y colocar para medición

de manera que su parte superior quede en posición correcta. Comenzar con la zona en el lado superior izquierdo, medir los diámetros de las zonas sobre la superficie del medio con el calibrador de puntas de aguja, hasta una aproximación de 0.1 mm (para trabajar de rutina se puede utilizar alternativamente un método de proyección).

- 2) Dictar todas las cifras a otro operador para que las anote en la hoja apropiada de trabajo. Con el fin de evitar el prejuicio individual, la persona que mida o anote la placa no debe, si es posible, haberla preparado y no se debe hallar en una posición tal que vea el diagrama u hoja de ensayos relativo a la placa que se esté midiendo.

Cálculo de las potencias de las muestras

- 1) Sumar todas las dosis altas.
- 2) Sumar todas las dosis bajas.
- 3) Calcular el 'sistema total' (T) sumando el total de las dosis altas y bajas correspondientes a cada muestra.
- 4) Restar el 'sistema total' correspondiente a la solución del patrón del 'sis

tema total' relativo a la muestra. Esto dará por resultado una cifra con valor más o menos = D.

- 5) Sumar los totales de todas las sumas de las dosis altas.
- 6) Sumar los totales de todas las sumas de las dosis bajas.
- 7) Restar el total de las dosis bajas del total de las dosis altas = B.
- 8) Determinar $4/B$.
- 9) Multiplicar $4/B$ por log del radio de la dosis = C.
- 10) Multiplicar $D \times C = M$
- 11) Antilog. $M = P$
- 12) Multiplicar P por la dilución empleada para llegar a 1.0 / ml y por el factor del estandar de trabajo, lo que da la potencia de la muestra.

Información de los resultados en ensayos de rutina hechos en arreglo de cuadrado casi latino de 8×8

Se ha demostrado que el arreglo cuadrado casi latino de 8×8 puede rendir un error típico de $\pm 5\%$, o ligeramente menos. Sobre la base

de este error, la escala máxima permisible de un número de determinaciones repetidas, está determinada solamente por el número de reinteraciones y la aceptación de una cifra definida de probabilidades, por lo general 0.95.

Conforme a lo anterior, la tabla siguiente ofrece la escala permisible máxima como un % de la potencia media relativa a un número de de terminaciones hechas:

Número de determinaciones	2	3	4	5	6	7	8
Escala como % del valor medio	13.8	16.6	18.2	19.3	20.2	20.9	21.5

Por consiguiente, si la escala observada con relación al grupo de determinaciones es menor que la indicada por la tabla, los resultados serán mutuamente constantes, y se anotará el valor medio con bastante confianza como una cifra final no afectada por prejuicio cuyo error típico porcentual se indica como $\pm 10/\sqrt{n}$ (donde n es el número de determinaciones hechas) y está relacionado a una probabilidad de 0.95.

Determinación de la validez del ensayo:

$$SS_T = x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_{64}^2 - \frac{1}{64}(T)^2$$

$$SS_R = \frac{1}{8}(r_1^2 + r_2^2 + \dots + r_8^2) - \frac{1}{64}(T)^2$$

$$SS_C = \frac{1}{8}(c_1^2 + c_2^2 + \dots + c_8^2) - \frac{1}{64}(T)^2$$

$$SS_P = \frac{1}{8}(p_1^2 + p_2^2 + \dots + p_8^2) - \frac{1}{64}(T)^2$$

$$SS_D = \frac{1}{4}(d_1^2 + d_2^2 + \dots + d_{16}^2) - \frac{1}{64}(T)^2$$

$$SS_{R/P} = \frac{1}{64}(r_o - r_e)^2$$

$$SS_{C/P} = \frac{1}{64}(c_o - c_e)^2$$

$$SS_S = \frac{1}{64}(d_H - d_L)^2$$

donde x's son los diámetros de las 64 zonas; las r's, c's y p's son los totales para las hileras, columnas y preparaciones respectivamente, T es el gran total; d's son los totales para las 16 soluciones; r_o y r_e son los totales para las hileras impares y pares, c_o y c_e son los totales para columnas impares y pares, d_H y d_L son los totales para las dosis altas y bajas; p_s se refiere a los estándares. Entonces calculamos la desviación del paralelismo:

$$(S_p^2) = \frac{1}{5} [SS_D - (SS_P + SS_S + SS_{R/P} + SS_{C/P})]$$

Varianza

$$(s^2) = \frac{1}{36} [SS_T + SS_{R/P} + SS_{C/P} - (SS_R + SS_C + SS_D)]$$

$$\text{sea } F = S_p^2/s^2$$

si $F < 2.5$, el ensayo es válido.

Estimación de las potencias:

Los problemas se comparan con el estandar y se expresan como porcentajes de la potencia los cuales son R_1 , R_2 , etc., y se calculan con las fórmulas:

$$R_1 = 100 \text{ antilog } M_1$$

$$R_2 = 100 \text{ antilog } M_2$$

de donde
$$M_1 = 2.4048 \frac{P_1 - P_s}{d_H - d_L} \text{ y así sucesivamente.}$$

El error estandar está dado por $240.14 \sqrt{s^2/SS_s}$ %, los límites del 95% pueden ser tomados con dos veces el error estandar aproximadamente.

DIAGRAMA DE ENSAYOS

11	8	13	3	10	5	16	2
4	12	6	15	7	9	1	14
16	3	10	2	11	8	13	5
7	15	1	14	6	12	4	9
13	5	11	8	16	2	10	3
6	9	4	12	1	14	7	15
10	2	16	5	13	3	11	8
1	14	7	9	4	15	6	12

Conservación y Precauciones

Conservar en frasco bien cerrado, al abrigo de la luz, temperaturas superiores a 37° afectan desfavorablemente su estabilidad.

HOJA DE TRABAJO

EJEMPLO N°	3	8	10	10	13	13	N.P. 30	C.S.
DILUCION PRIM.	100.000	250.000	600	600	600	600	2.0 UNIDADES/ml	ESTANDARDS
SEC.	200.000	500.000	1200	1200	1200	1200	1.0 UNIDADES/ml	
PESO							FACTOR 0.91556	

FECHA:	17-5-61	LEIDO POR	Y. B
TIPO	APPLICINA SOBRE B. SUTURA	COMPUTADO	R.E.P.
PLACA N°	4	DISEÑO USADO	X
DILUIDO POR	J.R	CHECADO	J.R.
MONTADO POR	J.R	FACTOR DEL ESTANDAR	0.89168

DEFINICION DE ZONA	BUENA
ARTEFACTOS	1

EJEMPLO N°	3	8	10	10	13	13	N.P.	C.S.	PENDIENTE O INCLINACION TOTAL							
INCLINACION	11.8	8.6	9.8	10.7	10.5	10.1	9.2	9.8	80.5 = B							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
TOTALES DE DILUCIONES ALTAS Y BAJAS	23.5	20.6	23.6	21.1	23.8	21.3	23.7	21.3	23.5	20.8	23.5	20.3	23.5	21.5	23.5	20.6
	23.8	20.4	23.5	21.4	23.7	21.3	23.7	21.3	23.6	20.7	23.6	21.1	23.4	21.1	22.8	21.1
	23.4	20.6	23.2	21.2	23.8	21.6	23.8	20.3	23.5	20.7	23.4	21.4	23.3	20.8	23.2	20.8
	23.2	20.5	23.6	21.6	23.7	21.0	23.5	21.1	23.5	21.4	23.3	20.4	23.0	20.6	23.5	20.7
	93.9	93.9	95.0	94.7	94.1	93.8	93.2	93.0	791.6	80.5						
	82.1	85.3	85.2	84.0	83.6	83.7	84.0	83.2	671.1							
SUMA DE DOSIS ALTA	176.0	179.2	180.2	178.7	177.7	177.5	177.2	176.2	4 x LOG RELACION DE DOSIS							
SUMA DE DOSIS BAJA	-0.2	+3.0	+4.0	+25	+1.5	+1.3	+1.0		B / C							
TRATAMIENTO TOTAL	1.997	0.0449	0.0398	0.0574	0.0224	0.0194	0.015	0.01495								
TRATAMIENTO TOTAL - ESTANDAR	0.9931	1.109	1.148	1.09	1.053	1.046	1.035									
EJEMPLO TRATAMIENTO TOTAL = D	198.620	554.500	1.378	1.308	1.264	1.255	1.035									
D x C	177.105	444.457	1.229	1.166	1.127	1.119	1.008									

SUMA DE DOSIS ALTA ----->

SUMA DE DOSIS BAJA ----->

TRATAMIENTO TOTAL ----->

TRATAMIENTO TOTAL - ESTANDAR } ----->

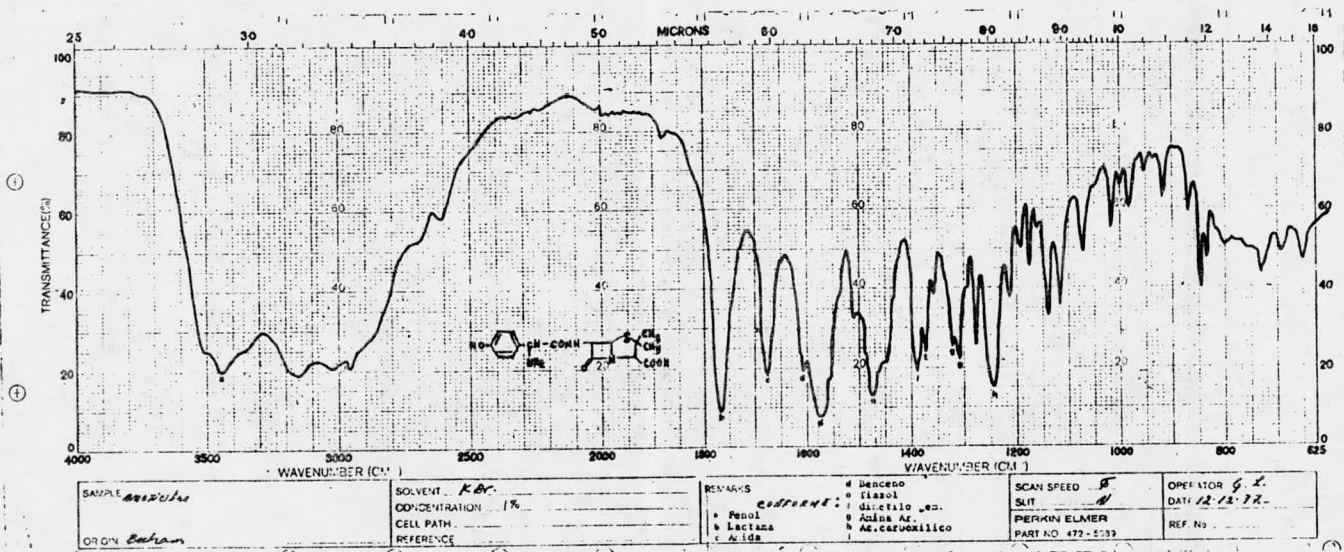
EJEMPLO TRATAMIENTO TOTAL = D

D x C ----->

ANTILOG ----->

ANTILOG x DILUCION * (NIVEL ESTANDAR = E) ----->

E x FACTOR DEL ESTANDAR = POTENCIA DEL EJEMPLO ----->



CAPITULO V

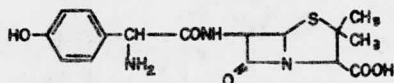
MONOGRAFIA QUE SE PROPONE PARA LA F. N. E. U. M.

AMOXCILINA

Sin: p. hidroxi ampicilina; α - Amino - p - hidroxibencilpenicilina.

$C_{16}H_{19}N_3O_5S$ (3 H_2O)

P. M. 419.45



Es el ácido 6-(p. hidroxi - α - Aminofenilacetamido) penicilánico.

La amoxicilina contiene tres moléculas de agua de cristalización. Contiene no menos del 90% de $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, calculada sobre la base de ácido-libre anhidro.

Descripción: Polvo fino cristalino blanco, sabor amargo, con tfpi no olor a penicilina.

Solubilidad: Ligeramente soluble en agua, metanol y en buffer de fosfatos pH 7, muy ligeramente soluble en etanol.

Ensayos de identidad

Para amoxicilina trihidratada: El espectro de absorción infrarrojo de la mezcla al 1% de la muestra en bromuro de potasio, exhibe picos bien definidos a las siguientes longitudes de onda: con una variación de $\pm 0.3\mu$; 2.90μ , 5.66μ , 5.97μ , 6.78μ , 8.03μ y picos dobles a $6.21-6.35\mu$, $7.19-7.28\mu$ y $7.57-7.63\mu$.

En un tubo de ensayo tratar 2 mg de la muestra con 2 mg de sal sódica del ácido cromotrópico y 2 ml de ácido sulfúrico; el tubo se sumerge en Nujol a 150° , agitar y examinar la solución cada 30 segundos; transcurridos de 0-90 segundos la solución es incolora; a los 120 segundos la solución toma coloración rojo-púrpura, que se vuelve muy oscura e intensa a los 150 segundos, a los 180 segundos la coloración es violeta y a los 240 segundos se ennegrece debido a la carbonización.

En una tira de papel filtro depositar 0.1 ml de una solución al 0.1% p/v de hidrato de indantriona, desecarla a 105° . En el mismo sitio donde se depositó la indantriona, depositar 0.1 ml de una solución saturada de la muestra, y calentar durante 5 minutos a 105° , se produce una coloración amarilla o café que gradualmente se vuelve malva al enfriarse a la tem

lizar en autoclave a presión 1.5 kg/cm^2 durante 20 minutos, incubar a 37° durante 24 horas para probar la esterilidad del medio.

Suspensión de esporas. Inocular un cultivo de *B. subtilis* (ATCC 6633); N. C. I. B. 8054 en 100 ml de caldo nutritivo, incubar a 37° por 4 ó 5 días hasta 99% de esporulación. Diluir la suspensión de esporas hasta 25% de T a 580 m, utilizando solución de cloruro de sodio como blanco. Pasteurizar a 80° por 20 minutos y guardar en refrigeración.

Medio para ensayo con *B. subtilis*. Peptona 25 g, agar 75 g, agua destilada hasta 5 000 ml. Disolver peptona y agar en agua destilada, ajustar el pH a 7.0, esterilizar en autoclave a 1.05 kg/cm^2 de presión durante 20 minutos.

Preparación de las placas para los ensayos. Fundir el medio en autoclave y transferirlo a un baño a $58^\circ - 60^\circ$. Sanitizar con metanol cada una de las placas de $30.5 \times 30.5 \text{ cm}$, nivelar las placas sirviéndose de un nivel de alcohol. Incubar cada frasco con la cantidad predeterminada de esporas, invirtiendo los frascos para distribuirlas uniformemente. Vertir el medio inoculado sobre las placas con un movimiento circular para formar una

peratura ambiente.

pH. Se determina en una solución acuosa al 2% p/v: es entre 3.5 y 6.0

Agua. Por el método de Karl Fisher, no mayor del 15%.

Toxicidad. Administrar por vía intravenosa una dosis única de 10 mg exento de ácido en un volumen de 0.05 N hidróxido de sodio a cada uno de 5 ratones de peso 18-25 g cada uno, en las siguientes 48 horas ninguno de los ratones deberá morir.

Valoración. Para determinarla se usan sustancias de comparación amoxicilina anhidra o trihidratada, patrones de referencia, siguiendo el método yodométrico descrito en la monografía de ampicilina, o por el método microbiológico descrito a continuación.

Método microbiológico; en placa grande

Reactivos. Medio de cultivo N° 1 deshidratado para ensayo de antibióticos, además adicionar 300 mg de sulfato de manganeso monohidratado por litro de medio de cultivo. Ajustar el pH con NaOH en 7.2, esteri

capa nivelada, se puede flamear la superficie del medio para eliminar burbujas. Una vez que solidifiquen guardarlas a 4°. Poner las placas sobre el diagrama de ensayos y perforar, cada hueco deberá aparecer directamente sobre cada número del diagrama.

La incorporación deberá hacerse lo más pronto posible después de hacer las diluciones, depositar 3 gotas en la cavidad correspondiente, comenzando por la fila uno, una vez comenzada la operación no se deberá interrumpirla. Incubar las placas toda la noche a 30°, medir los diámetros de las zonas con un calibrador de aguja, hasta una aproximación de 0.1 mm, para trabajos de rutina se puede emplear un método de proyección.

Cálculo de las potencias de las muestras. Sumar todas las dosis altas, sumar todas las dosis bajas, calcular el sistema total T, sumando el total de las dosis altas y bajas correspondientes a cada muestra, restar el sistema total correspondiente a la solución del patrón del sistema total relativo a la muestra, esto dará $\pm D$, sumar los totales de todas las sumas de las dosis altas, hacer lo mismo con las dosis bajas. Restar el total de las dosis bajas al total de las dosis altas lo que origina B, determinar $4/B$, multiplicar $4/B$ por el log del radio de la dosis = C, multiplicar $D \times C = M$, obtener

el antilog de $M = P$, multiplicar P por la dilución para llegar a 1.0 u/ml y por el factor del estandar de trabajo, lo que da la potencia de la muestra.

Determinación de la validez del ensayo:

$$SS_T = x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_{64}^2 - \frac{1}{64}(T)^2$$

$$SS_R = \frac{1}{8}(r_1^2 + r_2^2 + \dots + r_8^2) - \frac{1}{64}(T)^2$$

$$SS_C = \frac{1}{8}(c_1^2 + c_2^2 + \dots + c_8^2) - \frac{1}{64}(T)^2$$

$$SS_P = \frac{1}{8}(p_1^2 + p_2^2 + \dots + p_8^2) - \frac{1}{64}(T)^2$$

$$SS_D = \frac{1}{4}(d_1^2 + d_2^2 + \dots + d_{16}^2) - \frac{1}{64}(T)^2$$

$$SS_{R/P} = \frac{1}{64}(r_o - r_e)^2$$

$$SS_{C/P} = \frac{1}{64}(c_o - c_e)^2$$

$$SS_S = \frac{1}{64}(d_H - d_L)^2$$

donde x 's son los diámetros de las 64 zonas; las r 's, c 's y p 's son los totales para las hileras, columnas y preparaciones respectivamente, T es el gran total; d 's son los totales para las 16 soluciones; r_o y r_e son los totales para las hileras impares y pares, c_o y c_e son los totales para columnas impares y pares, d_H y d_L son los totales para las dosis altas y bajas; p_s se refiere a los estándares. Entonces calculamos la desviación del paralelismo:

$$(S_p^2) = \frac{1}{5} [SS_D - (SS_P + SS_S + SS_{R/P} + SS_{C/P})]$$

Varianza

$$(s^2) = \frac{1}{36} [SS_T + SS_{R/P} + SS_{C/P} - (SS_R + SS_C + SS_D)]$$

$$\text{sea } F = S_p^2/s^2$$

si $F < 2.5$, el ensayo es válido.

Estimación de las potencias:

Los problemas se comparan con el estandar y se expresan como porcentajes de la potencia los cuales son R_1 , R_2 , etc., y se calculan con las fórmulas:

$$R_1 = 100 \text{ antilog } M_1$$

$$R_2 = 100 \text{ antilog } M_2$$

Conservación. En frasco bien cerrado, al abrigo de la luz, temperaturas superiores a 37° afectan su estabilidad.

Indicación: Antibiótico.

Reacciones secundarias. Prurito, urticaria, náusea, vómito y diarrea al 2% de frecuencia.

Farmacocinética. Absorción: estable en ácido gástrico, aparece en la sangre 1-2 horas el 92 - 4.7% después de una dosis oral, la absorción no es influenciada por la presencia de comida, su vida media en el suero, órganos y mucosas de aparato respiratorio, fluidos intersticiales, glándulas mamarias, líquido amniótico, sangre umbilical, tejidos fetales, humor acuoso y sangre. Metabolismo y Excreción: la amoxicilina no es convertida en ampilina o en alguna otra sustancia con efecto antibacterial, es excretada como ácido penicilinoico inactivo. De una dosis de 250 mg se recobra 60-70% en orina después de 6 horas.

Usos terapéuticos. Efectivo bactericida en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, del tracto respiratorio inferior y superior, de la piel y tejidos suaves, en infecciones gastrointestinales y en infecciones causadas por germen gram positivos y gram negativos, particularmente Neumococo, Estreptococo, Estafilococos, Gonococos, E. coli, Salmonella, Shiguella, P. mirabilis, H. influenzae.

Dosis. 250 mg cuatro veces al día.

Variación de la dosis: De 1 000 a 2 000 mg al día.

CAPITULO VI

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Bibliografía

- A-1 Martin, Cooks
Farmacia Práctica Remington
XV Edición 1975
- A-2 F. N. E. U. M.
VII Edición
- A-3 Kavanagh Frederick
Analitical Microbiology
Academic Press
New York 1970 100-111
- B-1 Barreto M. y Lima
Amoxicillin in severe infections
Preliminary results
Journal of infectious Diseases
129 (suple) Jun 207 1974
- B-2 Burns M. W. y Devitt
Infections of the lower respiratory tract
Treatment with amoxicillin
Journal of infections Diseases
129 (suple) Jun 235 1974
- B-3 R. N. Brogden
Amoxicillin: A review of its antibacterial and Pharmacokinetic
Properties
Drugs 9;88-140 (1975)
- B-4 Croydon E. A. P. y Sutherland
Amino-p-hidroxibenzilpenicillin
Absortion and excretion in man
Antimicrobial and Chemotherapy 1970

- B-5 Lodola E.
New semisynthetic penicillin; amoxicillin
In vitro experiences and the evaluation of the absorption with
ampicillin
Giornale Italiano di Chemioterapia
20 (1-4) 27-35 Jan-Dec 1973
- B-6 López-Franco R. L.
Evaluación del antimicrobiano amoxicilina
en infecciones de vías aéreas inferiores
Revista Medicina Mexicana 54:461 (1973)
- B-7 K. H. Jones
The toxicology, absorption and pharmacokinetics of amoxicillin
Advances in Clinical Pharmacology 7:20-7 1974
- B-8 Luna Solano J. L. y Silva Baeza
Amoxicilina. Evaluación clínica en gastroenteritis y salmonelosis
en Pediatría
Revista Medicina Mexicana 54:77 1974
- B-9 MacCleod C. Zarowny
Pharmacokinetics and bioavailability of Amoxicillin
Clinical Research 21:1018 1973
- B-10 Medicamentos de Actualidad
Vol. VII 5; 193-93 1972
- B-11 G. Motta-R Malberti
Amoxicillina: Aspetti Microbiologici,
Farmacocinetici E Terapeutici
Il Farmaco (prat) 30 (8):357-73 Aug 1975
- B-12 Murakawa T. Yocota
Amoxicillin, its absorption, excretion and metabolism after oral ad
ministration
Chemotherapy (Tokio) 21:1399 1973

- B-13 Ortega F. F. and Varela
Amoxicilina, una nueva penicilina semisintética derivada del grupo 6 APA, con características especiales.
Revista Medicina Mexicana 53:445 (1973)
- B-14 Renzini G.
Microbiological activity in vitro and in vivo
Antibiótica 11 (3-4) : 117-33 Sep-Dec 1973
- B-15 Rolinsons GN.
Amoxicillin new semisynthetic penicillin
Advances in Clinical Pharmacology 7:2-6 1974
- C- 1 Literatura propiedad de Beecham Research Laboratory
England