

078050

~~047093~~

EJ: 1

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

CONTROL ESPECTROFOTOMETRICO DEL CLORHIDRATO DE  
TETRACICLINA EN DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS  
ELABORADAS EN EL SALVADOR.

Tesis Presentada por

IRIS RODRIGUEZ CHICAS

Previa a la Opción del Título de

Licenciada en Química y Farmacia

OCTUBRE 1971



San Salvador,

El Salvador,

Centro América



## UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR:

Dr. Rafael Menjivar.

SECRETARIO GENERAL:

Dr. Miguel Angel Sáenz Varela.

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

DECANO:

Dr. Raúl Arévalo Alvarez.

SECRETARIO:

Dra. Amelia R. de Cortés.

Agradezco sinceramente al Lic. Julio Ernesto Bolaños y a la Dra. María Olimpia Bolaños de Recinos, por su valiosa colaboración para poder realizar este trabajo.



DEDICATORIA:

A mi madre:

Martha Liliam Chicas.

A mi padre:

Eduardo Adán Rodríguez.

A mi adorado hijito:

Eugenio Efraín Marroquín.

A mis hermanos:

Jonathán y Martha Janeth.

A mis tíos:

Otilia y Efraín Chicas.

A mis padrinos:

Dr. Roberto Rodríguez y  
Angélica de Rodríguez.

A mis familiares y amigos.

# I N D I C E

	p.
I. INTRODUCCION .....	1
II. GENERALIDADES DEL CLORHIDRATO DE TETRACICLINA .....	3
III. DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS .....	12
IV. CONTROL ESPECTROFOTOMETRICO .....	14
V. RESULTADOS .....	17
VI. CONCLUSIONES .....	19
VII. BIBLIOGRAFIA .....	21

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

Los antibióticos por su acción se clasifican en tres grupos:

El 1o. es acción sobre la membrana celular a la cual pertenecen, la penicilina, cefalosporina, bacitracina, ciclocerina.

El 2o. grupo es por inhibición de la síntesis de proteínas, entre estos están: la tetraciclina, cloranfenicol, estreptomina, neomicina y eritromicina.

Y en el 3o. como antimetabólicos de los microorganismos tales como: la sulfonamidas, ácido para amino salicílico.

Los tres antibióticos tetraciclínicos son: clorotetraciclina (aureomicina) oxitetraciclina (terramicina) y tetraciclina, (7). Estas drogas se caracterizan por su amplio espectro antibacteriano, por su eficacia al ser administrados por vía oral y por su índice terapéutico que es muy favorable. Son productos esencialmen

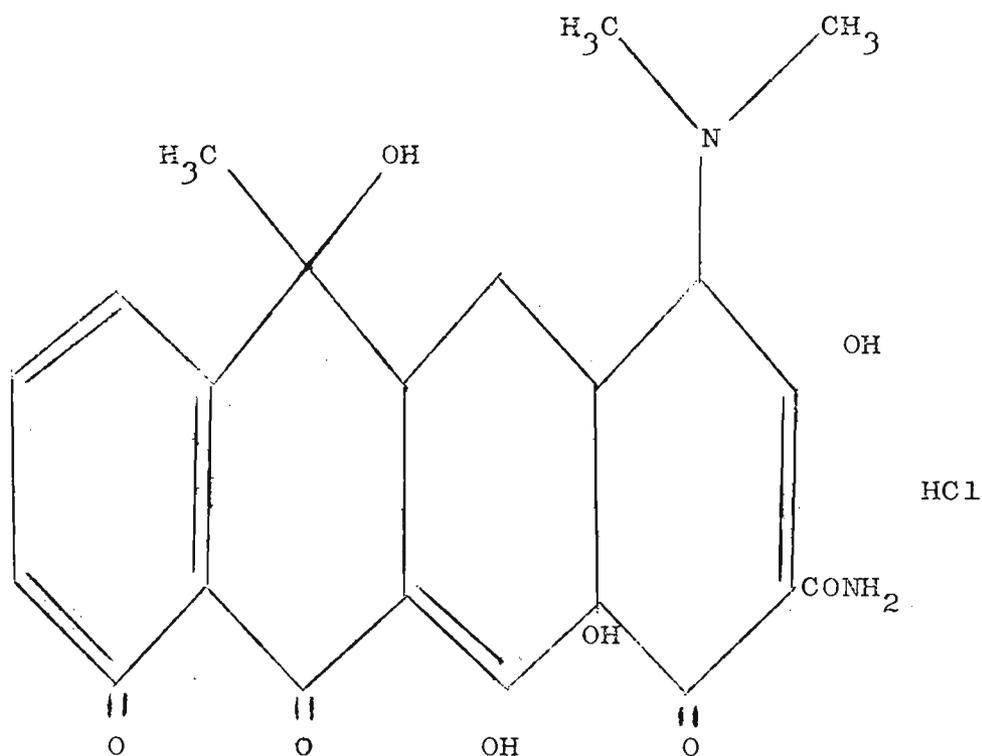
te bacteriostáticos.

En condiciones muy elevadas su empleo en varios casos modifica la infección en lugar de suprimirla completamente. Son muy similares en cuanto a potencia - espectro antibacteriano y metabolismo. Sin embargo la - más ampliamente utilizada por su menor tendencia a causar trastornos gastrointestinales es la tetraciclina, (7).

El objeto de este trabajo es determinar espectrofotométricamente la concentración de tetraciclina en forma de clorhidrato en diferentes cápsulas, jarabes y - gotas elaboradas en El Salvador y comprobar si corresponde a la declarada en la viñeta. Este análisis es indispensable ya que una cantidad mayor de la rotulada destruye la flora bacteriana y una cantidad menor no hace el - efecto deseado y perjudica la salud del paciente. También comprobará la necesidad de un laboratorio de control de calidad en nuestro país.

GENERALIDADES DEL CLORHIDRATO  
DE TETRACICLINA

Clorhidrato de Tetraciclina, (9).



Peso molecular = 480.91

La tetraciclina se obtiene de dos formas:

La primera de ellas consiste en eliminar el --  
átomo de cloruro por dechloración de la clorotetraciclina.  
A esta tetraciclina se le conoce en el comercio con los-

nombres de Tetracina y Acromicina. La segunda permite - obtener la tetraciclina por fermentación directa de una especie de *Streptomyces* y a esta se le conoce en el comercio con los nombres de Steclín y Purociclina, (8-11).

Por ser antibióticos de amplio espectro antibacteriano las tetraciclinas ejercen su acción sobre microorganismos gram positivos y gram negativos de acuerdo a la siguiente tabla: (2)

Microorganismos en los cuales actúa el clorhidrato de tetraciclina, (2).

MICROORGANISMO	ANTIBIOTICO	
<i>Estaphilococos Piogenes A.</i>	gram positivo	+
<i>Estaphilococos Aureos</i>	" "	+
<i>Bacilos subtilis</i>	" "	+
<i>Clostridium Diphtheriae</i>	" "	+
<i>Mycobacteriam tuberculosis</i>	" "	+
<i>Neisseria Meningitides</i>	" Negativo	+
<i>Escherichia Coli</i>	" "	+
<i>Salmonella (Cepas)</i>	" "	+
<i>Seudomonas (Cepas)</i>	" "	+



Además las tetraciclinas pueden ser consideradas drogas de primera elección en infecciones con los siguientes organismos:

Psittacosis L. G. V. grupo del Tracoma,  
 Micloplasma Pneumonial,  
 Pausterella pestis,  
 Bacteriades,  
 Haemophilis ducrei,  
 Herella,  
 Vibriones de cólera,  
 Borrelia recurrentis,  
 Leptospira,  
 Rickettsis.

Las infecciones en las cuales el grupo de las tetraciclinas es de elección son: tifo, fiebre Q. fiebre de la montañas rocosas, (11).

Haemophiles pertusis (tosferina) Klepsiella --  
 pneumonial o bacilo de friedlander, bronconeumonías, meningitis, infecciones urinarias, brusellas (fiebre de --  
 malta), Shigellas (diarreas, infecciones, síndrome disen--  
 térico). Salmonellas (diarreas, infecciones de los ni--  
 ños, meningitis, bronconeumonías, osteomielitis) (K-7-11)

Los efectos tóxicos están en relación con la dosis que se administra ya que con una dosis terapéutica - los síntomas más frecuentes son trastornos gastrointestitinales tales como náuseas, vómitos y diarreas.

Cuando es dado en dosis altas o en uso prolongado se observa: estomatitis y cambios en la membrana de - la mucosa gastrointestinal y tracto genito urinario, (11).

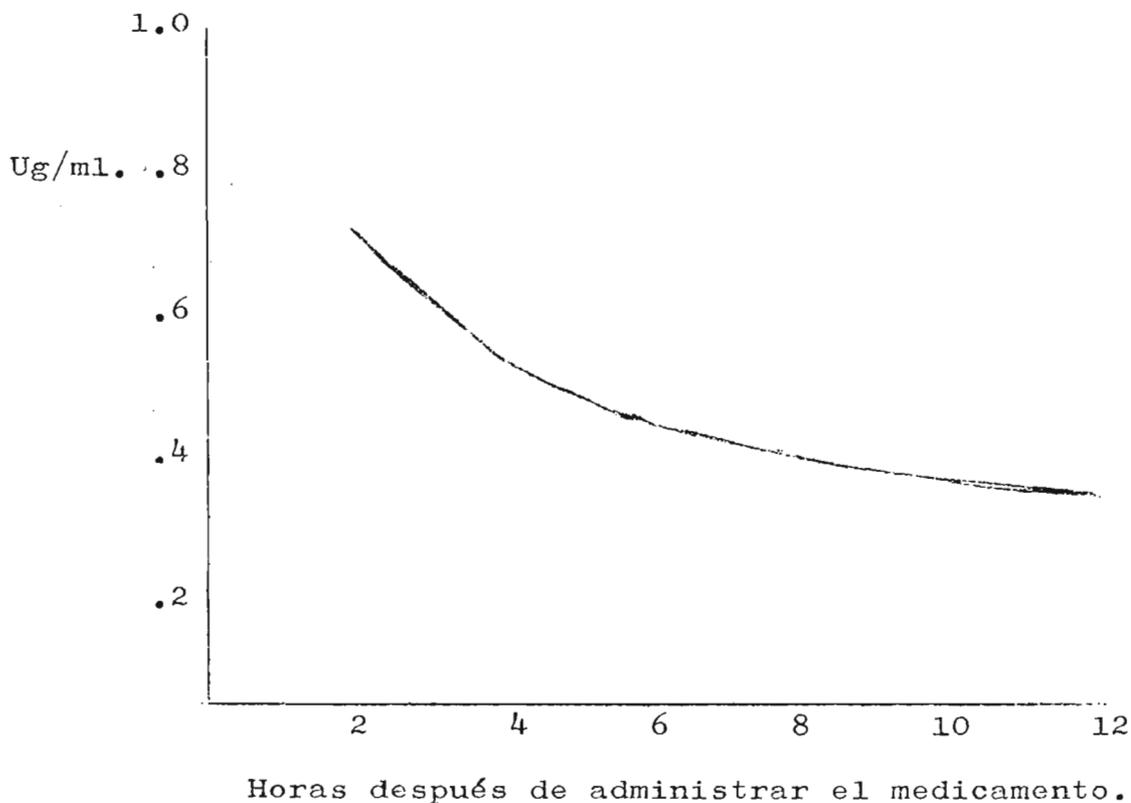
También se observa fotosensibilidad; pero esta es vista con mayor frecuencia al administrar clorotetra-ciclina. Produce también efectos antianabólicos los cuales resultan en pérdida de peso y en un incremento menor del nitrógeno no proteínico, sodio o rivoflavina, hyperfosfatemia y en acidosis, todo lo cual es más pronunciado cuando se tiene deficiencias renales. En un paciente urénico se observa degeneración en las grasas y necrosis de el hígado; ulceración péptica y sangreamiento. En fetos y en niños prematuros se ha observado efectos teratogénicos y peritoneales vistos como inhibición de la línea de crecimiento o como pigmentación de los dientes -- con deformación de los caninos y molares. La pigmentación de los dientes se observa como decoloración amarilla, gris o café, la cual se intensifica con el tiempo y esto es resultado de exposición de los fetos en el útero

o de niños durante el primer año de vida cuando los dientes permanentes están siendo clasificados. Además aunque las tetraciclinas no son muy tóxicas se ha observado que poseen toxicidad para especies de mamíferos y se ha comprobado que la dosis mortal media por vía intravenosa se halla alrededor de 200 miligramos por kilogramo de peso. Además se debe recordar que ésta toxicidad es mayor que la observada con penicilina o sulfamidas al ser inyectadas en animales. Por biópsia se ha llegado a comprobar que las tetraciclinas al ser administradas en grandes dosis han producido lesiones hepáticas y trastornos tubulares renales (parecidos al síndrome de franconi) los cuales se deben a sus productos de desintegración (los trastornos gastrointestinales que causa su empleo se debe a que éstas drogas poseen cierta acción irritante local), (7-8)

Con respecto a su metabolismo todas estas drogas son absorbidas en forma rápida por el tubo digestivo; pero al mismo tiempo en una forma incompleta ya que las sales de calcio dificultan su absorción y pueden quedar cantidades variables en el intestino grueso y pueden alterar la flora bacteriana del contenido intestinal en una forma considerable. Por experiencia se ha comprobado que con una administración de 200 mg. de tetraciclina por vía oral se produce una concentración sé

rica de aproximadamente 0.7 ug/.mls. en un tiempo menor de dos horas, esta concentración disminuye con el tiempo y al cabo de doce horas se tiene aproximadamente la mitad de esta cifra (ver figura No. 1), (5-6-10).

Figura No. 1

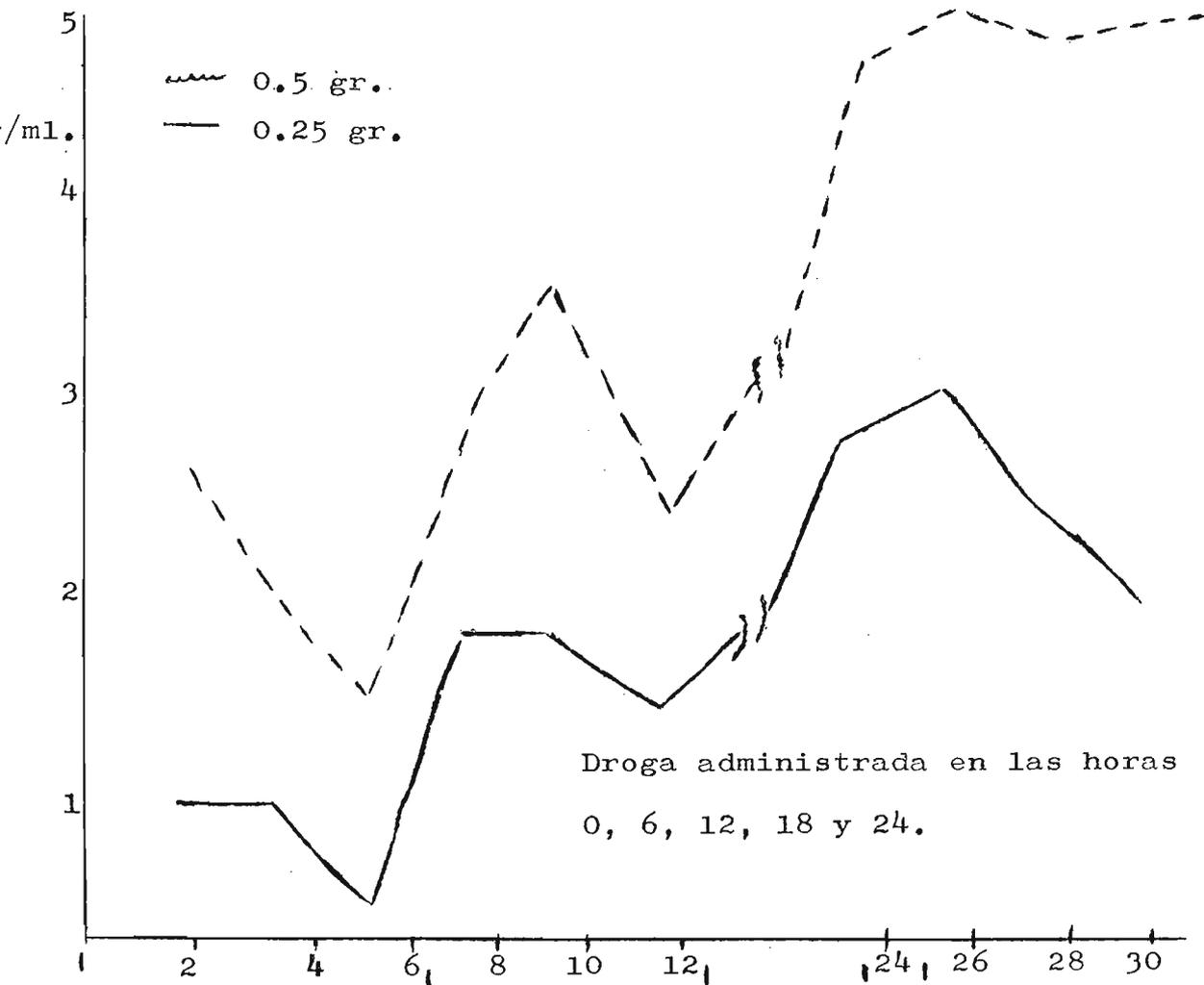


Esta figura nos representa las concentraciones séricas medias después de administrar por vía oral 0.25 gr. de tetraciclina, (14).

La lenta eliminación se puede explicar por el bajo aclaramiento renal de la droga durante las primeras doce horas, en las cuales solo aparece en la orina del 10 al 20 % de la dosis dada, (5).

Cuando se administra la tetraciclina con intervalos de 6 horas se observa un incremento gradual en la concentración sanguínea tal como se indica en la Figura No. 2, (5).

Figura No. 2, (14)



Este producto es distribuido por los diferentes tejidos y posiblemente penetra en las células, pero debido a su acción quelante la concentración en líquido cefalorraquídeo es menor que en el plasma. En los dientes y en los huesos tiende a localizarse la tetraciclina, donde se puede distinguir por su fluorescencia la cual es difusa pero tiende a desaparecer de los tejidos en un lapso de 24 horas aproximadamente. Excepto en los huesos, dientes y tejidos inflamados en los cuales persiste por un tiempo mayor. En tejido neoplásico se fija por un tiempo extraordinariamente largo, (5).

Por otra parte la absorción de tetraciclina por el tubo digestivo ha sido objeto de numerosos estudios, y se ha llegado a comprobar que los antiácidos del tipo de hidróxido de aluminio disminuyen la absorción del antibiótico; lo mismo las sales de calcio, por lo que en la actualidad se le añade metafosfato y otros compuestos a los preparados a base de tetraciclina, con el objeto de disminuir los efectos no deseados del ión calcio sobre la absorción y aumentar la captación de tetraciclina, (5).

El problema parece complicarse por la razón de que algunas cápsulas de los primeros tiempos llevan en -

su composición sales de calcio por lo que la simple eliminación de dichas sales mejora la absorción del producto y esta puede ser incrementada por el ácido cítrico, por las preparaciones de hidrócloruro, sodio, exametafosfato o glucosamida.

Por otro lado la distribución de las tetraciclinas en el organismo varía con la especie, pero esta diferencia parece ser más cuantitativa que cualitativa. Las tetraciclinas son distribuidas en los tejidos intra y extra celularmente y atraviesan la barrera placentaria. Se encuentran cantidades considerables en la leche, saliva, carnes, esclerótica, iris y en el humor vítreo, y se obtienen en alta concentración al ser inyectadas intravenosamente en el líquido cerebro espinal son también encontradas en la pulpa dentaria, dentina y cemento. En los huesos se encuentra en forma de complejos de tetraciclina - calcio ortofosfato y a este es debido posiblemente la quelación.

La eliminación de las tetraciclinas varía con el compuesto y la especie y se hace por medio de la orina, vómitos y heces, (5-8).

## DIFERENTES FORMAS

## FARMACEUTICAS

## JARABES

Fórmula Analizada	Sustancias	Fecha Vencimiento	Concentración Rotulada
No. 1	Clorh. de tetraciclina	julio 1972	125 mgs/5cc
No. 2	" "	junio 1972	" "
No. 3	" "	dic. 1972	" "

## SUSPENSIONES

Fórmula Analizada	Sustancias	Fecha Vencimiento	Concentración Rotulada
No. 1	Clorh. de tetraciclina	feb. 1974	125 mgs/5cc

## G O T A S

Fórmula Analizada	Sustancia	Fecha Vencimiento	Concentración Rotulada
No. 1	Clorh. de tetraciclina	oct. 1971	100 mgs/cc.

## C A P S U L A S

Fórmula Analizada	Sustancia	Fecha Vencimiento	Concentración Rotulada
No. 1	Clorh. de tetraciclina		250 mgs/Cp.
No. 2	" "		250 mgs/Cp.
No. 3	" "		250 mgs/Cp.
No. 4	" "	enero 1972	250 mgs/Cp.
No. 5	" "		250 mgs/Cp.
No. 6	" "		250 mgs/Cp.
No. 7	" "		250 mgs/Cp.



El material es el corrientemente usado en el laboratorio de análisis de medicamentos. Y el aparato empleado es el Espectrofotómetro Beckman - B.

Método de la farmacopea de los Estados Unidos.

Disolver cerca de 40 mgs. de tetraciclina clorhidrato, exactamente pesados en agua hasta marcar exactamente 250 mls. y mezclar. Pipetear 10 mls. de esta solución en un frasco volumétrico de 100 mls. agregar 75 mls. de agua y 5 mls. de Na OH 5N, agregar agua a columna, y mezclar. Exactamente 6 minutos después de la adición del NaOH medir la absorvancia de la solución a 380 mu. En un espectrofotómetro adecuado, usando agua como blanco y calcular la absortividad, (12).

Los límites de confianza del error de la actividad determinada no son inferiores al 95 % ni superiores al 105 % de la actividad determinada, (4).

As = Absorvancia del Standar.

Au = Absorvancia del problema.

## JARABES

Fórmula	As	Au
No. 1	0.41	0.47
No. 2	0.41	0.52
No. 3	0.41	0.60

## SUSPENSIONES

Fórmula	As	Au
No. 1	0.41	0.52

## GOTAS

Fórmula	As	Au
No. 1	0.41	0.54

## C A P S U L A S

Fórmula	As	Au
No. 1	0.41	0.32
No. 2	0.37	0.40
No. 3	0.41	0.42
No. 4	0.41	0.60
No. 5	0.41	0.44
No. 6	0.41	0.45
No. 7	0.41	0.35

## JARABES

Fórmula	Sustancia	Concentración Rotulada	Concentración Práctica	%
No. 1	Clorh. de tetra.	125 mgs/5cc	141.5 mgs/5cc	115.2
No. 2	" "	125 mgs/5cc	151.5 mgs/5cc	121
No. 3	" "	125 mgs/5cc	182.5 mgs/5cc	146

## SUSPENSIONES

Fórmula	Sustancia	Concentración Rotulada	Concentración Práctica	%
No. 1	Clorh. de tetra.	125 mgs/5cc	151.25	121

## GOTAS

Fórmula	Sustancia	Concentración Rotulada	Concentración Práctica	%
No. 1	Clorh de tetra.	100 mgs/cc	131 mgs/cc	131

## C A P S U L A S

Fórmula	Sustancia	Concentración Rotular	Concentración Práctica	%
No. 1	Clorh. de tetra.	250 mgs/Cp	195 mgs/Cp	78
No. 2	Clorh. de tetra.	250 mgs/Cp	265 mgs/Cp	106
No. 3	" "	250 mgs/Cp	255 mgs/Cp	102
No. 4	" "	250 mgs/Cp	365 mgs/Cp	146
No. 5	" "	250 mgs/Cp	265 mgs/Cp	106
No. 6	" "	250 mgs/Cp	272 mgs/Cp	109
No. 7	" "	250 mgs/Cp	217.5 mgs/Cp	87

## C O N C L U S I O N E S

10. Los jarabes analizados contienen mayor concentra--  
ción de la permitida por la farmacopea de los Estados Unidos.
  
20. Las suspensiones analizadas contienen mayor concentración que la permitida por la farmacopea de los Estados Unidos.
  
30. Las gotas analizadas tienen mayor concentración --  
que la que permite la farmacopea de los Estados --  
Unidos.
  
40. De las cápsulas analizadas las muestras 2, 4, 5 y  
6, contienen mayor concentración que lo que permite la farmacopea de los Estados Unidos.
  
50. Las muestras 1 y 7 de las **o** cápsulas contienen menor  
concentración que la permitida por la farmacopea -

de los Estados Unidos.

6o. De las doce muestras analizadas: jarabes, suspensiones, gotas y cápsulas solamente la muestra de cápsulas número 3 contiene la concentración rotulada.

7o. Los resultados obtenidos comprueban que el clorhi--drato de tetraciclina en forma de gotas, suspensio--nes, jarabes y cápsulas elaborados en El Salvador - solamente el 8.3 % cumplen los requisitos que manda la farmacopea, mientras que el 91.7 % no los cum---plen por lo que es necesario un laboratorio de con--trol de calidad, que garantice la efectividad de éstos fármacos.

B I B L I O G R A F I A

1. American Journal of Pharmacy No. 12, dic. 1963.
  
2. BARTIZZA, C. M., SOTO MAUSO, A. Microbiología, Octava edición 1958.
  
3. BERK, J. E. y KANTOR, S. M: Demethyl - Chortetracycline - Induced fluorescence of gastric sediment; Use of Differentiate benign and, malignant, gastric lesions - J.A.M.A., 179: 998: 1962.
  
4. Especificaciones para la inspección de la calidad de las preparaciones farmacéuticas 2ª. -- Edición de la Farmacopea Internacional organización Mundial de la Salud: 1970.
  
5. GOTH, Andrés "Farmacología Médica" 5ª. Edición 1971.
  
6. GOLDSTEIN, Avram y colaboradores, Principles of Drug Action Hoeber medical Divición, New York, 1968.

7. KUSCHINSKY, Müllmann; Manual de Farmacología Martín-S. A. Barcelona 1967.
8. LEWIS, John, Jacob, Lewis's Pharmacology 4ª. Edición the Willians and Wilkins Company - Baltimore 1970.
9. MARTIN COOK, Levalier y colaboradores "Farmacia Práctica de Remington", 2ª. edición 1960.
10. OWEN, L. N; fluorescence of tetracycline in bone tumours; normal bone, and teeth, Nature-190: 500, 1961.
11. Pagola Antibióticos "Monografía" 1958 - 1959.
12. The Pharmacopeia of the United States of America. -- XVI, Mack Publishing Company Easton -- P. A. 1960.
13. The Pharmacopeia of the United States of America. -- XVII. Mack Publishing Company Easton - P. A. 1.
14. Welch y Cal. Principios y Practicos de terapia de Antibióticos New York 1954: enciclopedia médica.