

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**EVALUACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA DE
COMPRIMIDOS A BASE DE TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL
160-800 mg, COMERCIALIZADOS EN LA CIUDAD DE GUATEMALA.**



INFORME FINAL DE TESIS

Presentado por

LIDIA BEATRIZ OCHOA SAZO

Para optar al título de

QUIMICA FARMACEUTICA

Guatemala, noviembre de 1998

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

06
T(1913)
C.4.

JUNTA DIRECTIVA

FACULTAD DE CC. QQ. Y FARMACIA.

| | |
|-------------------|--|
| DECANA | <i>Lidca. Hada Marieta Alvarado Beteta</i> |
| SECRETARIO | <i>Lic. Oscar Federico Nave Herrera</i> |
| VOCAL I | <i>Dr. Oscar Manuel Cobar Pinto</i> |
| VOCAL II | <i>Dr. Ruben Daniel Velásquez Miranda</i> |
| VOCAL III | <i>Lic. Rodrigo Herrera San José</i> |
| VOCAL IV | <i>Br. Herberth Raúl Arévalo Alvarado</i> |
| VOCAL V | <i>Br. Manola Anleú Fortuny</i> |

ACTO QUE DEDICO

- A DIOS:** *Gratitud por ser fuente de luz, sabiduría y bendición, infinitas gracias, por que si no fuera por ti, hoy no llegaría a culminar esta meta.*
- A MI MADRE:** *LIDIA SAZO, Con mucho Amor y cariño. Mil gracias, por ayudarme y estar siempre conmigo, apoyándome a lograr este triunfo, que espero signifique un pequeño reconocimiento del esfuerzo tan grande que siempre has hecho por mi. Te quiero mucho mamita.*
- A MIS HERMANOS:** *Sergio y Armando, con un cariño especial. Gracias por su ayuda.*
- A MIS SOBRINOS:** *Madeleine y Werner. Con mucho cariño.*
A MIS SOBRINOS POLITICOS: *En especial a Sabdi, Gabriel y Axel.*
- A MIS CUÑADAS:** *Karla y Mayra. Con afecto.*
- A MI FAMILIA EN GENERAL:** *Especialmente a mis abuelitos, tías, primas. Con mucho afecto y cariño.*
- A TI DIXON, MI AMOR:** *Gracias, por tu paciencia, por ayudarme, por estar conmigo en todo momento, gracias por tu amor. Te quiero.*
- A MIS AMIGAS:** *Gracias por la amistad sincera que siempre me han brindado, con cariño, éxitos a todas.*
- A LA FAMILIA:** *Molina Gamarro, con mucho afecto.*
- ESPECIALMENTE:** *A todas aquellas personas que de una u otra forma colaboraron a la realización de este trabajo. Gracias.*

AGRADECIMIENTO

A DIOS

POR SU ASESORIA Y COLABORACION: A la realización de esta tesis. Gracias.

Licda. Smima Velásquez.

Lic. Roberto Benavides.

Lic. Rolando López.

Licda. Beatriz Batres de Jiménez.

Licda. Silvia Echeverría.

Dr. Ruben Velásquez

A la Universidad de San Carlos de Guatemala.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

A todas las personas que colaboraron, especialmente a mi amiga, Licda. Nuria Salas Méndez

INDICE

| | pg |
|---------------------------|----|
| 1 RESUMEN | 1 |
| 2 INTRODUCCION | 2 |
| 3 ANTECEDENTES | 3 |
| 4 JUSTIFICACION | 7 |
| 5 OBJETIVOS | 8 |
| 6 HIPOTESIS | 9 |
| 7 MATERIALES Y METODOS | 10 |
| 8 RESULTADOS | 15 |
| 9 DISCUSION DE RESULTADOS | 31 |
| 10 CONCLUSIONES | 34 |
| 11 RECOMENDACIONES | 36 |
| 12 REFERENCIAS | 37 |
| 13 ANEXOS | 40 |

1. RESUMEN

Mediante el presente trabajo de investigación, se evaluó la calidad físicoquímica de comprimidos que se preparan a base de Trimetoprim-Sulfametoxazol 160-800 mg, registrados y comercializados en establecimientos farmacéuticos de la ciudad capital de Guatemala. Esta asociación antimicrobiana tiene amplia demanda en su uso.

Para el desarrollo de la parte experimental, se muestreó el 50 % de las marcas comerciales registradas en el Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud, de tres lotes diferentes, el análisis respectivo se efectuó en triplicado.

Los ensayos que incluyó dicho análisis fueron apariencia, textura, friabilidad, dureza, desintegración, variación de peso, identificación y cuantificación del principio activo.

De acuerdo a los resultados obtenidos se determinó que ninguna de las marcas comerciales cumplieron con las especificaciones requeridas, únicamente los ensayos de apariencia, textura, friabilidad y variación de peso fueron satisfactorios para todas las marcas.

Se concluye que no todos los laboratorios farmacéuticos que manufacturan estos medicamentos, están conscientes de la importancia y responsabilidad en cuanto a garantizar la calidad de sus productos, debido a que no cumplen con los requerimientos de calidad exigidos para esta forma farmacéutica, lo cual pone en duda la efectividad de los mismos.

2. INTRODUCCION

La asociación de Trimetoprim-Sulfametoxazol, actúa como un antimicrobiano de amplio espectro, utilizado principalmente para ciertas patologías que afectan con mucha frecuencia a la población guatemalteca como lo son; infecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias, infecciones del tracto gastrointestinal, así como, con menor frecuencia infecciones de las vías genito-uritarias.

Es de suma importancia que todo producto farmacéutico sea de calidad, debido a que existe riesgo para el paciente al consumir medicamentos que no cumplan con las especificaciones establecidas, más aún en el caso de los antimicrobianos.

El control de calidad en una industria farmacéutica garantiza la efectividad de los productos farmacéuticos; por ello su evaluación es importante, debido a que algunos laboratorios no cuentan con un control estricto que asegure que éstos productos cumplen con las especificaciones de calidad que establece la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23) y Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (5ª ed).

El presente trabajo de investigación tiene como principal objetivo, evaluar la calidad fisicoquímica de comprimidos de Trimetoprim Sulfametoxazol 160-800 mg. Comercializados en Guatemala, que se encuentran registrados en el Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud.



3. ANTECEDENTES

En Guatemala no se dispone de información referente a estudios específicos sobre el tema a investigar "Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos cuyo principio activo es Trimetoprin-Sulfametoxazol (160-800 mg)". Sin embargo, se encuentra evaluación de la calidad fisicoquímica de otros principios activos como los siguientes:

- 3.1 Aguilar, A.M. con el trabajo "Contribución al estudio de control de calidad de medicamentos en la industria farmacéutica de Guatemala", establece que todos los sectores en el uso de medicamentos incluyan las bases para el establecimiento de un sistema efectivo de control de calidad de productos farmacéuticos y cosméticos
- 3.2 López García, E. Realizó el trabajo de investigación "Determinación de la calidad de algunos geles de hidróxido de magnesio que se expenden en farmacias comerciales". Se analizaron 16 productos de 32 registrados en la D.G.S.S. realizando ensayos químicos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XIX) para determinar la calidad antiácida de los mismos; llegando a la conclusión que los geles de hidróxido de aluminio y magnesio que se expenden en Guatemala, no satisfacen plenamente las especificaciones de calidad que establece la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XIX); ni lo expresado en la etiqueta de cada producto.
- 3.3 De Rivera Galdamez Reyes, P. Realizó el estudio "Control de calidad físico de comprimidos con cubierta entérica que se comercializan en Guatemala": En donde se considero de vital importancia la prueba de desintegración encontrándose que solamente uno de los 16 productos analizados cumplen con los ensayos realizados. Se concluyó que en Guatemala dichos productos no se

ajustan a las normas de calidad físicas establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII).

3.4 Cruz Aguilar, M. Desarrollo el trabajo "Evaluación de la calidad fisicoquímica de suspensiones orales manufacturadas por la industria farmacéutica nacional". El presente estudio demostró que las suspensiones analizadas, entre las cuales se encuentra la suspensión de Trimetoprim Sulfametoxazol, no cumplen con todos los ensayos realizados, ya que algunas de ellas incumplen con determinados requisitos, confirmando que el 16.25% no cumplen con al menos uno de los ensayos realizados. Debido a ello se concluyó que las suspensiones orales manufacturadas por la industria nacional estudiadas, no satisfacen en su totalidad los requerimientos de calidad exigidos por la Farmacopeas de los Estados Unidos (USP XXII), Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (5ª ed), Farmacopea Británica, así como las especificaciones que aparecen en B.M. Colombo.

3.5 De León Anzueto, M.I. Realizo el trabajo "Evaluación de la calidad física de comprimidos sin cubierta que distribuye la Droguería Nacional a los diferentes servicios de salud del país". Los ensayos realizados fueron: peso, dureza, friabilidad y desintegración, encontrándose que el 56.66 % no cumple con las especificaciones de calidad establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII).

3.6 Lau Fuentes, C.k. Desarrollo el trabajo "Evaluación de la calidad fisicoquímica de antigripales en cápsulas que manufactura y distribuye la industria farmacéutica en Guatemala" encontrando que el 80 % de las muestras analizadas cumplen con todos los ensayos realizados no así el 20 % restante, debido a la falla de uno o dos ensayos entre los cuales están variación de peso y cuantificación del principio activo, requisitos que establece la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23).

3.7 De León Maldonado, H.J. Realizo el trabajo de investigación "Antiácidos orales de hidróxido de aluminio y magnesio, evaluación de su calidad fisicoquímica." Donde se cumple con algunas especificaciones que establece la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23), pero no a cabalidad como lo son: cuantificación del principio activo, pH y capacidad de neutralización de ácido establecida, por lo tanto se concluyó que no se lleva a cabo un estricto control de calidad de los medicamentos antiácidos que aseguren sus óptimas propiedades terapéuticas.

3.8 Chew Martínez, H.R. Realizó la investigación "Evaluación de la calidad de polvos en sobres a base de ácido acetil salicílico". Se analizaron 3 muestras de cada marca constituida por 20 sobres, cumpliendo únicamente el 25 % con la hermeticidad y con la cuantificación del principio activo. Los ensayos de variación de peso, uniformidad de contenido, propiedades físicas, porcentaje de humedad, ausencia de ácido salicílico, e identificación si cumplen en un 100 %, con las especificaciones que establece la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXI).

3.9 Sandoval López, M. Realizo el trabajo "Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de Metronidazol que se comercializa en Guatemala". De 24 laboratorios, que manufacturan y comercializan en nuestro país metronidazol en comprimidos, se seleccionaron 4, de los cuales se evaluaron 3 lotes diferentes de 40 comprimidos cada uno de producciones diferentes y se analizaron 12 muestras de cada laboratorio. Se llegó a la conclusión que el 100 % de las muestras analizadas cumplen con los ensayos de apariencia, color, textura, dureza, friabilidad, desintegración, variación de peso e identificación del principio activo, exigido por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (5ª ed). Únicamente el 75% de las muestras analizadas cumplen con el ensayo de cuantificación de metronidazol que exige la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23).

- 3.10 Pérez Hernández, Emilce C. Con el estudio "Control químico de comprimidos que contienen Diyodohidroquin y Yodoclorhidroquin". Se concluyo que ninguna marca comercial de las 4 analizadas cumplen con todas las especificaciones de calidad que establece la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXI), por lo que se infiere que no se efectúa un control estricto de calidad.
- 3.11 Alegria López, Z. J. "Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de ranitidina que manufactura y comercializa la industria farmacéutica nacional". Basándose en los resultados obtenidos en el análisis fisicoquímico realizado en los medicamentos a base de ranitidina de tres marcas comerciales registradas se obtuvo que en el ensayo de uniformidad de dosis y análisis de disolución cumplen en un 100 % con las especificaciones establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23). Mientras que el 22 % no cumple con el análisis de aspecto y el 11 % no cumple con el ensayo de cuantificación del principio activo.
- 3.12 Montes de León, B.M. Realizó el trabajo "Evaluación de la calidad fisicoquímica de los comprimidos efervescentes que se distribuyen en Guatemala". Se concluyo que según el estudio, los comprimidos que se distribuyen en Guatemala no cumplen en su totalidad con las especificaciones de calidad que exigen las autoridades de salud.

4. JUSTIFICACION

Los comprimidos a base de Trimetoprim-Sulfametoxazol Forte, actúan como una asociación antimicrobiana que actualmente tiene gran demanda por la población guatemalteca, debido a que es prescrita para infecciones respiratorias, gastrointestinales, genito-urinarias por su amplio espectro de acción. Existe un número considerable de marcas comerciales registradas en la Dirección General de Servicios de Salud, las cuales se distribuyen en distintas farmacias de la ciudad capital.

Algunos laboratorios farmacéuticos no efectúan un estricto control de calidad de sus productos, y debido a que todo medicamento debe cumplir con especificaciones de calidad, es de suma importancia que se cumplan los requerimientos de identidad, pureza, eficacia y seguridad para garantizar al consumidor final su efectividad. Derivado de estos aspectos es necesario efectuar una evaluación fisicoquímica de la calidad de los comprimidos de Trimetoprim-Sulfametoxazol (160-800) mg, que se comercializan en la ciudad capital de Guatemala.

5. OBJETIVOS

5.1 GENERALES:

5.1.1 Evaluar la calidad fisicoquímica de comprimidos preparados a base de la asociación Trimetoprim Sulfametoxazol, que se comercializan en las diferentes farmacias de la ciudad capital de Guatemala, por medio de los ensayos que establece la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23) y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (5ª ed).

5.2 ESPECIFICOS:

5.2.1 Identificar y cuantificar el principio activo en los comprimidos de Trimetoprim Sulfametoxazol 160-800 mg, comercializados en la ciudad capital de Guatemala, según los parámetros que establece la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23).

5.2.2 Determinar si los comprimidos de Trimetoprim Sulfametoxazol 160-800 mg que se comercializan en la ciudad capital de Guatemala, cumplen con los ensayos físicos, químicos, mecánicos y organolépticos, según las normas que establece la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23) y Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (5ª ed).

6. HIPOTESIS

Los comprimidos a base de Trimetoprim-Sulfametoxazol 160-800 mg que se comercializan en las diferentes farmacias del país, cumplen con las especificaciones de calidad establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23) y Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (5ª ed).

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO:

Comprimidos a base de Trimetoprim-Sulfametoxazol 160-800 mg, registrados en el Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud y que se comercializan en las farmacias de Guatemala.

7.2 MATERIALES:

7.2.1 RECURSOS HUMANOS:

Autora: Br. Lidia Beatriz Ochoa Sazo.

Asesora: Licda. Smirna Velásquez R.

7.2.2 RECURSOS MATERIALES:

7.2.2.1 REACTIVOS:

Metanol HPLC

Acetonitrilo HPLC

Trietilamina

Acido acético diluido

Trimetoprim-Sulfametoxazol RS USP

Agua desmineralizada

Comprimidos de Trimetoprim-Sulfametoxazol 160-800 mg

7.2.2.2 EQUIPO DE LABORATORIO:

HPLC (Cromatógrafo líquido de alta presión)

Balanza Analítica

Friabilizador Roche

Medidor de resistencia a la rotura de tabletas tipo Erweka mod. TB 24

Aparato de desintegración

Espectrofotómetro UV

Aparato ultrasonido

Detector

Bomba

Integrador

Columna 300x3.9 mm de diámetro interno con empaque L1 (C18)

Cristalería

7.2.2.3 EQUIPO DE OFICINA:

Computadora

Impresora

Diskette

Literatura Científica (libros, revistas, boletines, etc.)

Utiles de escritorio

7.3 PROCEDIMIENTO:

- **Identificación del problema**
- **Delimitación del problema**
- **Elaboración y aprobación de anteproyecto**
- **Revisión bibliográfica**
- **Elaboración y aprobación de protocolo**
- **Análisis estadístico**

- Recolección de las muestras
- Elaboración de la parte experimental
- Análisis de resultados y discusión
- Elaboración de informe final
- Presentación de informe final

7.3.1 ENSAYOS ORGALEPTICOS:

APARIENCIA:

Uniformidad del color; si son blancos existirá uniformidad del color, si son coloreados no exhibirse puntos de mayor pigmentación o puntos blancos, ni presencia de moteado (12.14).

TEXTURA:

Ausencia o presencia de grietas, microcatéteres o polvo suelto sobre la superficie (12.14).

Los comprimidos deben ser resbaladizos (12.13).

7.3.2 ENSAYOS MECANICOS:

FRIABILIDAD:

Colocar 6 gramos de comprimidos, eliminar el polvo y pesar. Se colocan en el tambor, cerrar la tapadera y dejar rodar a 25 revoluciones por minuto, durante 4 minutos, se elimina el polvo y se pesan de nuevo. Se considera satisfactorio el ensayo si es igual o inferior al 0.8%. (12.14)

DUREZA:

Colocar la tableta en el durómetro, encender el aparato para que aplique la fuerza y luego realizar la lectura, registrar los datos (12.14).

7.3.3 ENSAYOS FISICOS.

DESINTEGRACION.

Colocar un comprimido en cada uno de los seis tubos de la canasta, agregar una malla de metal de mesh 10 a cada tubo y operar el aparato, se utiliza agua como fluido de inmersión a menos que otro fluido sea especificado en la monografía individual, y debe mantener a 37 ± 2 grados centígrados. Observar los comprimidos entre el tiempo límite especificado en la monografía individual, todos los comprimidos deben desintegrarse. Si uno o dos comprimidos no se desintegran completamente, repetir el ensayo sobre 12 comprimidos adicionales: no menos de 16 del total de 18 comprimidos evaluados deben desintegrarse. Tiempo máximo: 30 minutos. (12.14).

VARIACION DE PESO:

Pesar 20 comprimidos individualmente, si cada uno de los pesos individuales está dentro del 90-110% del peso promedio, se acepta como satisfactorio el ensayo de variación de peso (12.14).

7.3.4 CUANTIFICACION DEL PRINCIPIO ACTIVO:

FASE MOVIL:

Mezclar 700 ml de agua , 200 ml de acetonitrilo y 1 ml de trietilamina , llevar a volumen de 1 litro con agua, desgasificar con cuidado mediante ultrasonido.

PREPARACION DEL STANDARD:

En un matraz aforado de 25 ml, pesar con exactitud 500 mg de Sulfametoxazol y 500 mg de Trimetoprim, disolver en metanol y enrasar.

Pipetear 1.0 ml de esta solución en un matraz aforado de 10 ml, llevar a volumen con acetonitrilo.

PREPARACION DE LA MUESTRA:

Reducir 2 comprimidos a polvo y pesar con exactitud 500 mg de este polvo en un matraz aforado de 25 ml. Añadir 20 ml de metanol, tratar durante 15 minutos con ultrasonido y enrasar con metanol. Centrifugar parte de esta solución límpida sobrenadante en un matraz aforado de 10 ml de metanol y enrasar con fase móvil.

7.4 DISEÑO DE INVESTIGACION:

DISEÑO DE MUESTREO: Debido a que los costos son muy elevados en la realización de la investigación, se llevó a cabo el análisis con el 50% de las marcas comerciales de comprimidos Trimetoprim-Sulfametoxazol 160-800 mg, que se encuentran registradas en la D.G.S.S y comercializadas en las distintas farmacias de la ciudad capital de Guatemala. Se utilizaron 120 comprimidos por análisis de cada casa farmacéutica para hacer un total de 480 comprimidos.

ANALISIS DE RESULTADOS:

Se evaluaron los siguientes aspectos:

- Ensayos Organolépticos: Apariencia y textura.
- Ensayos Mecánicos: Friabilidad y dureza.
- Ensayos Físicos: Desintegración y variación de peso.
- Ensayos Químicos: Identificación y cuantificación del principio activo.

Se analizaron las muestras según requisitos de calidad establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23) y Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (5^o ed).

8. RESULTADOS

TABLA No.1

ENSAYOS ORGANOLEPTICOS

| MUESTRA | LOTE | APARIENCIA | TEXTURA |
|---------|--------|------------|---------|
| L1 | 9806 | + | + |
| L2 | 9717 | + | + |
| L3 | 9801 | + | + |
| V1 | 6V8429 | + | + |
| V2 | 6C640 | + | + |
| V3 | 6S4201 | + | + |
| S1 | 8023 | + | + |
| S2 | 7039 | + | + |
| S3 | 6062 | + | + |
| HF1 | 157 | + | + |
| HF2 | 9801 | + | + |
| HF3 | 139 | + | + |

ESPECIFICACIONES:

Apariencia: Uniformidad de color y sin moteado.

Textura: Ausencia de grietas

TABLA No. 2

**EVALUACION DE LA RESISTENCIA
A LA ABRASION**

| MUESTRA | LOTE | FRIABILIDAD (%) | RESULTADO |
|----------------|-------------|------------------------|------------------|
| L1 | 9806 | 0.12 | + |
| L2 | 9717 | 0.14 | + |
| L3 | 9801 | 0.18 | + |
| V1 | 6V8429 | 0.005 | + |
| V2 | 6C640 | 0.025 | + |
| V3 | 6S4201 | 0.014 | + |
| S1 | 8023 | 0.04 | + |
| S2 | 7039 | 0.03 | + |
| S3 | 6062 | 0.05 | + |
| HF1 | 157 | 0.28 | + |
| HF2 | 9801 | 0.66 | + |
| HF3 | 139 | 0.37 | + |

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio el ensayo si es igual o inferior a 0.8 %.

TABLA No. 3

DETERMINACION DE DUREZA

| MUESTRA | LOTE | DUREZA(Kg-F) | RESULTADO |
|----------------|-------------|---------------------|------------------|
| L1 | 9806 | 15.3 | - |
| L2 | 9717 | 14.07 | - |
| L3 | 9801 | 14.69 | - |
| V1 | 6V8429 | 14.68 | - |
| V2 | 6C640 | 15.3 | - |
| V3 | 6S4201 | 14.99 | - |
| S1 | 8023 | 12.62 | - |
| S2 | 7039 | 10.65 | - |
| S3 | 6062 | 11.64 | - |
| HF1 | 157 | 12.13 | - |
| HF2 | 9801 | 11.23 | - |
| HF3 | 139 | 11.68 | - |

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio si se encuentra entre el rango de 4-7 Kg-F.

TABLA No. 4

**EVALUACION DE LA DESINTEGRACION
DE LOS COMPRIMIDOS**

| MUESTRA | LOTE | DESINTEGRACION (MIN) | RES |
|----------------|-------------|-----------------------------|------------|
| L1 | 9806 | 38 | - |
| L2 | 9717 | 36 | - |
| L3 | 9801 | 35 | - |
| V1 | 6V8429 | 20 | + |
| V2 | 6C640 | 16 | + |
| V3 | 6S4201 | 15 | + |
| S1 | 8023 | 19 | + |
| S2 | 7039 | 7 | + |
| S3 | 6062 | 14 | + |
| HF1 | 157 | 11 | + |
| HF2 | 9801 | 3 | + |
| HF3 | 139 | 8 | + |

ESPECIFICACIONES:

El tiempo debe ser menor de 30 minutos.

TABLA No.5

VARIACION DE PESO

| MUESTRA | VARIACION DE PESO % | RESULTADO |
|---------|---------------------|-----------|
| L | 98.99-101.70 | + |
| V | 98.35-102.37 | + |
| S | 92.22-104.02 | + |
| HF | 98.36-101.73 | + |

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio entre el rango de 90-110%.

TABLA No. 6

**TRIMETOPRIM
CUANTIFICACION DEL PRINCIPIO ACTIVO**

| MUESTRA | LOTE | PORCENTAJE | RESULTADO |
|----------------|-------------|-------------------|------------------|
| L1 | 9806 | 105.76 | + |
| L2 | 9717 | 100.99 | + |
| L3 | 9801 | 100.85 | + |
| V1 | 6V8429 | 124.53 | - |
| V2 | 6C640 | 119.16 | - |
| V3 | 6S4201 | 125.27 | - |
| S1 | 8023 | 114.51 | - |
| S2 | 7039 | 108.23 | - |
| S3 | 6062 | 111.53 | - |
| HF1 | 157 | 112.62 | - |
| HF2 | 9801 | 104.46 | + |
| HF3 | 139 | 101.27 | + |

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio entre el rango de 93-107 %

TABLA No. 7

**SULFAMETOXAZOL
CUANTIFICACION DEL PRINCIPIO ACTIVO**

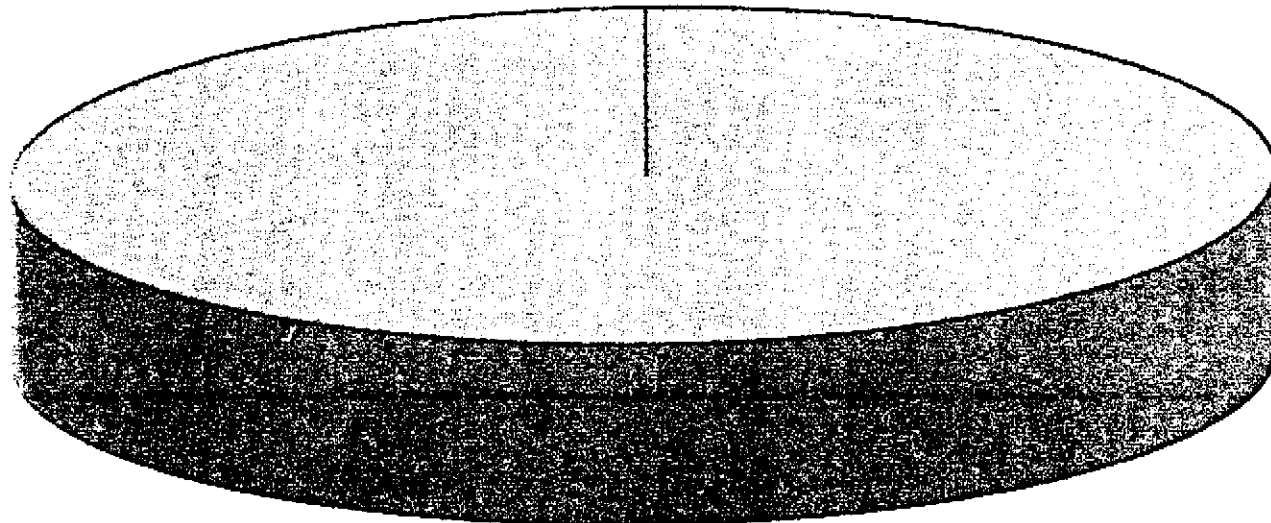
| MUESTRA | LOTE | PORCENTAJE | RESULTADO |
|----------------|-------------|-------------------|------------------|
| L1 | 9806 | 95.51 | + |
| L2 | 9717 | 96.49 | + |
| L3 | 9801 | 92.84 | - |
| V1 | 6V8429 | 117.07 | - |
| V2 | 6C640 | 114.08 | - |
| V3 | 6S4201 | 116.23 | - |
| S1 | 8023 | 104.98 | + |
| S2 | 7039 | 100.19 | + |
| S3 | 6062 | 102.31 | + |
| HF1 | 157 | 105.92 | + |
| HF2 | 9801 | 91.25 | - |
| HF3 | 139 | 88.82 | - |

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio entre el rango de 93-107 %.

GRAFICA 1

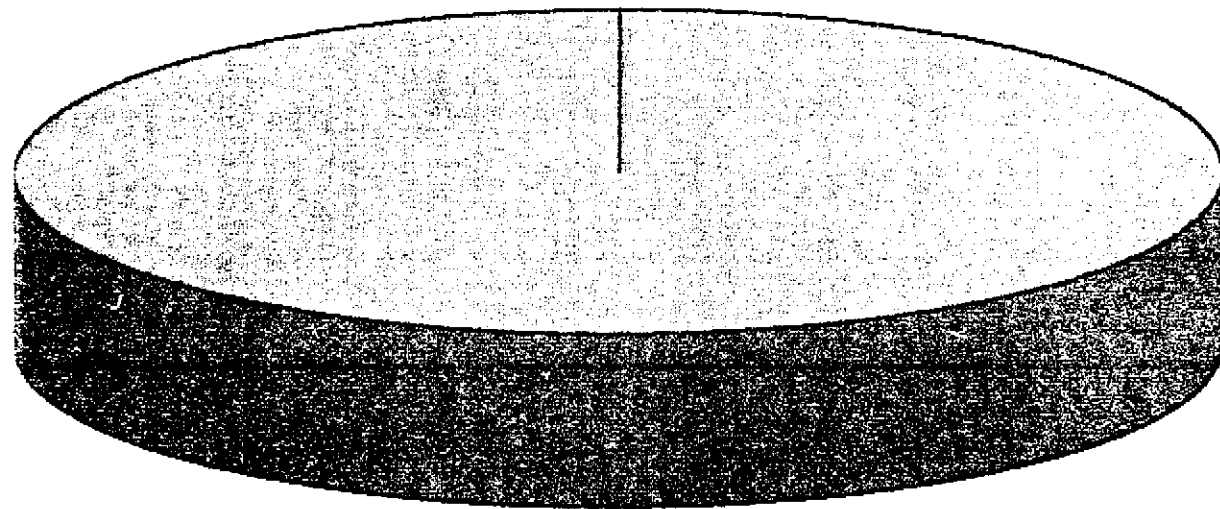
APARIENCIA



100%

GRAFICA 2

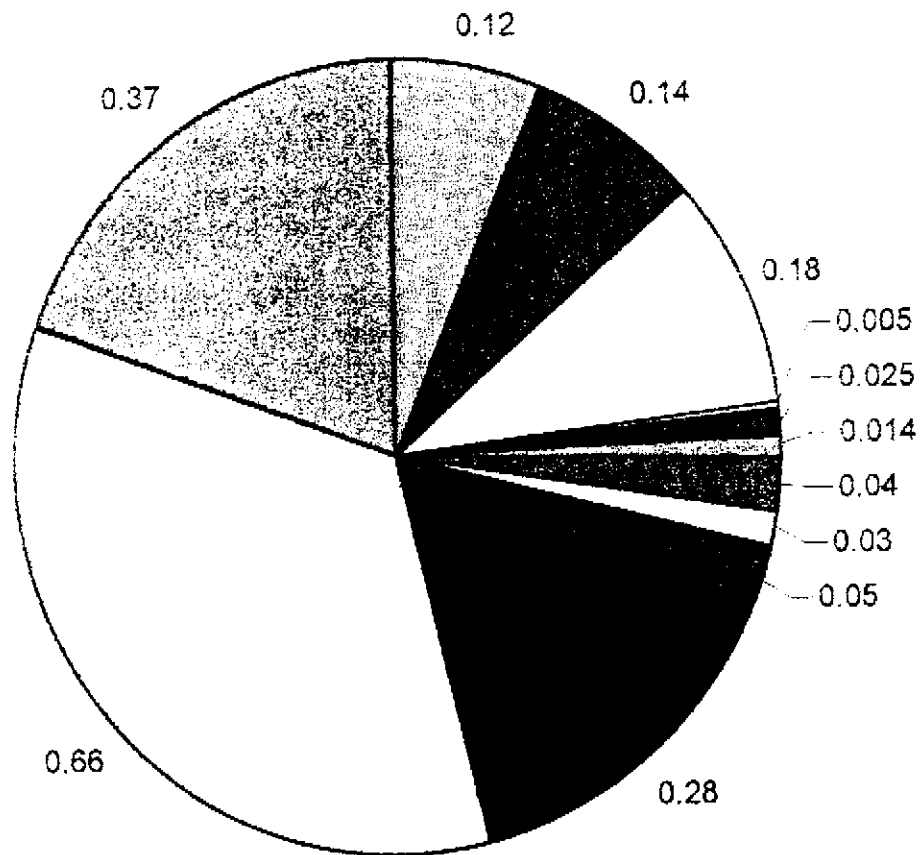
TEXTURA



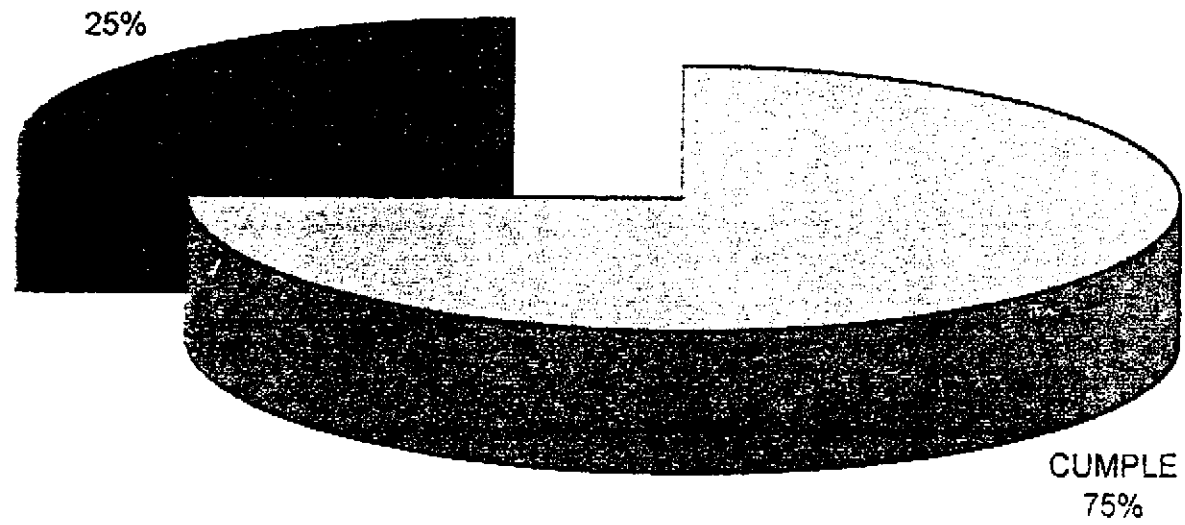
100%

GRAFICA 3

PORCENTAJE DE FRIABILIDAD

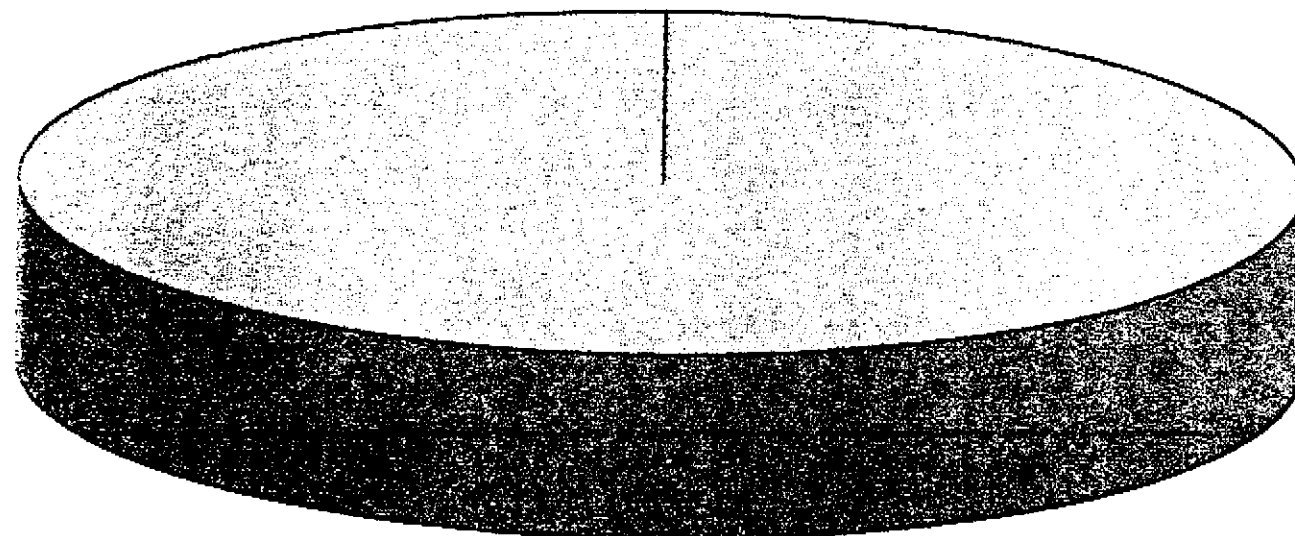


GRAFICA 4
DESINTEGRACION



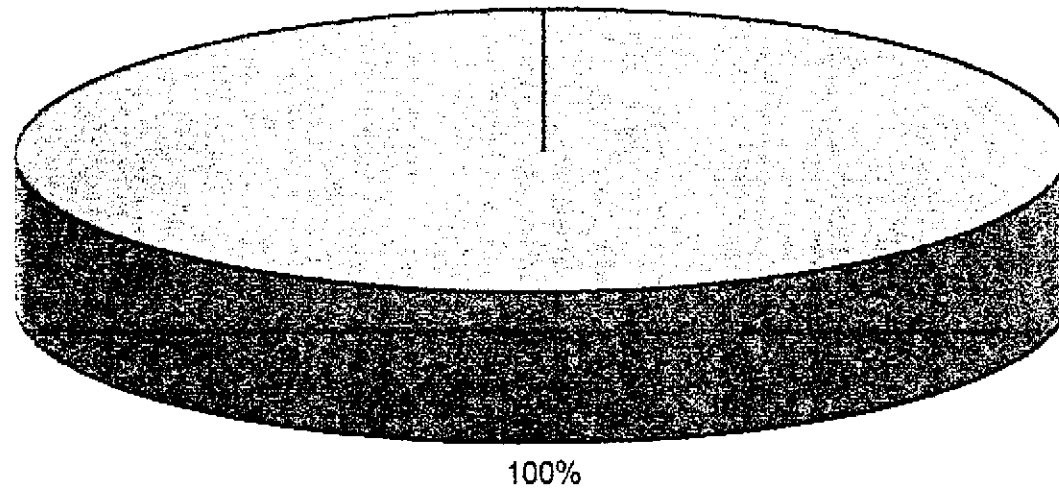
GRAFICA 5

VARIACION DE PESO



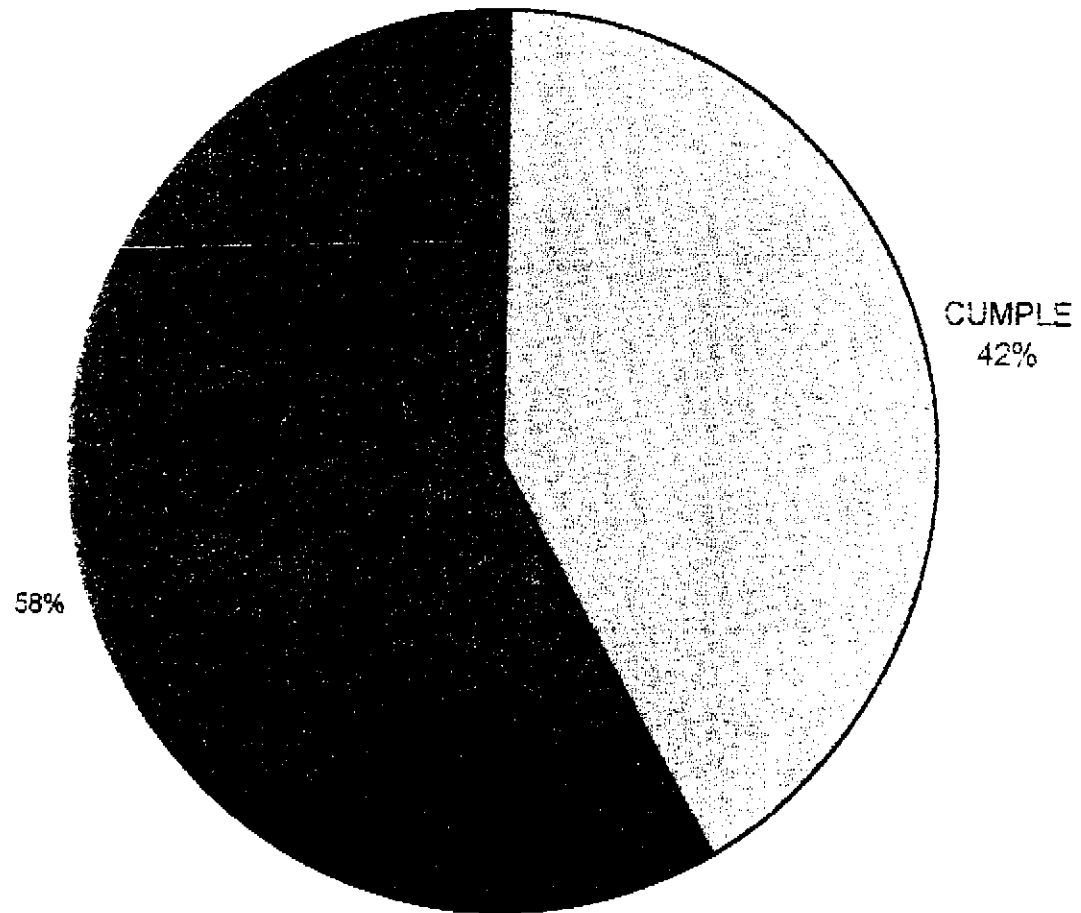
CUMPLE
100%

GRAFICA 6
IDENTIFICACION DEL PRINCIPIO ACTIVO



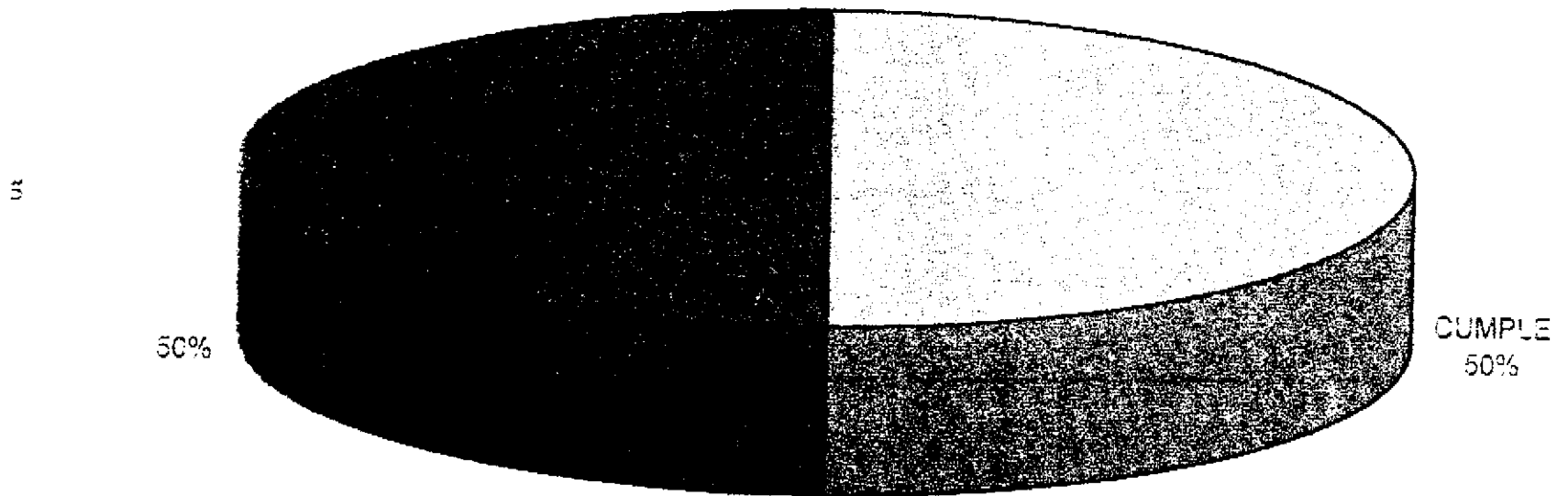
GRAFICA 7

CUANTIFICACION DE TRIMETOPRIM



GRAFICA 8

CUANTIFICACION DE SULFAMETOXAZOL



9. DISCUSION DE RESULTADOS

La asociación de Trimetoprim-Sulfametoxazol Forte constituye un medicamento antimicrobiano, de amplio espectro que actualmente es utilizado, principalmente, para infecciones agudas respiratorias, gastrointestinales y genito-urinarias. Por la gran demanda que presenta es prioritario que cumpla con los requerimientos de calidad establecidos.

De acuerdo a la revisión bibliográfica efectuada no se encontró información que demuestre que existan trabajos de investigación similares, mediante los cuales se evalúe la calidad fisicoquímica de los comprimidos de Trimetoprim-Sulfametoxazol 160-800 mg. Derivado de esto, se determinó la calidad fisicoquímica de los mismos, para lo cual se analizaron tres lotes diferentes, del 50% de las marcas comerciales de los comprimidos a base de Trimetoprim-Sulfametoxazol 160-800 mg, registrados en la Dirección General de Servicios de Salud (DGSS) y comercializados en la ciudad capital de Guatemala.

Las muestras fueron identificadas por una letra y número, con la finalidad de no indicar la marca comercial y se sometieron a los ensayos que exige la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 23), la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (5ª ed) y las autoridades de salud para verificar el cumplimiento de calidad, detallándolos a continuación:

Ensayos Organolépticos: el 100% de las muestras analizadas, cumplieron con las especificaciones (tabla y gráfica 1).

Ensayos Mecánicos: el 100% de las muestras cumplió con las especificaciones que dicta el ensayo de friabilidad, debido a que los comprimidos no perdieron más del 0.8% de su peso inicial luego de ser tratados en el friabilizador, lo que indica que superan la prueba de resistencia, abrasión, choque y manipulación en el proceso

final de elaboración (gráfica 3). Para el ensayo de dureza, el rango que se mantuvo fue entre 10 y 15 kg-Fuerza, lo que indica que el 100 % de las muestras analizadas, no cumplió, debido a que los parámetros establecidos oscilan entre 4-7 Kg-Fuerza (tabla No.3).

Ensayos Físicos: el 75% de las marcas analizadas cumplió con las normas de desintegración, debido a que se desintegraron en el tiempo establecido (menor o igual a 30 minutos), el 25% restante sobrepasa los límites de tiempo, esto provoca que la liberación del principio activo se retrase en su efecto terapéutico (gráfica 4). En la variación de peso el 100 % de las muestras analizadas, cumplió con los rangos establecidos (90-110%) (gráfica 5).

En cuanto a la cuantificación de principio activo, éste se llevó a cabo por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), se determinó que sólo el 42 % de las muestras cumplió con la cuantificación de Trimetoprim y el 50% de las mismas, cumplió con la cuantificación de Sulfametoxazol, debido a que se encontraron dentro del rango establecido (93-107%). La falta de cumplimiento de las muestras que resultaron ser porcentajes mayores de 107, se puede relacionar con el peso promedio de los comprimidos, debido a que si el peso de cada comprimido es elevado, variará el contenido de principio activo, presente en él mismo (gráfica 7, 8).

El resultado final de la presente investigación, indica que los comprimidos de Trimetoprim-Sulfametoxazol 160-800 mg, registrados en la Dirección General de Servicios de Salud y comercializados en las diferentes farmacias de la ciudad capital de Guatemala, no cumplen en su totalidad con las especificaciones de calidad que exigen las Farmacopeas (gráfica 7,8). Esto indica que el Estado no efectúa un control estricto sobre los laboratorios farmacéuticos, permitiendo que los mismos no cumplan con las buenas prácticas de manufactura, que conlleva la responsabilidad de la elaboración de un producto farmacéutico acorde a las especificaciones que exigen las Farmacopeas. Esto trae como consecuencia que

los medicamentos que se comercializan en el mercado no cumplan con el efecto terapéutico para lo cual fueron elaborados, o incrementen los riesgos de toxicidad.

10. CONCLUSIONES

- 10.1 El 100 % de las muestras analizadas, cumple con los ensayos organolépticos de apariencia y textura que exige la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (5ª ed).
- 10.2 El 100 % de las muestras analizadas, cumple con el ensayo de friabilidad, exigido por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (5ª ed).
- 10.3 El 75 % de los comprimidos de Trimetoprim-Sulfametoxazol 160-800 mg, cumple con el ensayo de desintegración que establece la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23) y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (5ª ed).
- 10.4 El 100 % de las muestras, cumplió con el ensayo físico para variación de peso, establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23) y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (5ª ed).
- 10.5 El 42 % de los comprimidos analizados, cumple con el ensayo químico de cuantificación del principio activo Trimetoprim que establece la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23).
- 10.6 El 50 % de las muestras, cumple con el ensayo de cuantificación del principio activo Sulfametoxazol que establece la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23).
- 10.7 Los comprimidos a base de Trimetoprim-Sulfametoxazol 160-800 mg, registrados y comercializados en las diferentes farmacias de la ciudad capital de Guatemala, no cumplen en su totalidad con las especificaciones de calidad que exige la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23), la

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (5ª ed) y por consiguiente, las autoridades de salud.

10.8 El 100 % de las muestras analizadas, no cumple con el ensayo de dureza.

11. RECOMENDACIONES

Continuar con este tipo de investigación y divulgar los resultados para que las autoridades de salud tomen en cuenta la calidad de los productos que se encuentran en el mercado farmacéutico, y exigir el cumplimiento de las especificaciones necesarias para que un producto tan importante como lo es un medicamento, en este caso un antimicrobiano, garantice su efecto terapéutico al consumidor.

12. REFERENCIAS

- 12.1 Alegria López, Z. J. "Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de ranitidina que manufactura y comercializa la industria farmacéutica nacional". Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). Oct. 1996, 28p.
- 12.2 Aguilar, A.M. " Contribución al estudio de control de calidad de medicamentos en la industria farmacéutica de Guatemala". Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1977. 110 p.
- 12.3 Cruz Aguilar, M. "Evaluación de la calidad fisicoquímica de suspensiones orales manufacturadas por la industria farmacéutica nacional". Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). Nov. 1993. 59 p.
- 12.4 De León Anzueto, M.L. "Evaluación de la calidad física de comprimidos distribuidos por la Droguería Nacional". Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). Julio 1992, 38p.
- 12.5 De Rivera Galdamez Reyes, P. "Control de Calidad físico de comprimidos con cubierta entérica que se comercializan en Guatemala". Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1992.

- 12.6 De León Maldonado, H. J. "Antiácidos orales de hidróxido de aluminio y magnesio, evaluación de su calidad fisicoquímica". Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). Feb. 1996. 41 p.
- 12.7 López Garcia, E. R. "Determinación de la calidad de algunos geles de hidróxido de aluminio y magnesio que se expenden en farmacias comerciales e instituciones de salud". Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1984.
- 12.8 Lau Fuentes, C.K. "Evaluación de la calidad fisicoquímica de antigripales en cápsulas que manufactura y distribuye la industria farmacéutica en Guatemala". Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). Julio 1995, 51 p.
- 12.9 Montes de León, B.M. "Evaluación de la calidad fisicoquímica de los comprimidos efervescentes que se distribuyen en Guatemala". Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). Oct. 1996, 55p.
- 12.10 Pérez Hernández, E. C. "Control químico de comprimidos que contienen Diyodohidroxiquin y Yodoclorhidroxiquin". Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). Abril 1991, 50 p.
- 12.11 Sandoval López, M. "Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de Metronidazol que se comercializan en Guatemala". Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). Nov. 1997

- 12.12 Goodman L., Gilman A. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 8ª. Ed. México. Editorial Médica Panamericana. 1991.
- 12.13 Helman, J. "Farmacopea teórica y Práctica". México Continental, vol. 6, 1982. Pg, 1742-1757.
- 12.14 "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos". Secretaría de Salud. Comisión Permanente de los Estados Unidos Mexicanos. 5ª ed. Pg. 1942-43; 1267-1278; 1329-1330.
- 12.15 "US Pharmacopeia National Formulary", USP XXIII. N.F. 18 1995.
- 12.16 Colombo, Bruno M. Control of physical properties in pharmaceutical forms. Organizzazine editoriale, médico-farmacéutica. Milano Italy, 1ª ed. 1976.

13. ANEXOS

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

ASPECTOS FARMACOLOGICOS:

La introducción del trimetoprim en combinación con el sulfametoxazol constituyó un progreso importante en la obtención de antimicrobianos clínicamente eficaces y representó la aplicación práctica de una consideración teórica, es decir, si dos fármacos actúan en fases seriadas en la vía de una reacción enzimática obligada en bacterias, el resultado de la combinación sería la sinergia. La frecuencia con que aparece resistencia bacteriana al trimetoprim-sulfametoxazol es menor que la que surgiría empleando uno u otro por separado. Esta es una situación lógica porque un microorganismo que ha adquirido resistencia a uno de los componentes de la mezcla puede ser destruido por el otro.

El trimetoprim-sulfametoxazol es un agente quimioterápico, que ejerce una acción bactericida por medio de un concepto antibacteriano. Es bactericida a concentraciones en las cuales los componentes trimetoprim y sulfametoxazol son generalmente bacteriostáticos, actuando individualmente. Por consiguiente, es frecuentemente activo contra organismos resistentes a uno de los componentes y el riesgo de desarrollar resistencia bacteriana es mínimo.

El espectro antimicrobiano del trimetoprim es semejante al del sulfametoxazol, aunque el primero tiene una potencia de 20 a 100 veces mayor que el segundo. Casi todos los microorganismos grampositivos y gramnegativos son sensibles al trimetoprim, pero puede surgir resistencia si se utiliza cada uno en forma independiente. El efecto antimicrobiano de trimetoprim cubre una amplia gama de organismos tales como estreptococos, estafilococos, neumococos, meningococos, Bordetella, Salmonella, Klebsiella/Aerobacter, Shigelas y Vibrio cholerae. Se ha

demostrado poseer un alto grado de actividad contra los organismos problema: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Proteus vulgaris*.

INDICACIONES: Infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores: Bronquitis aguda y crónica, bronquiectasia, neumonía; tonsilitis, sinusitis, faringitis. Infecciones renales y del tracto urinario: Cistitis aguda y crónica, cistopielitis, pielonefritis, uretritis. Infecciones genitales en ambos sexos. Infecciones del tracto gastrointestinal: Enteritis, fiebre tifoidea y paratifoidea. Infecciones de la piel: Piodermia, furunculosis, absesos y heridas infectadas. Septicemias y otras infecciones causadas por organismos sensibles.

MECANISMO DE ACCION: La actividad antimicrobiana de la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol es consecuencia de su acción en dos fases de la vía enzimática en la síntesis del ácido tetrahidrofólico, la sulfonamida inhibe la incorporación de PABA en el ácido fólico y el trimetoprim evita la reducción del dihidrofolato en tetrahidrofolato.

CONTRAINDICACIONES: Trimetoprim-sulfametoxazol está contraindicado en aquellos casos en los que hay marcadas lesiones del parénquima hepático, discrasias sanguíneas o insuficiencia renal grave, en la cual las concentraciones plasmáticas no pueden determinarse regularmente. No debe administrarse a pacientes con antecedentes de intolerancia a las sulfas, no debe emplearse durante el embarazo, así como tampoco en prematuros y recién nacidos durante las primeras semanas de vida.

TOLERANCIA: A las dosis recomendadas se tolera bien. Raramente se presentan náuseas, vómitos o reacciones cutáneas.

Con dosis excesivas y prolongadas se han observado cambios hematológicos en casos aislados y se ha comprobado que son reversibles al discontinuar el tratamiento.

POSOLOGIA: Cada 12 horas en casos de infecciones agudas, debe administrarse por lo menos durante 5 días o bien dos días después de que los síntomas hayan desaparecido.

**GRAFICA 9
TRIMETOPRIM**

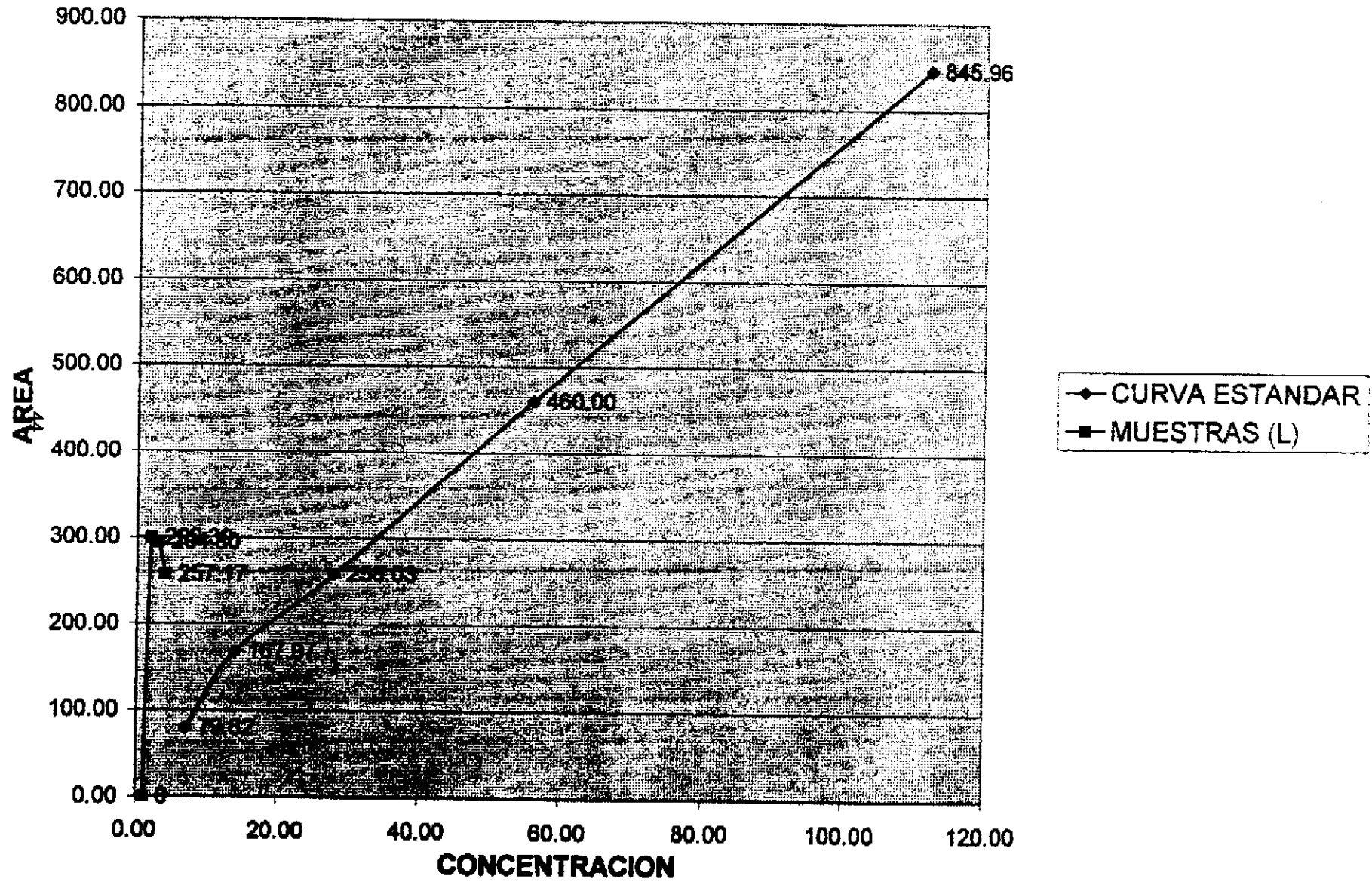
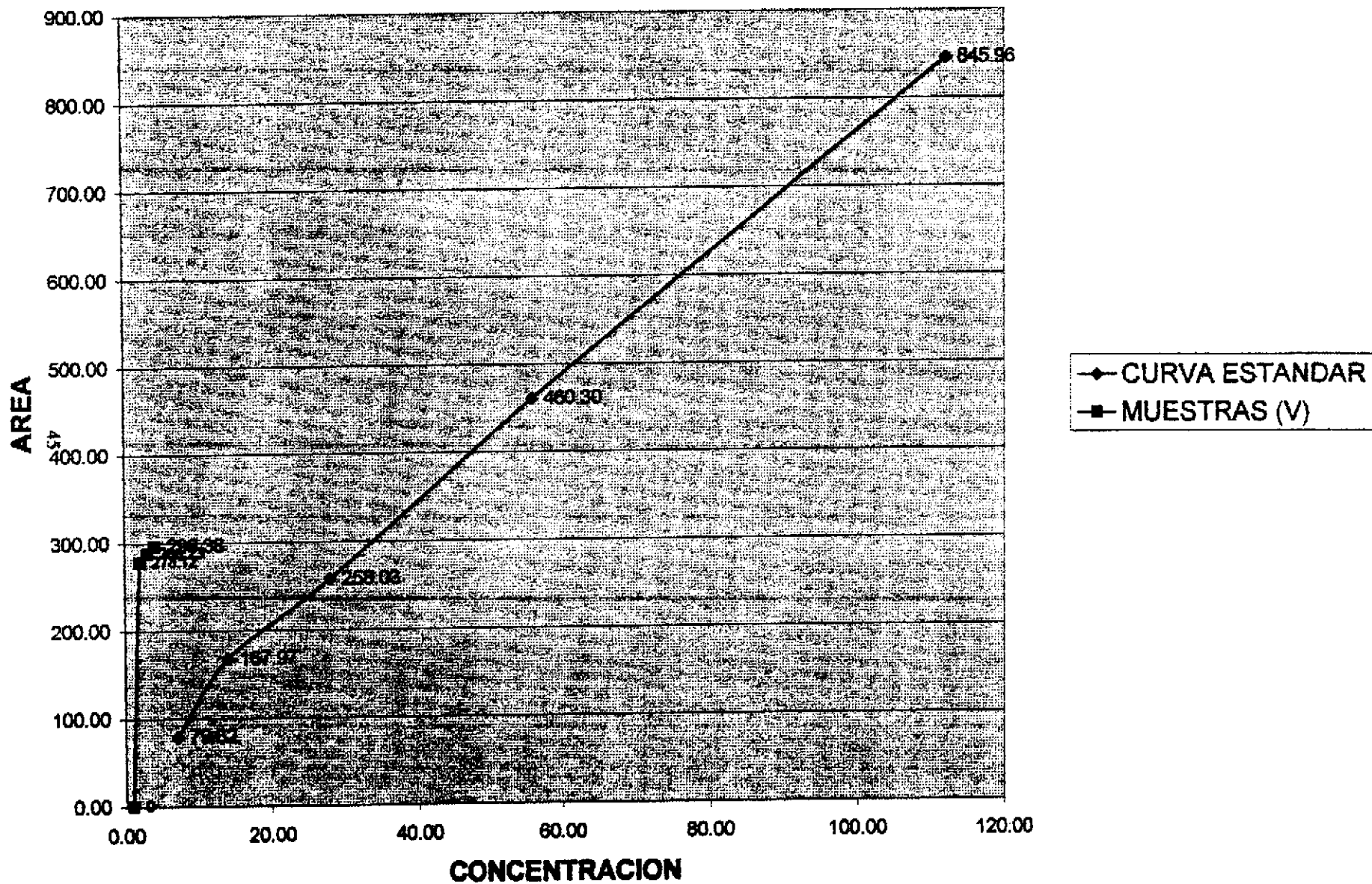
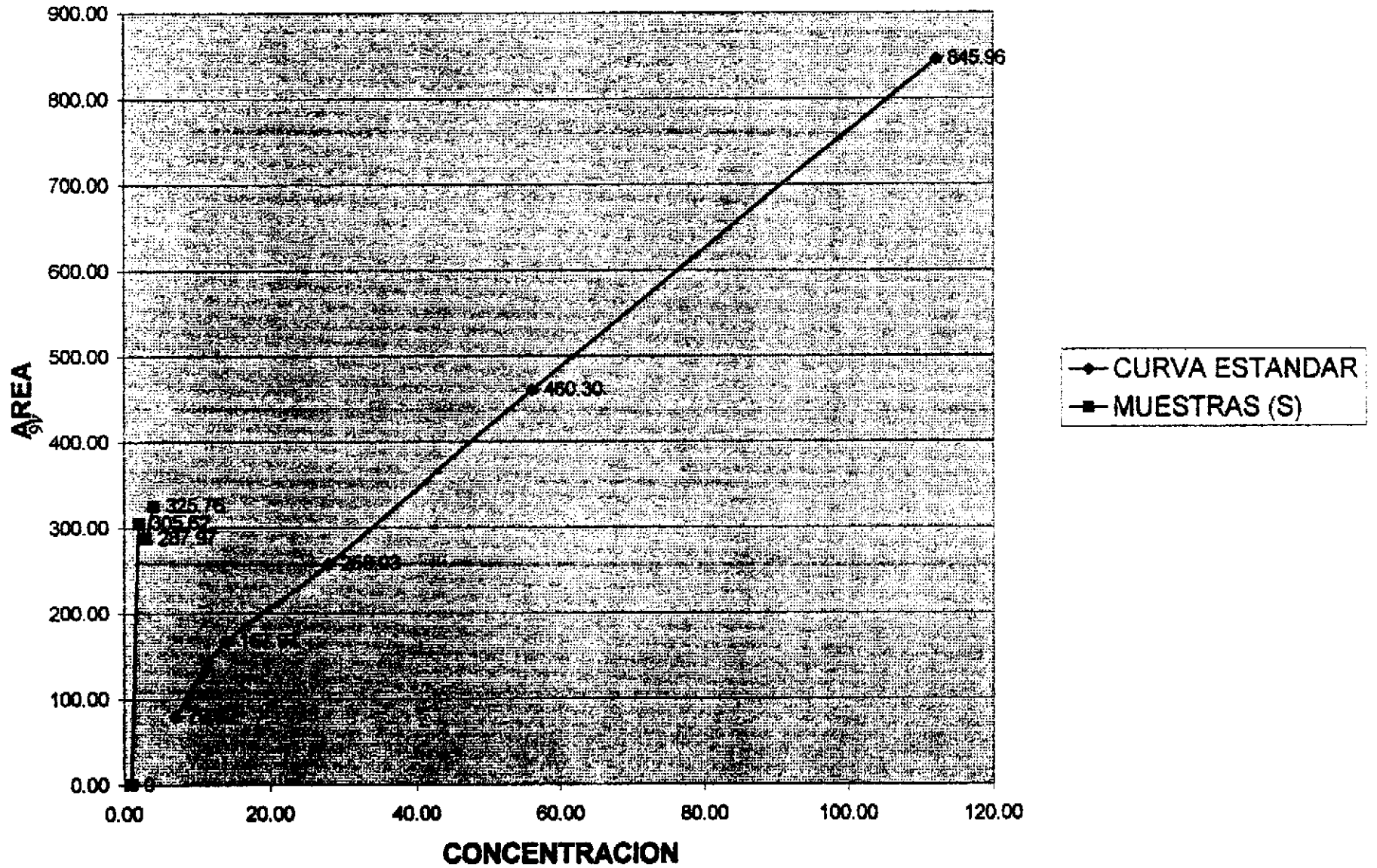


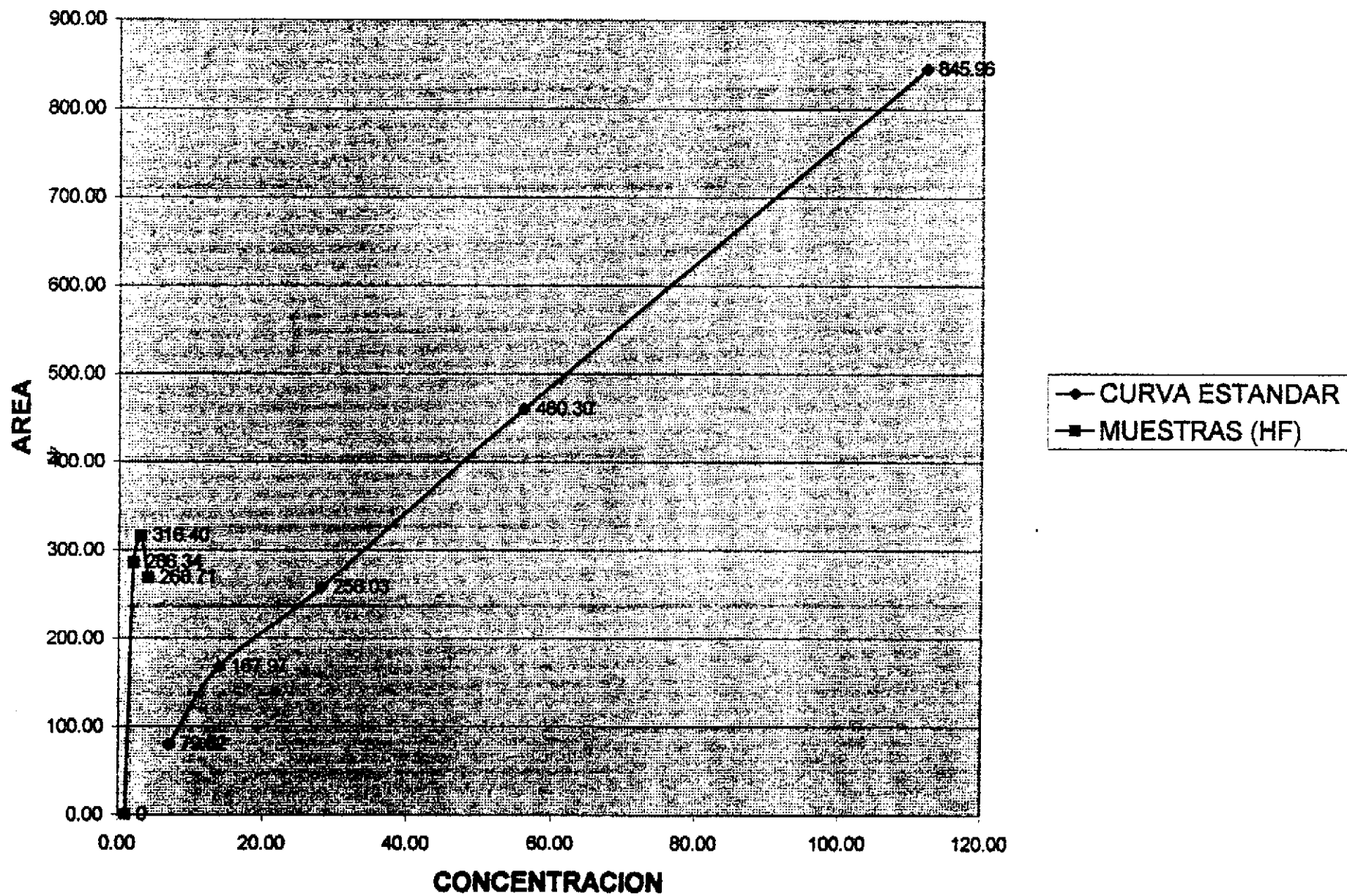
GRAFICO 10
TRIMETOPRIM



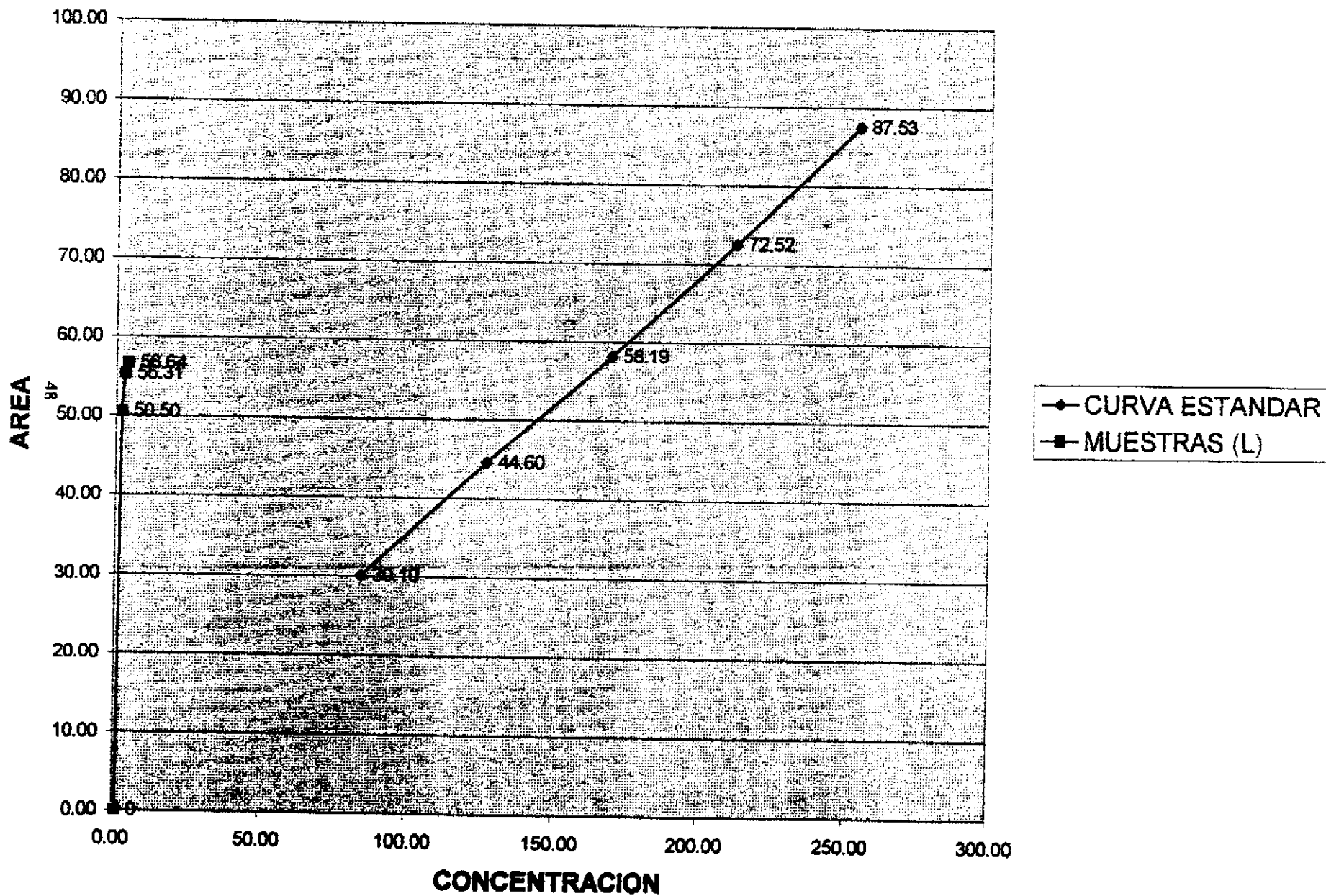
GRAFICA 11
TRIMETOPRIM



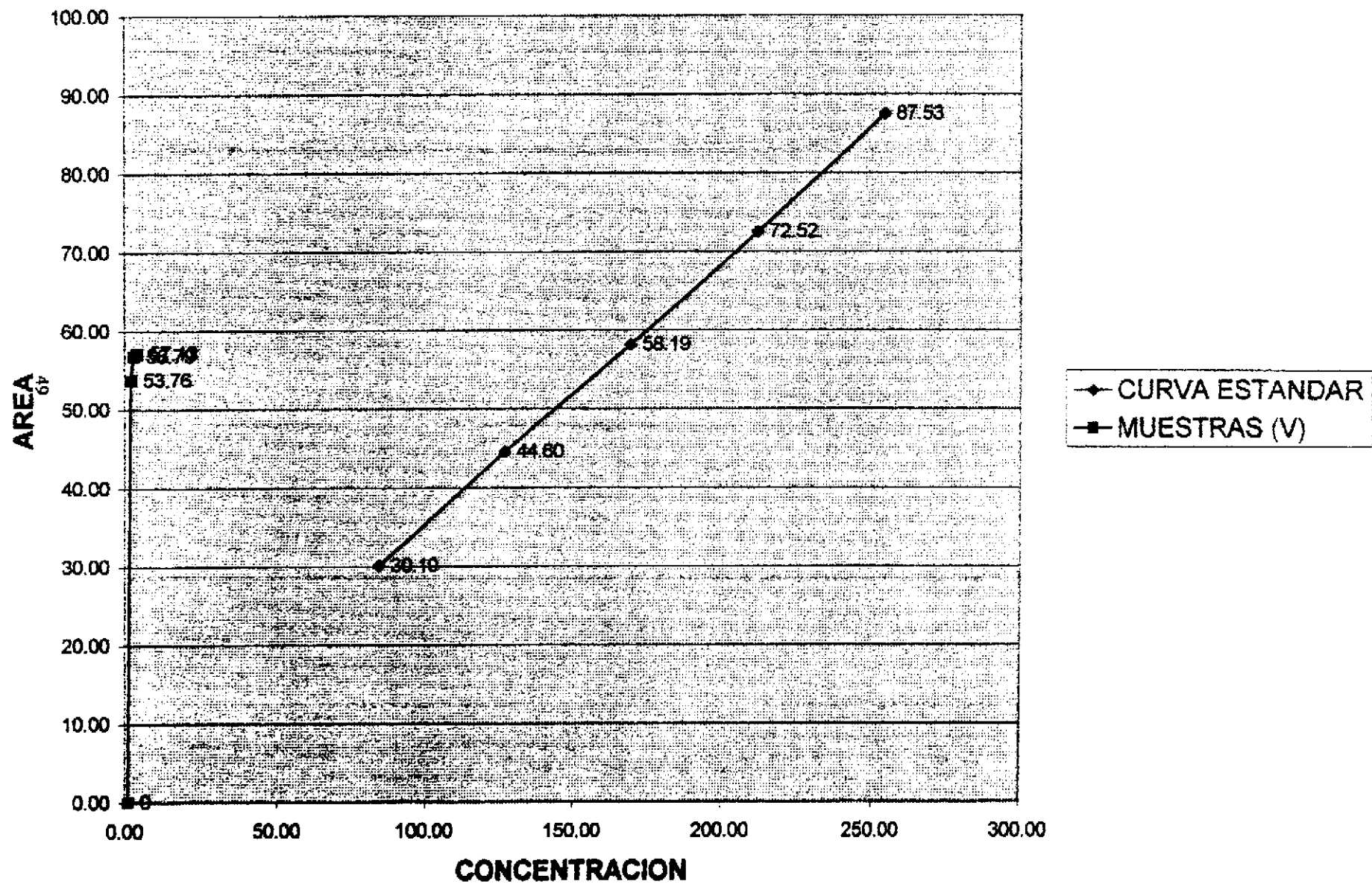
GRAFICA 12
TRIMETOPRIM



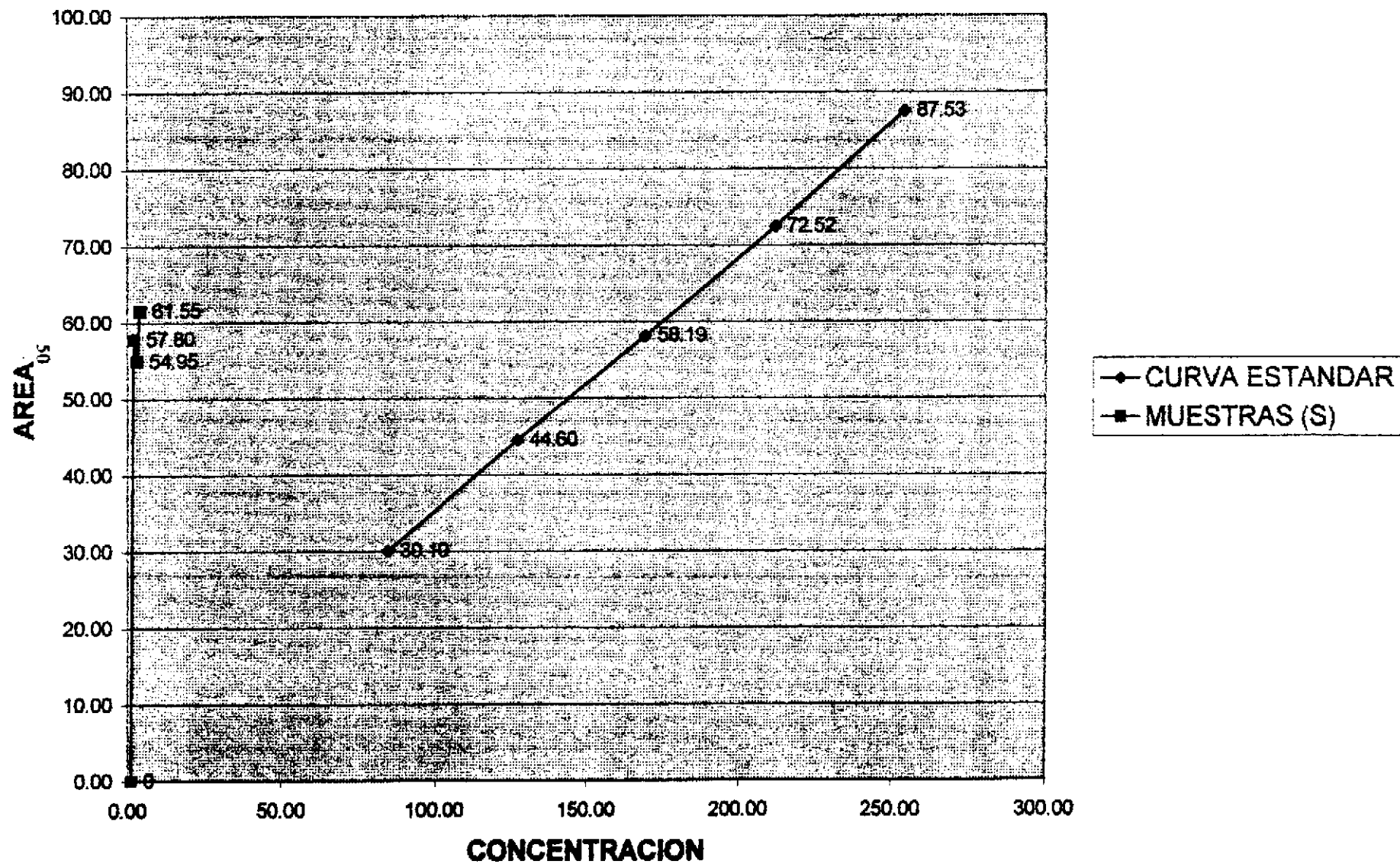
GRAFICA 13
SULFAMETOXAZOL



GRAFICA 14
SULFAMETOXAZOL



GRAFICA 15
SULFAMETOXAZOL



GRAFICA 16
SULFAMETOXAZOL

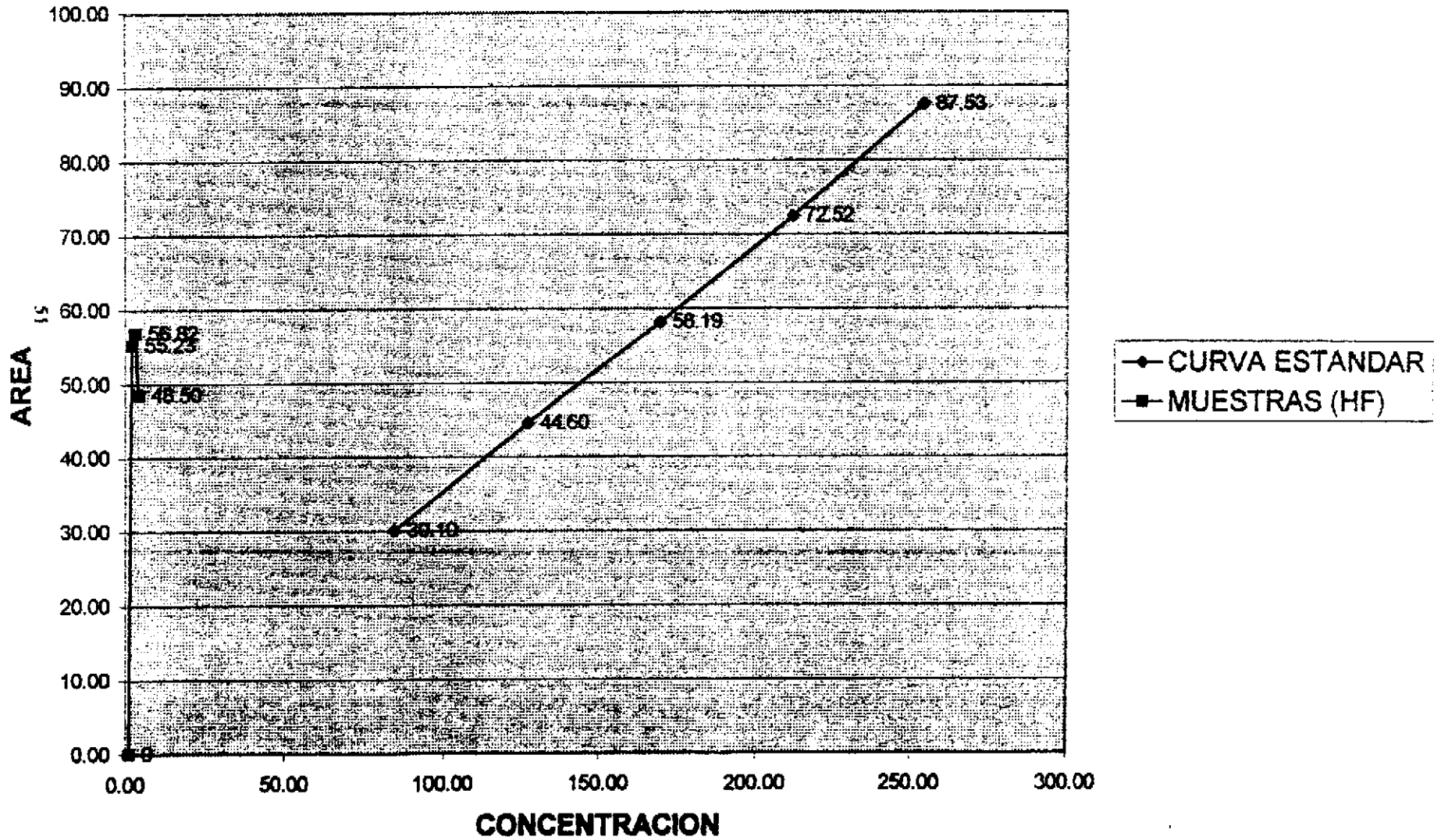


TABLA 8

TRIMETOPRIM

| MUESTRA | CONC. STD (mg/ml) | AREA STD | PESO PROM. TAB. (g) | PESO TAB. MX (g) | CONC. TEORICA (mg/ml) | CONC. PRACTICA (mg/ml) | AREA MX | PORCENTAJE |
|---------|-------------------|----------|---------------------|------------------|-----------------------|------------------------|---------|------------|
| L1 | 0.043 | 362.376 | 1.0686 | 0.0588 | 0.0353 | 0.0355 | 299.389 | 100.85% |
| L2 | 0.043 | 362.376 | 1.0686 | 0.0561 | 0.0333 | 0.0349 | 294.799 | 105.76% |
| L3 | 0.043 | 362.376 | 1.0686 | 0.0505 | 0.0303 | 0.0305 | 257.166 | 100.99% |
| V1 | 0.043 | 362.376 | 1.3006 | 0.537 | 0.0264 | 0.033 | 278.115 | 124.63% |
| V2 | 0.043 | 362.376 | 1.3006 | 0.0582 | 0.0286 | 0.0342 | 288.23 | 119.16% |
| V3 | 0.043 | 362.376 | 1.3006 | 0.0577 | 0.0284 | 0.0352 | 296.382 | 125.27% |
| S1 | 0.043 | 362.376 | 1.1334 | 0.0584 | 0.0317 | 0.0363 | 305.622 | 114.51% |
| S2 | 0.043 | 362.376 | 1.1334 | 0.0562 | 0.0316 | 0.0342 | 287.974 | 108.23% |
| S3 | 0.043 | 362.376 | 1.1334 | 0.0612 | 0.0349 | 0.0387 | 325.758 | 111.53% |
| HF1 | 0.043 | 362.376 | 1.1432 | 0.0541 | 0.0302 | 0.0339 | 286.339 | 112.62% |
| HF2 | 0.043 | 362.376 | 1.1432 | 0.0572 | 0.0245 | 0.0375 | 316.396 | 104.46% |
| HF3 | 0.043 | 362.376 | 1.1432 | 1.0558 | 0.0215 | 0.0319 | 286.712 | 101.27% |

| Estándar de Trimetoprim (TMT) | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|----------|-------------|
| | CONCENTRACION (mg/ml) | AREA (Y) | MUESTRA (L) |
| 1 | 7.00 | 79.62 | 299.39 |
| 2 | 14.00 | 167.97 | 294.80 |
| 3 | 28.00 | 258.03 | 257.17 |
| 4 | 56.00 | 460.00 | |
| 5 | 112.00 | 845.96 | |
| total | 217.00 | 1811.58 | 851.36 |
| prom | 43.40 | 362.32 | 283.79 |

| Estándar de Trimetoprim (TMT) | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|----------|-------------|
| | CONCENTRACION (mg/ml) | AREA (Y) | MUESTRA (V) |
| 1 | 7.00 | 79.62 | 278.12 |
| 2 | 14.00 | 167.97 | 288.23 |
| 3 | 28.00 | 258.03 | 296.38 |
| 4 | 56.00 | 460.30 | |
| 5 | 112.00 | 845.96 | |
| total | 217.00 | 1732.26 | 862.73 |
| prom | 43.40 | 346.45 | 287.58 |

53

| Estándar de Trimetoprim (TMT) | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|----------|--------------|
| | CONCENTRACION (mg/ml) | AREA (Y) | MUESTRA (HF) |
| 1 | 7.00 | 79.62 | 286.34 |
| 2 | 14.00 | 167.97 | 316.40 |
| 3 | 28.00 | 258.03 | 268.71 |
| 4 | 56.00 | 460.30 | |
| 5 | 112.00 | 845.96 | |
| total | 217.00 | 1811.88 | 871.45 |
| prom | 43.40 | 362.38 | 290.48 |

| Estándar de Trimetoprim (TMT) | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|----------|-------------|
| | CONCENTRACION (mg/ml) | AREA (Y) | MUESTRA (S) |
| 1 | 7.00 | 79.62 | 305.62 |
| 2 | 14.00 | 167.97 | 287.97 |
| 3 | 28.00 | 258.03 | 325.76 |
| 4 | 56.00 | 460.30 | |
| 5 | 112.00 | 845.96 | |
| total | 217.00 | 1811.88 | 919.36 |
| prom | 43.40 | 362.38 | 306.45 |

TABLA 9

SULFAMETOXAZOL

| MUESTRA | CONC. STD (mg/ml) | AREA STD | PESO PROM TAB (g) | PESO TAB. IIX (g) | CONC. TEORICA (mg/ml) | CONC. PRACTICA (mg/ml) | AREA IIX | PORCENTAJE |
|---------|-------------------|----------|-------------------|-------------------|-----------------------|------------------------|----------|------------|
| L1 | 0.1689mg/ml | 58.5886 | 1.0686 | 0.0508 | 0.1537 | 0.1455 | 50.5 | 95.54% |
| L2 | 0.1689mg/ml | 58.5886 | 1.0686 | 0.0551 | 0.1667 | 0.1594 | 55.31 | 96.49% |
| L3 | 0.1689mg/ml | 58.5886 | 1.0686 | 0.0588 | 1.1768 | 0.1633 | 56.64 | 92.84% |
| V1 | 0.1689mg/ml | 58.5886 | 1.3006 | 0.0537 | 0.1323 | 0.155 | 53.76 | 107.07% |
| V2 | 0.1689mg/ml | 58.5886 | 1.3006 | 0.0582 | 0.1434 | 0.1637 | 56.79 | 114.08% |
| V3 | 0.1689mg/ml | 58.5886 | 1.3006 | 0.0577 | 0.1424 | 0.1647 | 57.13 | 116.23% |
| S1 | 0.1689mg/ml | 58.5886 | 1.1334 | 0.0564 | 0.1589 | 0.1666 | 57.8 | 104.98% |
| S2 | 0.1689mg/ml | 58.5886 | 1.1334 | 0.0562 | 0.1583 | 0.1584 | 54.95 | 100.19% |
| S3 | 0.1689mg/ml | 58.5886 | 1.1334 | 0.0612 | 0.1748 | 0.1744 | 61.55 | 102.31% |
| HF1 | 0.1689mg/ml | 58.5886 | 1.1432 | 0.0541 | 0.1514 | 0.1592 | 55.23 | 105.92% |
| HF2 | 0.1689mg/ml | 58.5886 | 1.1432 | 0.0636 | 0.1228 | 0.1638 | 56.82 | 91.25% |
| HF3 | 0.1689mg/ml | 58.5886 | 1.1432 | 0.0558 | 0.1077 | 0.1398 | 48.5 | 88.82% |

| Estandar de Sulfametoxazol (SMT) | | | |
|---|-----------------------|----------|-------------|
| | CONCENTRACION (mg/ml) | AREA (Y) | MUESTRA (L) |
| 1 | 84.68 | 30.10 | 50.50 |
| 2 | 127.03 | 44.60 | 55.31 |
| 3 | 169.37 | 58.19 | 56.64 |
| 4 | 211.71 | 72.52 | |
| 5 | 254.05 | 87.53 | |
| total | 846.84 | 292.94 | 162.45 |
| prom | 169.37 | 58.59 | 54.15 |

| Estandar de Sulfametoxazol (SMT) | | | |
|---|-----------------------|----------|-------------|
| | CONCENTRACION (mg/ml) | AREA (Y) | MUESTRA (V) |
| 1 | 84.68 | 30.10 | 53.76 |
| 2 | 127.03 | 44.60 | 56.79 |
| 3 | 169.37 | 58.19 | 57.13 |
| 4 | 211.71 | 72.52 | |
| 5 | 254.05 | 87.53 | |
| total | 846.84 | 292.94 | 167.68 |
| prom | 169.37 | 58.59 | 55.89 |

55

| Estandar de Sulfametoxazol (SMT) | | | |
|---|-----------------------|----------|--------------|
| | CONCENTRACION (mg/ml) | AREA (Y) | MUESTRA (HF) |
| 1 | 84.68 | 30.10 | 55.23 |
| 2 | 127.03 | 44.60 | 56.82 |
| 3 | 169.37 | 58.19 | 48.50 |
| 4 | 211.71 | 72.52 | |
| 5 | 254.05 | 87.53 | |
| total | 846.84 | 292.94 | 160.55 |
| prom | 169.37 | 58.59 | 53.52 |

| Estandar de Sulfametoxazol (SMT) | | | |
|---|-----------------------|----------|-------------|
| | CONCENTRACION (mg/ml) | AREA (Y) | MUESTRA (S) |
| 1 | 84.68 | 30.10 | 57.80 |
| 2 | 127.03 | 44.60 | 54.95 |
| 3 | 169.37 | 58.19 | 61.55 |
| 4 | 211.71 | 72.52 | |
| 5 | 254.05 | 87.53 | |
| total | 846.84 | 292.94 | 174.30 |
| prom | 169.37 | 58.59 | 58.10 |

CH. 1 C.S 2.50 ATT 7 OFFS 0 07/27/98 18:15



D-2500

07/27/98 18:15

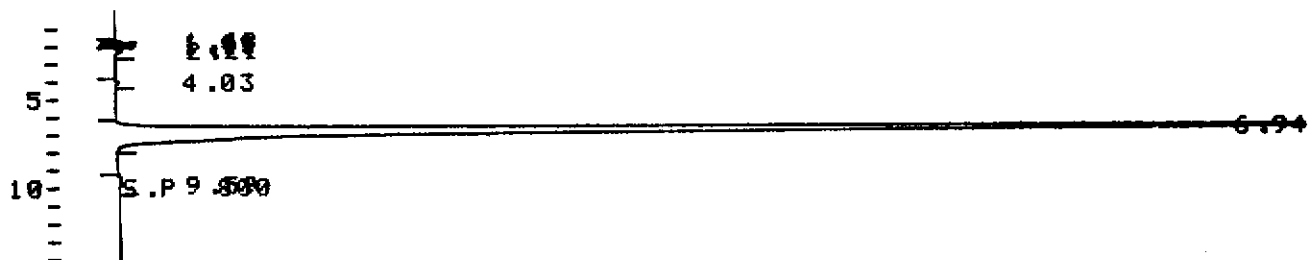
METHOD: TRIMETOPRIM TAG: 4 CH: 1

FILE: 3 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

| NO. | RT | AREA | HEIGHT | CONC | BC |
|------------|------|---------|--------|---------|----|
| 1 | 1.72 | 11221 | 1115 | 0.651 | BU |
| 2 | 1.95 | 20912 | 3628 | 1.214 | VB |
| 4 | 2.57 | 38267 | 1094 | 2.221 | VB |
| 7 | 8.20 | 1652732 | 61194 | 95.914 | BB |
| TOTAL | | 1723132 | 67031 | 100.000 | |
| PEAK REJ : | | 10000 | | | |

RAW DATA STORAGE NO. 4

CH. 1 C.S 2.50 ATT 7 OFFS 0 08/07/98 13:54



D-2500

08/07/98 13:54

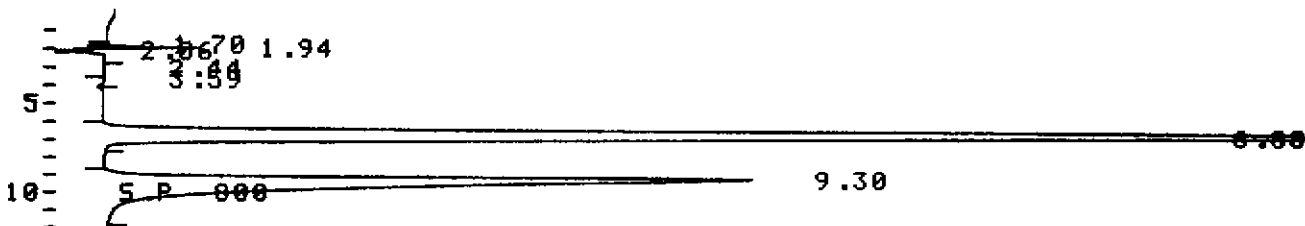
METHOD: SMT 0.4ML TAG: 4 CH: 1

FILE: 3 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

| NO. | RT | AREA | HEIGHT | CONC | BC |
|------------|------|---------|--------|---------|----|
| 6 | 6.94 | 3023158 | 149966 | 100.000 | BB |
| TOTAL | | 3023158 | 149966 | 100.000 | |
| PEAK REJ : | | 25000 | | | |

RAW DATA STORAGE NO. 2

CH. 1 C.S 2.50 ATT 7 OFFS 0 07/31/98 16:23



D-2500

07/31/98 16:23

METHOD: TMT SMT L TAG: 14 CH: 1

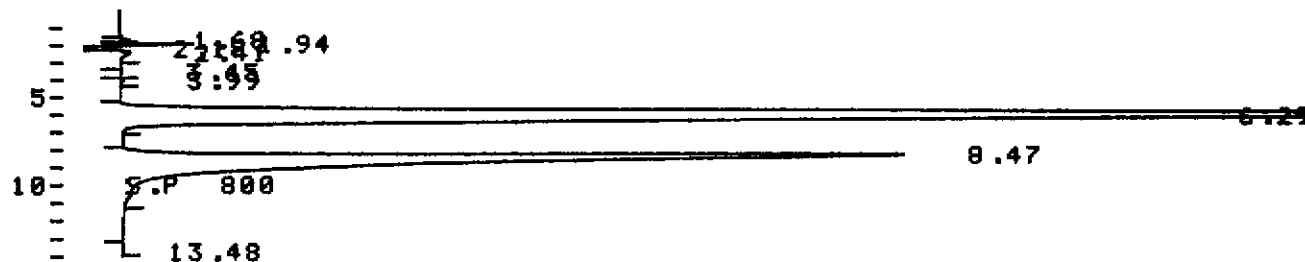
FILE: 3 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

| NO. | RT | AREA | HEIGHT | CONC | BC |
|-----|------|---------|--------|--------|----|
| 2 | 1.94 | 66776 | 12394 | 0.890 | VB |
| 4 | 2.44 | 42539 | 1667 | 0.567 | BB |
| 6 | 6.88 | 4823253 | 197957 | 64.274 | BB |
| 7 | 9.30 | 2571663 | 69606 | 34.270 | BB |

TOTAL
 PEAK REJ : 25000

RAW DATA STORAGE NO. 12

CH. 1 C.S 2.50 ATT 7 OFFS 0 08/05/98 18:27



D-2500

08/05/98 18:27

METHOD: TMT SMT V1 TAG: 10 CH: 1

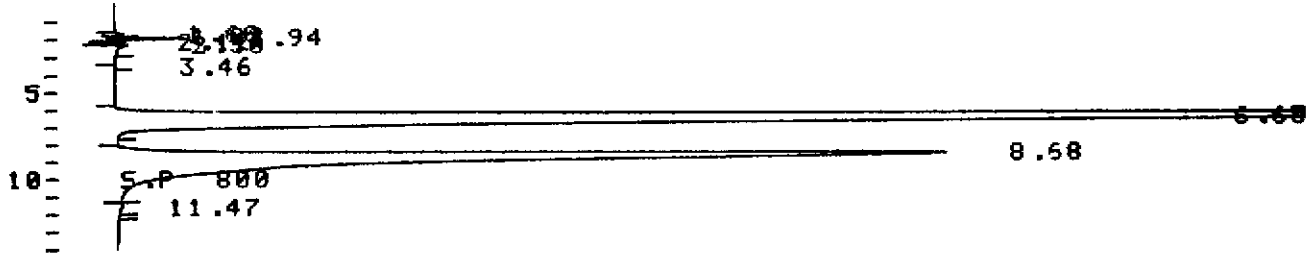
FILE: 3 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

| NO. | RT | AREA | HEIGHT | CONC | BC |
|-----|------|---------|--------|--------|----|
| 2 | 1.94 | 48173 | 9616 | 0.556 | VB |
| 4 | 2.41 | 54990 | 2719 | 0.635 | BB |
| 7 | 6.29 | 5679239 | 202763 | 65.545 | BB |
| 8 | 8.47 | 2882300 | 84068 | 33.265 | BB |

TOTAL
 PEAK REJ : 25000

RAW DATA STORAGE NO. 7

CH. 1 C.S 2.50 ATT 7 OFFS 0 08/06/98 18:08



D-2500

08/06/98 18:08

METHOD: TMT SMT S4 TAG: 19 CH: 1

FILE: 3 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

| NO. | RT | AREA | HEIGHT | CONC | BC |
|------------|------|---------|--------|---------|----|
| 3 | 1.94 | 44650 | 8535 | 0.470 | UU |
| 5 | 2.30 | 40796 | 2807 | 0.430 | BB |
| 7 | 6.65 | 6155165 | 247593 | 64.804 | BB |
| 8 | 8.68 | 3257576 | 89073 | 34.297 | BU |
| TOTAL | | 9498187 | 348008 | 100.000 | |
| PEAK REJ : | | 25000 | | | |

RAW DATA STORAGE NO. 17

CH. 1 C.S 2.50 ATT 7 OFFS 0 08/07/98 17:21



D-2500

08/07/98 17:21

METHOD: TMT SMT HF4 TAG: 18 CH: 1

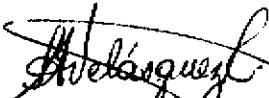
FILE: 3 CALC-METHOD: AREA% TABLE: 0 CONC: AREA

| NO. | RT | AREA | HEIGHT | CONC | BC |
|------------|------|---------|--------|---------|----|
| 2 | 1.94 | 42131 | 9332 | 0.556 | UB |
| 5 | 6.99 | 4850489 | 205890 | 63.992 | BB |
| 6 | 9.24 | 2687177 | 70432 | 35.452 | BB |
| TOTAL | | 7579797 | 285654 | 100.000 | |
| PEAK REJ : | | 25000 | | | |

RAW DATA STORAGE NO. 16



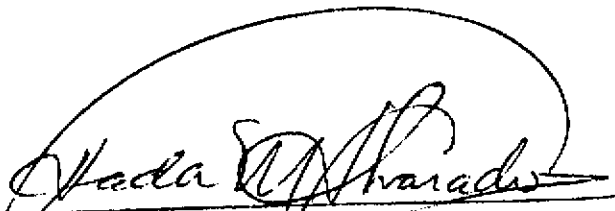
LIDIA BEATRIZ OCHOA SAZO
AUTORA



LICDA. SMIRNA VELASQUEZ R.
ASESORA



LICDA. BEATRIZ BATRES DE JIMENEZ
DIRECTORA



LICDA. HADA MARIETA ALVARADO BETETA
DECANA