


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



**EVALUACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE COMPRIMIDOS
DE TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL, ADQUIRIDOS POR
CONTRATO ABIERTO EN EL HOSPITAL ROOSEVELT**

Informe final de tesis

Presentado por

Ivonne Ghisel Cabrera Vargas

Para optar al título de

Química Farmacéutica

Guatemala, Mayo de 2004

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	3
4. Justificación	5
5. Objetivos	6
6. Hipótesis	7
7. Materiales y Métodos	8
8. Resultados	15
9. Discusión de Resultados	27
10. Conclusiones	30
11. Recomendaciones	31
12. Referencias	32
13. Anexos I	35

1. RESUMEN

El presente trabajo se realizó con el propósito de evaluar física y químicamente uno de los fármacos de mayor empleo en el Hospital Roosevelt, estos son los comprimidos a base de trimetoprim-sulfametoxazol, que se administran a los pacientes hospitalizados en dicho Centro y que son adquiridos por medio del contrato abierto.

Para ello se muestreó por conveniencia los comprimidos a evaluar, se sometieron a ensayos físicos y químicos por triplicado y los resultados obtenidos se compararon con los rangos establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII.

Los resultados indicaron que el 100 % de los comprimidos cumplieron con las especificaciones de calidad fisicoquímicas que exige la Farmacopea.

Es importante establecer controles periódicos a los fármacos que se distribuyen a los hospitales nacionales, enfatizando a los que son adquiridos por medio del contrato abierto, para asegurarle al profesional médico de estos Centros, que los medicamentos que prescriben cumplen con los requerimientos establecidos por la farmacopea.

2. INTRODUCCION

El uso adecuado de los medicamentos es una responsabilidad tanto del Médico como del Químico Farmacéutico, cuyo deber es velar por un tratamiento seguro, eficaz y económico para el paciente mejorando así su calidad de vida.

Los antibióticos son un grupo de medicamentos que son utilizados en un porcentaje elevado en las instituciones hospitalarias; el trimetoprim-sulfametoxazol, que actúa como un agente antiinfeccioso de amplio espectro, es frecuentemente prescrito para infecciones de las vías respiratorias, del tracto gastrointestinal y vías del aparato urinario, así como profiláctico en pacientes inmunodeprimidos. Por lo tanto debe tomarse en cuenta su adecuada selección, tiempo de administración, dosificación y resistencia bacteriana, para que su empleo sea eficaz.

El presente trabajo tiene como principal objetivo, evaluar las características físicas y químicas de los comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol adquiridos por contrato abierto en el Hospital Roosevelt de Guatemala, durante el período de julio a diciembre de 2002.

Para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos que se distribuyen dentro del Hospital Roosevelt, dará confiabilidad en su uso, ya que éstos son prescritos en forma muy amplia.

3. ANTECEDENTES

El trimetoprim-sulfametoxazol, por su amplio espectro antimicrobiano es frecuentemente utilizado para tratar diversas infecciones. En la literatura no se registran estudios realizados de evaluación clínica con el trimetoprim-sulfametoxazol que se adquiere por Contrato Abierto en el Hospital Roosevelt, pero si se refieren estudios fisicoquímicos del trimetoprim-sulfametoxazol que se comercializa en Guatemala.

Ochoa, Lidia: EVALUACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA DE COMPRIMIDOS QUE SE PREPARAN A BASE DE TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL 160mg- 800mg REGISTRADOS Y COMERCIALIZADOS EN ESTABLECIMIENTOS FARMACEUTICOS DE LA CIUDAD CAPITAL DE GUATEMALA. En este estudio se muestreo el 50 % de las marcas comerciales registradas en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública. De acuerdo a los resultados obtenidos se determinó que ninguna de las marcas comerciales cumplieron con las especificaciones requeridas, sin embargo señalo que los ensayos de apariencia, textura, friabilidad y variación de peso fueron satisfactorios para todas la marcas.

Concluyó entonces, que no todos los laboratorios farmacéuticos que manufacturan todos estos medicamentos están conscientes de la importancia de garantizar la calidad de sus productos, debido a que no cumplen con los requerimientos de calidad exigidos para los productos farmacéuticos. (9.1)

Salas, Nuria: EVALUACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA DE COMPRIMIDOS A BASE DE TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL 80mg-400mg COMO ASOCIADOS DE MEDICAMENTOS, REGISTRADOS EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE SERVICIOS DE SALUD, QUE SE DISTRIBUYEN EN LAS FARMACIAS COMERCIALES DE LA CIUDAD CAPITAL

DE GUATEMALA. En este estudio se muestreo al azar, y se analizó mediante ensayos organolépticos, físicos y químicos (cuantificación de los principios activos). Los resultados indican que el 100 % cumplen con los ensayos de apariencia, textura, friabilidad y variación de peso. La cuantificación del principio activo se efectuó por medio del método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los resultados indican que el 33.33 % no cumple con el contenido de trimetoprim, y el 25 % no cumple con el contenido de sulfametoxazol, que especifica la farmacopea de los Estados Unidos (USP 23). Por último señala, que los comprimidos a base de trimetoprim-sulfametoxazol no cumple con todos los requerimientos necesarios para su comercialización.

Santos, Frida: ESTUDIO DE UTILIZACION DE LOS ANTIBIOTICOS; AMPICILINA, CLORANFENICOL, GENTAMICINA, PENICILINA CRISTALINA EN LOS SERVICIOS DE MATERNIDAD Y GINECOLOGICA DE ADULTOS DEL HOSPITAL ROOSEVELT DE GUATEMALA. Indica que una selección apropiada de antibióticos, tiempo de su administración, adecuada concentración de la droga activa contra el agente patógeno antes y durante el proceso quirúrgico, deberán tomarse en cuenta. El autor avalú la utilización adecuada de los antibióticos penicilina cristalina, ampicilina, gentamicina y cloranfenicol en los servicios del Hospital Roosevelt de Guatemala de cirugía, maternidad y ginecología de adultos. Se concluye, que el número de dosis establecidos, rangos terapéuticos, combinación de antibióticos no adecuada, selección del antibiótico incorrecto, son los problemas más comunes en los servicios señalados. (9.4)

4. JUSTIFICACION

El evaluar la calidad fisicoquímica de comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol que es adquirido por medio del Contrato Abierto en el Hospital Roosevelt, contribuye a garantizar la calidad de los mismos, para poder dar seguridad al médico que prescribe que el medicamento cumple con las especificaciones que indica la farmacopea.

5. OBJETIVOS

5.1 GENERALES

- 5.1.1 Evaluar la calidad fisicoquímica de los comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol distribuidos en el Hospital Roosevelt, adquiridos por Contrato Abierto comparando con las especificaciones de la farmacopea (USP XXIII).

5.2 ESPECIFICOS

- 5.2.1 Determinar la calidad de las propiedades organolépticas de comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol.
- 5.2.2 Identificar el principio activo de trimetoprim y sulfametoxazol como asociación en comprimidos de 160mg-800mg.
- 5.2.3 Cuantificar al principio activo, trimetoprim y sulfametoxazol en los comprimidos de 160mg-800mg.

6. HIPÓTESIS

Los comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol adquiridos por Contrato Abierto en el Hospital Roosevelt cumplen con los requerimientos de calidad fisicoquímica para su comercialización, indicados en la farmacopea de los Estados Unidos (USP XXIII), y Método de análisis alternativo.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO:

7.1.1 Comprimidos a base de trimetoprim-sulfametoxazol, que se adquieren por medio de Contrato Abierto en el Hospital Roosevelt.

7.2 RECURSOS:

7.2.1 Recursos Humanos:

Investigadora: Ivonne Ghisel Cabrera Vargas.

Asesora: Licenciada Lillian Irving Antillón.

7.2.2 Recursos Institucionales:

- ❖ Departamento de Análisis Instrumental, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- ❖ Departamento de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- ❖ Departamento de Farmacia Química, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- ❖ Instalaciones Hospital Roosevelt.

7.2.3 Recursos Materiales:

- ❖ Comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol en concentraciones de 160-800mg.
- ❖ Cubetas para espectrofotómetro.
- ❖ Espectrofotómetro computarizado.
- ❖ Cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC)
- ❖ Papel para cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC)
- ❖ Potenciómetro.

- ❖ Balanza analítica.
- ❖ Reactivos.
- ❖ Balones aforados de 50 mL, 100 mL, 1000 mL y 2000 mL
- ❖ Beaker de 50 mL, 100 mL, 250 mL y 1000 mL.
- ❖ Probetas de 10 mL, 100 mL, 200 mL.
- ❖ Pipetas serológicas 1 mL, 2 mL, 5 mL.
- ❖ Erlenmeyers de 250 mL.
- ❖ Agitadores de vidrio.
- ❖ Magnetos
- ❖ Espátulas
- ❖ Mortero y pistilo de porcelana.
- ❖ Útiles de escritorio.
- ❖ Computadora e impresora.
- ❖ Útiles de escritorio.

7.3 PROCEDIMIENTO

7.3.1 EVALUACIÓN FÍSICOQUÍMICA

7.3.2.1 Muestreo:

Se realizará un muestreo por conveniencia de los comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol, según las cantidades que se indiquen en los ensayos fisicoquímicos. Los análisis fisicoquímicos se realizarán por triplicado, para evitar sesgos.

7.3.2.2 Ensayos Organolépticos: (9.11)

❖ Apariencia:

Uniformidad del color, si son blancos lucirán uniformidad del color, si son coloreados no exhibirán puntos de mayor pigmentación o puntos blancos, ni presencia de moteado.

❖ Textura:

Ausencia o presencia de grietas, micro cráteres o polvo suelto sobre la superficie.

7.3.2.3 Ensayos Mecánicos: (9.11)

❖ Friabilidad:

Colocar 6 g de comprimidos eliminar el polvo y pesar. Se colocan en el tambor, cerrar la tapadera y dejar rodar a 25 rpm, durante 4 minutos, se elimina el polvo y se pesan de nuevo. Se considera satisfactorio el resultado si es igual o inferior al 0.8 %.

❖ Dureza

Colocar la tableta en el durómetro, encender el aparato para que aplique la fuerza y luego la lectura, registrar los datos. No más de 7 Kg./fuerza.

7.3.2.4 Ensayos Físicos: (9.11)

❖ Desintegración:

Colocar un comprimido en cada uno de los 6 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 °C. Observar los comprimidos entre el tiempo límite especificado en la monografía individual, todos los comprimidos deben desintegrarse. Si uno o más comprimidos no se desintegran completamente repetir el ensayo sobre 12 comprimidos adicionales: no menos de 16 del total de 18 comprimidos evaluados deben desintegrarse.

❖ Variación de peso:

Pesar 20 comprimidos individualmente, si cada uno de los pesos individuales esta dentro del 90 – 110 % del peso promedio se acepta como satisfactorio el ensayo de variación de peso.

7.3.2.5 Ensayos Químicos: (9.8)

➤ Cuantificación del principio activo por HPLC:

Ensayo:

- **Fase móvil:** Mezclar 1,400 mL de agua, 400 mL de acetonitrilo y 2.0 mL de trietilamina en un recipiente volumétrico de 2,000 mL. Mantener en equilibrio la temperatura del cuarto, y ajustar con 0.2 N de hidróxido de sodio o diluir con ácido acético glacial (1:100) hasta un pH de 5.9 ± 0.1 . Diluir con agua a volumen y filtrar con una membrana de 0.45 μm haciendo ajustes si fuera necesario.
- **Preparación estándar:** Disolver una cantidad exactamente pesada de trimetoprim USP RS y de sulfametoxazol USP RS en metanol, y diluir con metanol hasta obtener una solución conteniendo, por cada mililitro, cerca de 0.32 mg en 0.32 J-mg, respectivamente, J es la razón de la cantidad rotulada expresada en mg de sulfametoxazol, a la cantidad rotulada en mg de trimetoprim en la forma de la dosificación. Transferir 5.0 mL de esta solución a un recipiente volumétrico de 50.0 mL, diluir con la fase móvil a volumen y mezclar hasta obtener la preparación

estándar, teniendo concentraciones conocidas, 0.032 J de trimetoprim USP por mL y 0.032 J de sulfametoxazol USP por mL.

- **Preparación de Ensayo:** Pesar y granular finamente no menos de 20 tabletas. Transferir una cantidad exactamente pesada del polvo equivalente a 80mg de sulfametoxazol en un recipiente volumétrico de 100 mL. Agregar cerca de 50 mL de metanol. Mantener la temperatura en equilibrio mezclando intermitentemente por 5 minutos. Diluir con metanol a volumen, mezclar y filtrar. Transferir 5.0 mL del filtrado claro a un recipiente volumétrico de 50 mL, diluir con la fase móvil a volumen y mezclar.
- **Sistema Cromatográfico:** El cromatógrafo líquido está equipado con un detector de 254 nm y una columna de 3.9 mm x 30 cm. que contiene empaque L 1. La razón del flujo es de 2.0 mL por minuto. El cromatógrafo registra los picos como se indica en el procedimiento: La resolución, R, entre el sulfametoxazol y el trimetoprim no es menor que 5.0 y la desviación estándar relativa por inyecciones múltiples no es mayor que el 2.0 %. El tiempo relativo de retención es de 1.0 para el trimetoprim y 1.8 para el sulfametoxazol.
- **Procedimiento:** Inyectar separadamente iguales volúmenes (aproximadamente 20 µl) de la preparación estándar y la preparación del ensayo en el cromatógrafo, registrar los cromatogramas y medir los resultados de los picos más altos. Calcular las cantidades en mg, de trimetoprim y sulfametoxazol en la porción de las tabletas por la fórmula:

$$1000 C (r_u / r_s)$$

En el cual C es la concentración en mg/mL del estándar de referencia en la preparación estándar y r_u y r_s son las respuestas que corresponden a los análisis obtenidos de la preparación ensayo y la preparación estándar, respectivamente.

❖ Cuantificación del principio activo por medio de Espectrofotometría:

Ensayo:

Pesar y granular finamente no menos de 20 tabletas y pesar la cantidad equivalente a 40 mg de trimetoprim y 200 mg de sulfametoxazol. Trasvasar con NaOH 0.1 N a una ampolla de decantación, hacer por lo menos tres extracciones de 25 mL con cloroformo.

Para el análisis de trimetoprim: Pasar la fase cloroformica a otra ampolla de decantación. Lavar la fase cloroformica con 20 mL de NaOH 0.1 N; filtrar la fase cloroformica a través de sulfato de sodio y trasvasar a un balón aforado de 100 mL.

Aforar con cloroformo el balón de 100 mL. Tomar 2.0 mL y pasar a un balón aforado de 50 mL, evaporar con aire a sequedad; disolver el residuo con H_2SO_4 0.1 N y aforar con el mismo.

El estándar de trimetoprim se prepara de la siguiente manera: pesar 40 mg de trimetoprim (estándar USP) en un balón de 100 mL, disolver y aforar con H_2SO_4 0.1N. Tomar una alícuota de 2.0 mL para un balón aforado de 50 mL, aforar con H_2SO_4 0.1 N. Realizar las lecturas en un espectrofotómetro, de 320 a 200 nanómetros, usando H_2SO_4 0.1 N como blanco.

Para el análisis de sulfametoxazol: La fase acuosa de las extracciones cloroformicas, trasladarlas a un balón aforado de 200 mL y aforar con NaOH 0.1 N. Tomar 1.0 mL para un balón aforado 100 mL y aforar con NaOH 0.1 N.

El estándar de sulfametoxazol se prepara de la siguiente manera: Pesar 25 mg de sulfametoxazol (estándar USP) en un balón de 100 mL, disolver y aforar con

NaOH 0.1 N. Tomar una alícuota de 2.0 mL para un balón de 50 mL, aforar con NaOH 0.1 N. Realizar las lecturas en un espectrofotómetro, de 320 a 200 nanómetros, usando NaOH 0.1 N.

Se debe tomar en cuenta que deben emplearse las soluciones de ácido sulfúrico 0.1 N e hidróxido de sodio 0.1 N recién preparadas para obtener mejores resultados.

Procedimiento: Leer en el espectrofotómetro computarizado, separadamente (aproximadamente 5 mL) la preparación estándar y la preparación del ensayo, de los ensayos de trimetoprim y sulfametoxazol, registrar y medir los resultados de los picos más altos. Calcular las cantidades en mg, de trimetoprim y sulfametoxazol en la porción de las tabletas tomadas.

8 RESULTADOS

8.1 COMPRIMIDOS A BASE DE TRIMETOPRIM Y SULFAMETOXAZOL

TABLA No. 1

Apariencia

Número de la muestra	Apariencia	Resultados
1	Cumple	+
2	Cumple	+
3	Cumple	+
X	Cumple	+

ESPECIFICACIONES:

Apariencia: Uniformidad de color y sin moteado. (9.11)

Textura

Número de la muestra	Textura	Resultados
1	Cumple	+
2	Cumple	+
3	Cumple	+
X	Cumple	+

ESPECIFICACIONES:

Textura: Ausencia de grietas. (9.11)

TABLA No. 2

Determinación de Friabilidad

No. de muestra	Peso inicial en gramos	Peso final en gramos	Friabilidad %	Resultados
1	7.0980	7.0976	0.0056	+
2	7.0968	7.0964	0.0056	+
3	7.0974	7.0970	0.0056	+
X	1.1829	1.1826	0.0056	+

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio el ensayo si es igual o inferior a 0.8%. (9.11)

TABLA No. 3

Determinación de Dureza

Número de muestras	Dureza Kg./Fuerza	Resultados
1	5.90	+
2	5.83	+
3	6.10	+
X	5.94	+

ESPECIFICACIONES;

Se considera satisfactorio el ensayo si no es más de 7 Kg./fuerza. (9.11)

TABLA No. 4

Desintegración

Muestra	Desintegración Máx. 60min	Resultados
1	< a 60 minutos	+
2	< a 60 minutos	+
3	< a 60 minutos	+

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio si el tiempo es menor de 60 minutos. (9.11)

TABLA No. 5

Variación de Peso

Muestra	PESO en gramos	Variación de Peso en %
1	1.1623	99.18
2	1.1820	100.83
3	1.1718	99.96
4	1.1805	100.70
5	1.1851	101.09
6	1.1919	101.67
7	1.1930	101.77
8	1.1825	100.87
/9	1.1520	98.27
10	1.1766	100.37
11	1.1416	97.38
12	1.1789	100.56
13	1.1690	99.72
14	1.2104	103.25
15	1.1533	98.38
16	1.1823	100.85
17	1.1495	98.05
18	1.1275	96.18
19	1.1556	98.56
20	1.2011	102.46
X		100.01 %

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio entre el rango de 90-110% (9.8)

TABLA No. 6

Cuantificación del Principio Activo
HPLC
TRIMETOPRIM

Número de Muestra	mg de Trimetoprim sobre 160 mg	% de Trimetoprim
1	162.75	101.72
2	162.66	101.66
3	162.83	101.77
X	162.75	101.72

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio entre el rango de 93.0 % - 107.0 % de trimetoprim. (9.8)

TABLA No. 7

Cuantificación del Principio Activo
HPLC
SULFAMETOXAZOL

Número de Muestra	mg de Sulfametoxazol sobre 800 mg	% de Sulfametoxazol
1	795.54	99.44
2	797.94	99.74
3	796.70	99.58
X	796.73	99.59

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio entre el rango de 93.0 % - 107.0 % de sulfametoxazol. (9.8)

TABLA No. 8

Cuantificación del Principio Activo
ESPECTROFOTOMETRIA
TRIMETOPRIM

Número de Muestra	mg de Trimetoprim sobre 40 mg	% de Trimetoprim
1	34.72	86.82
2	34.74	86.85
3	34.73	86.83
X	34.73	86.83

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio entre el rango de 93.0 % - 107.0 % de trimetoprim. (9.8)

TABLA No. 9

Cuantificación del Principio Activo
ESPECTOFOTOMETRIA
SULFAMETOXAZOL

Número de Muestra	mg de Sulfametoxazol sobre 200 mg	% de Sulfametoxazol
1	183.02	91.51
2	183.16	91.58
3	183.13	91.56
X	183.10	91.55

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio entre el rango de 93.0 % - 107.0 % de sulfametoxazol. (9.8)

TABLA No.10
DATOS GENERALES

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
a) ENSAYOS ORNAGNOLEPTICOS		
APARIENCIA	Ausencia de grietas, uniformidad de color, no presencia de moteado.	CUMPLE
TEXTURA	Ausencia de grietas, micro cráteres, polvo suelto.	CUMPLE

b) ENSAYOS MECANICOS		
FRIABILIDAD	Menor o igual a 0.8 %	0.0056 %
DUREZA	No mayor a 7 Kg./Fuerza	5.94 Kg./Fuerza

c) ENSAYOS FISICOS		
DESINTEGRACION	Tiempo máximo 60 minutos	15 min.
VARIACIÓN DE PESO	90-110 %	100.01 %

d) ENSAYOS QUIMICOS		
IDENTIFICACION	Trimetoprim y Sulfametoxazol Positivo	Trimetoprim y Sulfametoxazol Positivo
d.d) CUANTIFICACION TRIMETOPRIM	93.0-107.0%	➤ HPLC: 101.72 % ➤ Espectrofotometría: 86.83%
d.d.d) CUANTIFICACION SULFAMETOXAZOL	93.0-107.0%	➤ HPLC: 99.59 % ➤ Espectrofotometría: 91.55%

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Según los resultados obtenidos en los análisis fisicoquímicos realizados a los comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol de 160-800mg que se adquieren por contrato abierto en el Hospital Roosevelt, se determinó lo siguiente:

9.1 En los ensayos organolépticos los comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol cumplieron el 100 % de las especificaciones de la Farmacopea USP XXIII, con respecto a los ensayos de dureza y textura, ya que no mostraron grietas, polvo suelto o pigmentación. Tabla (10,a)

9.2 En los ensayos mecánicos los comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol cumplieron con el 100% de las especificaciones de la Farmacopea USP XXIII, pues perdieron el 0.0056 % después de tratarlos en el friabilizador, dato que no debe superar el 0.8 % que es el límite para aprobar el ensayo de resistencia. Al igual el ensayo de Dureza dio como resultado 5.94 Kg./Fuerza que es menor a 7 Kg./Fuerza para que se considere satisfactorio, por lo cual cumple al 100 %. Tabla (10,b)

9.3 En los ensayos físicos, la variación de peso de las veinte tabletas tratadas el 100 % cumplió con el rango indicado que es de 90-110 %, dando como resultado el promedio de 100.01 % de su peso, por lo cual se acepta como satisfactorio dicho resultado. Los comprimidos evaluados en el ensayo de la desintegración cumplieron al 100 % con lo especificado en la Farmacopea USP XXIII, pues se desintegraron en un tiempo menor a 60 minutos. Tabla (10,c)

9.4 Ensayos Químicos: Para determinar el porcentaje de principio activo en los comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol 160-800mg se realizaron dos métodos de análisis de laboratorio:

9.4.1 Método establecido por la Farmacopea USP XXIII por medio de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC):

Se tomaron 20 tabletas a evaluar, se trituraron y se sometió la muestra al ensayo por HPLC, en triplicado, empleando un estándar de referencia con un porcentaje de pureza conocido. Se determinó como resultado para el trimetoprim el 101.72 % y para el sulfametoxazol el 99.59 % de principio activo, los cuales se encuentran dentro de los límites establecidos que son 93.0 % - 107.0%. Por lo tanto el 100% de los comprimidos cumplieron con los parámetros indicados por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII para comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol. Este porcentaje indica, según la literatura, que los comprimidos pueden cumplir una acción terapéutica satisfactoria en condiciones ideales. Tabla (10, d.d)

9.4.2. Método de Laboratorio Alternativo por medio de espectrofotometría:

Los porcentajes obtenidos para este ensayo fueron los siguientes: para el trimetoprim un 86.83 % y para el sulfametoxazol un 91.55 %, los cuales están por debajo de los límites establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII, que son 93.0 % - 107.0 %.

De acuerdo a este método, la muestra es sometida a varios procesos de extracción en ampollas de decantación y puede haber pérdida del principio activo. Tabla (10, d.d.d.)

Al analizar por el método de Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), las muestras se someten a dos procesos lo que da resultados más fidedignos. Por lo tanto se aceptan los resultados del método por HPLC como resultados reales para este trabajo de tesis y no por el método de extracciones y realizando lecturas por espectrofotómetro ya que no tiene el grado de fidelidad del ensayo que indica la Farmacopea USP XXIII.

Por lo tanto, uno de los antibióticos más utilizados en el Hospital Roosevelt, adquirido por el contrato abierto, es la asociación de trimetoprim-sulfametoxazol comprimidos en concentración de 160-800mg, cumple con las especificaciones de calidad tanto físico como químico que garantiza su calidad. Sin descartar la idea que debe realizarse periódicamente monitoreos fisicoquímicos de los medicamentos comprados a través del contrato abierto y que son distribuidos a los hospitales nacionales. Para así asegurar al médico que prescribe que lo que está indicando cuenta con la calidad establecida por la farmacopea oficial, puesto que la compra de cientos de tabletas que representan un alto costo para el hospital obliga a adquirir los medicamentos al menor precio ofertado y puede verse sacrificada la calidad de los mismos.

- 10.1. Los comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol de 160-800mg, adquiridos por contrato abierto en el Hospital Roosevelt, cumplen con la concentración de principio activo, con lo especificado por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII.
- 10.2. Los comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol 160-800mg sometidos a los ensayos organolépticos, mecánicos y físicos cumplen con lo establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII.
- 10.3. El método de análisis alternativo para la cuantificación de trimetoprim-sulfametoxazol de 160-800mg, no refleja los mismos resultados en comparación del método por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) donde se obtienen datos exactos.

- 11.1. Realizar evaluaciones séricas a los pacientes que se les administra los medicamentos en los hospitales nacionales.
- 11.2. Es necesario establecer controles fisicoquímicos periódicos a los medicamentos, que fueron adquiridos por contrato abierto para verificar que los mismos cumplen con lo requerido por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII, que es por el cual se rige el Laboratorio Nacional de Salud para aprobar su ingreso al contrato.
- 11.3. Continuar con estudios similares con otros medicamentos en el Contrato Abierto.
- 11.4. Poner en práctica el programa de Farmacovigilancia en los Hospitales Nacionales, para documentar la identificación de efectos indeseables en el tratamiento con los medicamentos del Contrato Abierto por medio de ensayos clínicos controlados, para luego notificar a las autoridades sobre los efectos encontrados.

11. REFERENCIAS

- 12.1. OCHOA SAZO, L. Evaluación de la Calidad Fisicoquímica de comprimidos a base de trimetoprim-sulfametoxazol 160 mg-800mg comercializados en la ciudad de Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. Noviembre 1998.
- 11.2. SALAS MENDEZ, N. Evaluación de la calidad fisicoquímica de tabletas de trimetoprim-sulfametoxazol, 80mg-400mg comercializados en Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. Octubre de 1998.
- 11.3. CHACON, S. Evaluación del uso de antimicrobianos en el Departamento de cirugías del Hospital Roosevelt. Universidad Francisco Marroquín. 1995.
- 11.4. SANTOS CASTILLO, F Estudio de utilización de los antibióticos; ampicilina, cloranfenicol, gentamicina, penicilina cristalina en los servicios de cirugía, maternidad y ginecología de adultos del Hospital Roosevelt de Guatemala.
- 11.5. FUENTES, J. Farmacología Humana, 1992. 2da edición. Masson: España.
- 11.6. BONAL DE FALGAS, J. et al. Manual de Formación para Farmacéuticos Clínicos. 1989. Días de Santos S.A.: España.
- 11.7. O.M. BAKKE, et al. Ensayos clínicos con medicamentos; Fundamentos básicos metodología y práctica. 1995. Editorial Mosby / Doyma Libros S.A.: España.
- 11.8. USP XXIII & NF 18. The United Pharmacopoeia & National Formula. United States Pharmacopoeial conventional. INC. 1998.
- 11.9. GOODMAN & GILMAN. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 1996. 9a edición. Editorial Interamericana: México. Vol II.
- 11.10. GORBACH, S. et al. Poket Book of Antimicrobial Therapy & Prevention. 1997. Williams & Wilkins. 315 p

- 11.11. HELMAN, J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. 1982. Editorial Continental: México. Vol. VI y VII.
- 11.12. MARTINDALE. The Complete Drug Reference. Thirty-second ed. Pharmaceutical Press. 1999.
- 11.13. LITTER, M. Farmacología Experimental y Clínica. 1980. 6a. edición. Editorial El Ateneo: Argentina.
- 11.14. FLORES, J. et al. Farmacología Humana. 1992. 2a. edición. Editorial Masson: España.
- 11.15. SCHROEDER, S. et al. Diagnostico Clínico Tratamiento. 1992. Editorial El Manual Moderno S. A. de C. V.: México.
- 11.16. SMITH, C. et al. Farmacología. Editorial Medica Panamericana: Argentina.
- 11.17. HERNANDEZ PALMA, M. Evaluación de la Práctica Clínica en Profilaxis Antibiótica. Hospital Nacional de Mazatenango Suchítepequez de Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. 1996
- 11.18. KATZUNG, B. Farmacología Básica y Clínica. 1996. 6a edición. Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.: México.
- 11.19. GENNARO, R. et al. Rémington Farmacia. 1998. 19a edición. Editorial Medica Panamericana: España. Tomo II.
- 11.20. THE MERCK INDEX, an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals by Merck & C.O. INC. 2001. 31a edición. Published by Merck Research Laboratories: United States.
- 11.21. PANIAGUA DEL CID, M. Evaluación Físicoquímica de diclofenaco sódico inyectable e ibuprofeno tabletas, adquiridos por contrato abierto en el Hospital Roosevelt. Universidad de San Carlos de Guatemala, Octubre 2003.
- 11.22. Prospecto de envase, Bactrim®Forte (fórmula original de tabletas de trimetoprim-sulfametoxazol 800-160mg), disponible en:
www.roche.com.ar/contenido/productos/vade.asp
- 11.23. Farmacia hospitalaria, información técnica sobre trimetoprim-sulfametoxazol, disponible en: www.roche.com.br/web/productos_descricao.asp

- 11.24. Descripción de la combinación trimetoprim-sulfametoxazol 160-800mg, USP DI, disponible en: www.aegis.com/factshts/network/access/drugs/tmp.htm/
- 11.25. Información médica para el cuidado de la Salud, para pacientes que tienen tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol, disponible en: www.tthivclinic.com/septra.htm
- 11.26. “Genéricos un paso adelante” por OMS, disponible en www.boletinfarmacos.org/112003/noticias
- 11.27. Aprobación de las normas de correcta elaboración y control de calidad de las fórmulas magistrales y preparados oficiales (medicamentos genéricos, España), disponible en: www.juridicas.com

13. ANEXO I

13.1 GENERALIDADES

TRIMETOPRIM

Es una 2,4-diaminopirimidina, antimetabolito de la síntesis de ácido fólico. Inicialmente se usó a dosis tóxicas, pero luego se empleó en combinación con el sulfametoxazol.

Es un fármaco bacteriostático. *In vivo* es activo frente a: cocos grampositivos (*Staphylococcus*, *S.pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *S. pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*) y bacilos gramnegativos, exceptuando; *P. aeruginosa* y *Bacteroides sp.* La mayoría de los anaerobios, *Treponema palladium*, *M. tuberculosis* y *Mycoplasma sp* son resistentes. La resistencia es debido a la impermeabilidad de la pared celular, mutaciones, etc. El mecanismo más importante por su repercusión clínica es el debido a la presencia del plasma. (11.5)

MECANISMO DE ACCIÓN: Es la inhibición de la dihidfolato-reductasa a tetrahidrofolato de bacterias y protozoos, con una sensibilidad 50,000-10,000 veces superior que la enzima de células humanas, resultando en la inhibición de la síntesis de AND y proteínas bacterianas.

FARMACOCINÉTICA: Se absorbe rápidamente por vía oral (85-90%). La C_{max} se alcanza 1-4 horas; es aproximadamente de 1 $\mu\text{g/mL}$ a la dosis de 100 mg y entre 2-4 $\mu\text{g/mL}$ con 160 mg. La administración por vía intravenosa alcanza la concentración máxima 1 hora después con una concentración de 3-4 $\mu\text{g/mL}$ a la dosis de 160 mg. La distribución tisular es amplia, alcanzando niveles superiores a los sanguíneos en riñón, hígado, bilis, próstata, secreción prostática y vaginal. Se debe tener cuidado en mujeres embarazadas pues atraviesa la barrera placentaria. (11.5)

En el líquido cefalorraquídeo alcanza de 40-50 % de los niveles sanguíneos. Se elimina 9-11 horas, se metaboliza en el hígado, originando cinco metabolitos: oxi, hidroxi, carbonilo y dos desmetilados. Se excretan por la bilis y la orina. El 60-80 % de trimetoprim se excreta por la orina a las 24 horas mediante filtración glomerular y secreción tubular.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS: Esta indicada en el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas producidas por bacterias sensibles, a dosis de 100 mg cada 12 horas o 200 mg una vez al día durante diez días. No se indica en pacientes con hipersensibilidad al fármaco y en caso de anemia megaloblástica debida a déficit de folato. No se recomienda durante el embarazo, ni en los primeros meses de vida, debe controlarse cuando existe insuficiencia renal. Si el aclaramiento de creatinina es de 15-50 mL/min., la dosis debe reducirse a 50 mg cada 12 horas. (11.5)

REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES: Produce pocas reacciones adversas, se han descrito reacciones de hipersensibilidad como dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, Síndrome de Steven Johnson, Síndrome de Luell, anafilaxia e interferencia en la hematopoyesis en pocas ocasiones, sobre todo en tratamientos prolongados y dosis altas. Otras reacciones descritas, prurito, fototoxicidad y erupciones de tipo maculopapular morbiliforme y pruriginosas que aparecen generalmente entre el séptimo y el décimo cuarto día de tratamiento.

Pueden presentarse molestias gástricas, náuseas, vómitos y glositis. Pueden producir aumento de transaminasas y bilirrubina (11.5)

SULFAMETOXAZOL

Químicamente es un derivado de la paraaminobenzenosulfonamida (sulfonamida), son insolubles en agua, pero sus sales se solubilizan con rapidez.

Las sulfonamidas tienen un amplio rango de actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Sin embargo, en los últimos años se han hecho comunes las cepas resistentes, disminuyendo la actividad de estos agentes en forma correspondiente. En general las sulfonamidas sólo ejercen un efecto bacteriostático y los mecanismo de defensa celular y humoral del huésped son esenciales para la erradicación final de la infección.

El sulfametoxazol es un congénere cercano sulfisoxazol, pero sus porcentajes de adsorción entérica y excreción urinaria son menores. (11.9)

MECANISMO DE ACCIÓN: Actúa sobre bacterias en crecimiento inhibiendo la síntesis de ácido fólico, por lo que producen un efecto bacteriostático. Por su analogía química con el ácido paraaminobenzoico (PABA), las sulfonamidas inhiben competitivamente la incorporación de PABA a la pterinida para formar el ácido tetraidropteroico; presentan gran afinidad por la tetraidropteroico-sintetasa. La presencia de PABA o timida reduce la actividad antibacteriana, puesto que la acción inhibidora es competitiva. El resultado de la disminución de nucleóticos con inhibición del crecimiento bacteriano.

Se cree que también actúan inactivando otras enzimas, como deshidrogenasa o carboxilasa, produciendo una inhibición del metabolismo intermediario bacteriano. El sulfametoxazol es activo contra *Chlamydia*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Mycobacterium leprae*, *Histoplasma capsulatum* y para *Coccidioides brasiliensis*. La sensibilidad varía la resistencia y las cepas. Los microbianos más sensibles son: *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Nocardia*. (11.5)

RESISTENCIA BACTERIANA: Se observan entre un 20-30 % de bacterias resistentes, incluyendo *Staphylococcus*, *enterobacteriaceae*, *Neisseria gonorrhoeae*,

Shigella y *Streptococcus*, el meningococo con un 80 % de cepas resistentes. Pueden generarse mutaciones cromosómicas espontáneas, caso que resulta de una superproducción de PABA (*Staphylococcus aureus*, *N. gonorrhoeae*) o un cambio estructural de la tetrahidropteroico-sintetasa, reduciendo así la afinidad por las sulfonamidas (*E. coli*). La resistencia por transferencia de plásmidos es mucho más frecuente. La resistencia no es cruzada con otros fármacos antiinfecciosos, aunque sí entre las diferentes sulfonamidas. (11.5)

FARMACOCINÉTICA: Se absorben muy bien por vía oral, por otras vías la absorción es reducida, aunque se detectan en sangre con la administración tópica cutánea. Las concentraciones máximas en sangre al cabo de 24 horas son de 50-150 mg/L. Se distribuyen muy bien por todos los tejidos y líquidos, alcanzando 30-80 % de los niveles plasmáticos. Atraviesa la barrera placentaria, se han detectado pequeñas cantidades en sudor, lágrimas, secreción prostática y leche materna. Sufren metabolización hepática mediante N-acetilación, glucouronidación e hidroxilación; tanto el fármaco activo como sus metabolitos se eliminan por la orina. Ocurre eliminación oral por filtración glomerular seguida de reabsorción tubular.

La solubilidad en orina de las diferentes sulfonamidas y sus metabolitos varían mucho de un producto a otro, determinando el riesgo de precipitación y aparición de cristaluria, debe evitarse esto, debido a la alta proporción de la forma acetilada relativamente insoluble del fármaco en la orina. (11.9)

REACCIONES ADVERSAS: La toxicidad de las sulfonamidas aparecen en un 5 % de los casos, las reacciones más frecuentes son: náuseas, vómitos y diarrea, en la piel y las mucosas se producen reacciones de hipersensibilidad. Con menor frecuencia se observan dermatitis, necrólisis tóxica epidérmica, eritema nodoso y eritema multiforme, e incluso Síndrome de Steven Johnson.

No es obligada la hipersensibilidad cruzada entre las sulfonamidas, pero existen personas que son alérgicas a todas..

INTERACCIONES: Pueden desplazar a la warfarina, el metrotexato y los antidiabéticos orales de su unión a proteínas, aumentando así la porción libre. Las sulfonamidas pueden ser desplazadas por la indometacina, salicilatos, fenilbutazona, probenecid y sulfipirazona. No deben asociarse con metenamina por que precipitan en las vías urinarias. Aunque son bacteriostáticos que no interfieren con la penicilina. Presentan sinergismo con polimixina y trimetoprim.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS: Los usos de los preparados de sulfonamidas están limitados por la alta prevalencia de resistencia que ha aparecido en microorganismos previamente susceptibles, las alternativas más seguras y la falta de eficiencia sistémica (preparados orales). (9.15)

Son de elección para el tratamiento de nocardiosis a dosis altas (6-8 g/días) durante 4-6 meses o más. Aunque no son los fármacos de elección, se pueden utilizar también en infecciones producidas por *Chlamydia*, *H. influenzae*, dermatitis herpetiforme, y en asociación con otros fármacos de infecciones por protozoos *plasmodium* y *Pneumocystis carinii*.

COMBINACIÓN DE TRIMETOPRIM Y SULFAMETOXAZOL

La combinación de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) fue desarrollada y liberada al mercado por dos motivos principales: la absorción y la vida media sérica de ambos fármacos eran similares y la inhibición secuencial de la síntesis bacteriana de ácido fólico producía la destrucción sinérgica de las bacterias, dicha combinación fue introducida en Estados Unidos en 1974.

La combinación de TMP-SMZ es el tratamiento de elección para las infecciones causadas por *Shigella flexneri* y *S. sonnei*; la fiebre tifoidea y las infecciones severas causadas por *salmonellas*; la diarrea del viajero causada por *E. coli* entero-toxigénica, y como una alternativa de la tetraciclina para el tratamiento del cólera. La combinación de TMP-SMZ es una alternativa para el tratamiento del chancroide, las infecciones por *Chlamydia trachomatis* y el granuloma inguinal. (11.15)

Es el tratamiento de elección de la neumonía por *Pneumocystis carinii*, en particular en los pacientes con cáncer o un trasplante. También es útil para el tratamiento de la neumonía por *P. carinii* en los pacientes con SIDA, reconociendo que los efectos tóxicos a menudo limitan la posibilidad de realizar un curso terapéutico completo. También puede emplearse par tratamiento de neumonía por *Pneumocystis* en la misma población de pacientes. (11.15)