

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



ESTUDIO COMPARATIVO EN LA VALORACION DE
TRIMETOPRIM Y SULFAMETOXAZOL EN
TABLETAS

T E S I S

Que Para Obtener el Título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a

ISABEL PATRICIA HERNANDEZ MORALES

1 9 7 7



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA
INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA Y CENSOS

Tesis 1971
BO M-~~100~~ 212
ECHA _____
RRC _____
S _____

ESTUDIO COMPARATIVO EN EL VALORADO DE DE
TRIMESTRAL Y TRIMESTRAL EN
TABLA



ADMINISTRACION

SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA

JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA.

Presidente: Q.F.B. Ramón Ulacia Esteve.
Vocal: Q.F.B. Estelvina Medrano de Jaimes.
Secretario: Q.F.B. Mario Miranda Castro.
Primer Suplente: Q.F.B. José Luis Ibarnea.
Segundo Suplente: Q.F.B. Héctor Jara Farjeat.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA.

Laboratorios Ofimex, S.A.
Calz. de Tlalpan No. 4369.
México 22, D.F.

SUSTENTANTE: ISABEL PATRICIA HERNANDEZ MORALES.

ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. ETERLVINA MEDRANO DE JAIMES.

A MIS PADRES.

A MI ESPOSO E HIJO.

A MIS HERMANOS Y TIA ISABEL

AL SR. EDUARDO LOPEZ MIARNAU.
POR SU INAPRECIABLE AYUDA.

AL Q. F. B. JOSE LUIS IBARNEA.
POR SU COMPRENSION Y AYUDA.

A MIS COMPAÑEROS DE TRABAJO.

I N D I C E

	<i>Pág.</i>
CAPITULO I INTRODUCCION.....	1
CAPITULO II GENERALIDADES.....	2
CAPITULO III METODOS UTILIZADOS, FUNDAMEN- TOS.....	7
CAPITULO IV PARTE EXPERIMENTAL.....	13
CAPITULO V RESULTADOS.....	17
CAPITULO VI CONCLUSIONES.....	23
CAPITULO VII BIBLIOGRAFIA.....	24

CAPITULO I

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

Seleccioné este tema, porque es muy importante establecer estadísticamente cual o cuáles de los métodos que tenemos a nuestro alcance, para valorar una misma sustancia debe ser el más apropiado para su uso. Por lo cual debemos entender como mejor, el que sea mas reproducible, sensible y de ser posible a menor costo.

En el campo de la Química y en especial de la Químico- -- Farmacéutica encontramos gran cantidad de compuestos que poseen en su estructura uno o varios grupos amino, entre estos podemos encontrar las sulfonamidas, antihistamini- -- cos y los alcaloides. Debido a este grupo funcional amino existen algunos métodos de valoración dependiendo del gra- do de basicidad de la molécula que deseamos valorar, es- -- tos métodos son los siguientes : titulación ácido-base en medio acuoso, ácido base en medio no acuoso, por --- acilación, por diazoación, formación de iminas, (y) colo- rimétrica y potenciométricamente.

Se procedió primeramente a la separación del Sulfametoxa- zol y Trimetoprim por medios físicos, como lo es la solu- bilidad y la cromatografía en capa fina.

En este trabajo el método que obtenga la desviación están- dar, el coeficiente de variación y el error en por ciento menores, será el más adecuado para su uso. Además que los resultados reportados en cada método estén dentro de los límites obtenidos por medio de la fórmula $V_p = M \pm Et$

que se explicará en el capítulo correspondiente.

CAPITULO II

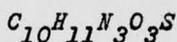
GENERALIDADES

SULFAMETOXAZOL

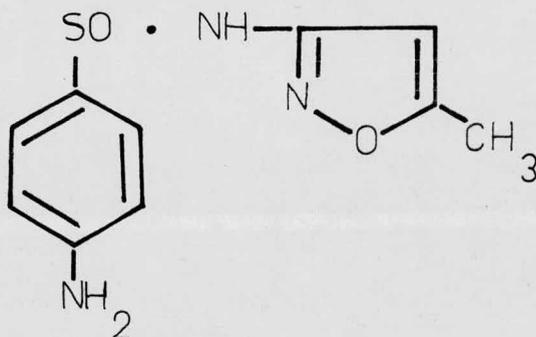
Sinónimos:

Gantanol, Sulfisomezole, Sulfametiltisoxazole.

Fórmula condensada:



Fórmula desarrollada:



Peso molecular = 253.3

Descripción:

Polvo blanco cristalino

Punto de fusión = 169-172°C

pH en solución acuosa = 4-6

Solubilidad:

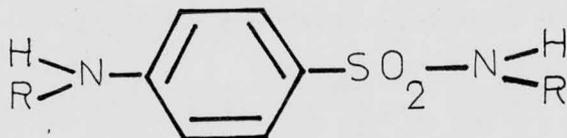
Ligeramente soluble en agua.

Algo insoluble en éter y cloroformo
Escasamente soluble en alcohol
Libremente soluble en acetona y soluciones
diluidas de Na OH .

DL₅₀ (oral) = en ratón 3.2 g/Kg.

El Sulfametoazol pertenece al grupo de las sulfonamidas - de absorción rápida y excreción rápida, esta indicada para las infecciones generales y para las del aparato urinario. Las sulfonamidas tienen un amplio campo de actividad antimicrobiana contra los organismos gram-positivos y gram-negativos.

Fue el primer medicamento que se utilizó para atacar enfermedades bacterianas en el hombre, se descubrieron en 1908 pero fue hasta 1935 cuando se dieron a conocer sus propiedades curativas; con el descubrimiento de PRONTOSIL por el Químico Domagk. Mas tarde se descubrieron muchos compuestos de este tipo, pero desafortunadamente para la Medicina sólo fueron útiles unos cuantos como la Sulfadiazina, Sulfatiazol, éstos medicamentos tienen básicamente esta estructura :



En general todos son polvos blancos cristalinos, casi inso-

solubles en agua, pero las sales sódicas son muy solubles.
Este medicamento tuvo mucha importancia para la humanidad ya que actúa en infecciones tanto de tracto gastro intestinal como urinario, en infecciones de las vías respiratorias, lepra, malaria y paludismo.

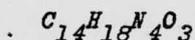
Su efecto sólo es bacteriostático y la erradicación final de la infección se logra mediante los mecanismos de defensa propios del individuo y la ventaja es que su acción es inhibida por la sangre, pus y productos de desintegración de los tejidos.

TRIMETOPRIM

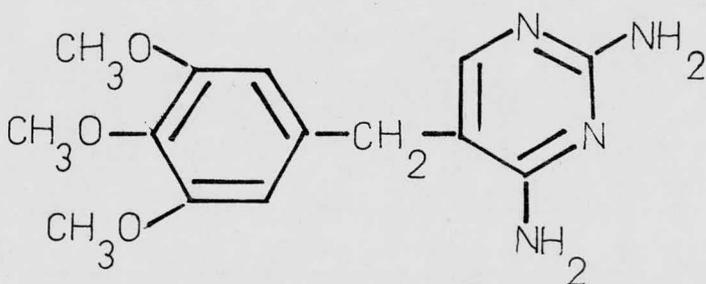
Sinónimos:

Trimetoxypirim, Straprym.

Fórmula condensada:



Fórmula desarrollada:



Peso molecular = 290,3

Descripción:

Cristales amarillo, claro o blancos, inodoros

Punto de fusión = 195 - 197°C

pH en solución acuosa = 7.5 - 8.5

*Espectro de absorción en el ultravioleta en ácido sulfúrico
0.1N máxima 271 mμ ; E 1% en 1cm 212.*

Solubilidad:

Poco soluble en agua

Ligeramente soluble en alcohol absoluto.

*Libremente soluble en cloroformo, metanol y -
ácido acético diluido.*

*El Trimetoprim pertenece al grupo de las diaminopiridinas -
fue obtenida como sustancia antibacteriana y utilizada des-
pues por sus propiedades antipalúdicas, aunque esto último
está todavía en investigación, hay testimonio de que es re-
lativamente no tóxico para el hombre, dosis excesivas produ-
cen náuseas y vómitos, erupciones en la piel. El tratamien-
to a corto término no ha producido alteraciones hemáticas,
no debe recetarse a mujeres grávidas.*

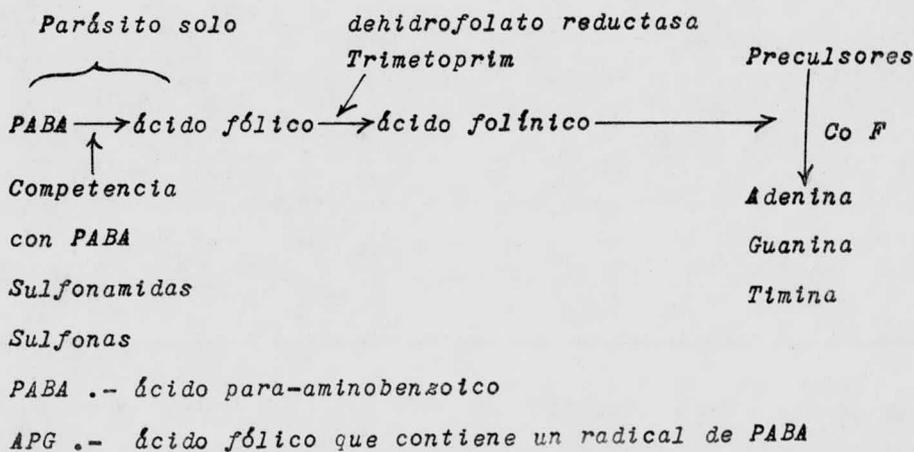
Este fármaco no está aún disponible para uso general.

*La razón por la cual estos dos medicamentos se ASOCIARON es
debido a que uno de los fármacos que da en efecto supraadi-
tivo a la sulfonamida es el Trimetoprim, ya que este tiene
propiedades principalmente antifólicas, es inhibidor de al-
gunas bacterias gram-negativas, cuando se asocia con el Sul-
fametoxazol se reducen notoriamente las concentraciones - -
inhibitorias, tanto del Sulfametoxazol como del Trimetoprim*

excepto cuando las bacterias son muy resistentes a la sulfonamida. La actividad anti-fólica del Trimetoprim está relacionada con la inhibición de la actividad de la reductasa bacteriana del ácido dehidro-fólico, enzima que convierte a este ácido en ácido tetrahidrofólico y actúa a diferente nivel como se observará en el diagrama que se dará mas adelante.

MECANISMO DE ACCION

Las sulfonamidas inhiben el desarrollo bacteriano al impedir que el PABA sea incorporado a la molécula de APG en tanto que las bacterias que no necesitan este ácido, no se ven afectadas por las sulfonamidas, el diagrama siguiente muestra donde actua el competidor PABA en contraste con los inhibidores de hidrofolato-reductasa en la cadena de la síntesis y la utilización del ácido fólico por la bacteria en el hombre.



En una reacción competitiva el PABA es el antagonista mas fuerte que tienen las sulfonamidas.

La mezcla de estos dos medicamentos ha dado muy buenos resultados en el tratamiento de bacterias gram-negativas y gram-positivas en infecciones tanto del aparato respiratorio, digestivo y urinario causadas por gonococos, neumococos, estafilococos, estreptococo hemolítico, Escherichia coli y especies de Klebsiella, Salmonella y Shigella,

Dosis:

Sulfametoxazol dosis inicial 2 gr. despues 1 gr. cada 12 horas. ASOCIADO con Trimetoprim: de 160 a 480 miligramos de Trimetoprim con 0.8 a 2.4 gr. de Sulfametoxazol diarios divididos en dos o tres dosis.

CAPITULO III

METODOS UTILIZADOS Y FUNDAMENTOS

Como mencioné en el primer capitulo, existen varios metodos para la valoración de aminas, en este trabajo utilizé los siguientes:

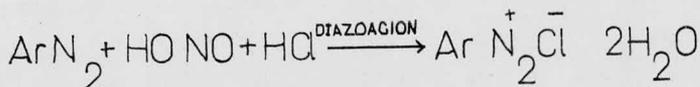
Titulación ácido — Base en medio no acuoso, diazoación y colorimétricamente.

PRIMER METODO:

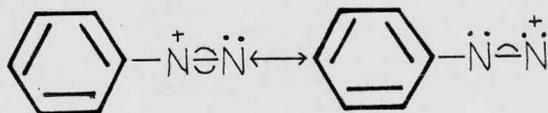
La valoración se hará espectrofotométrica, despues de la separación por medio de extracciones aprovechando la diferente solubilidad de las dos substancias, ya que el Sulfametoxazol se disocia facilmente cediendo un proton, es un ácido según la teoría de Bronsted y Lowry, por lo que es soluble

en álcalis en este caso, hidróxido de sodio 0.1 y el Trimetoprim tienen características ligeramente básicas porque acepta un protón y es soluble en ácido acético diluido y cloroformo.

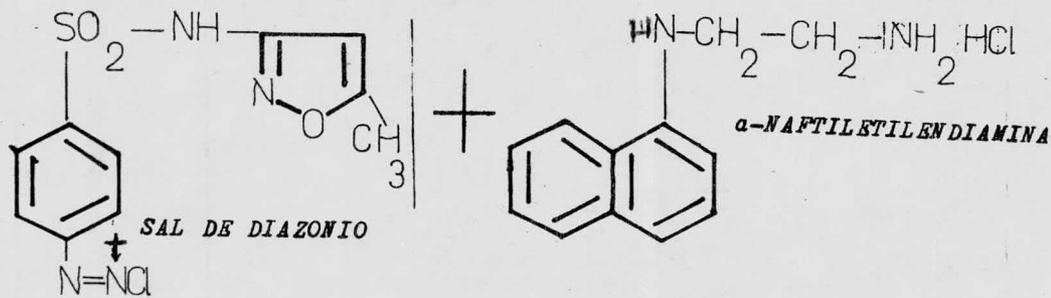
Una vez ya separadas las sustancias, el Sulfametoxazol se hace reaccionar con nitrito de sodio, produciéndose una diazoación y después una copulación con α -naftiletilendiamina, da como resultado una solución colorida, que se observará en la región del espectro que corresponde al visible a 560 m μ . Las reacciones son las siguientes:



Equilibrio del ion benzendiazonio:

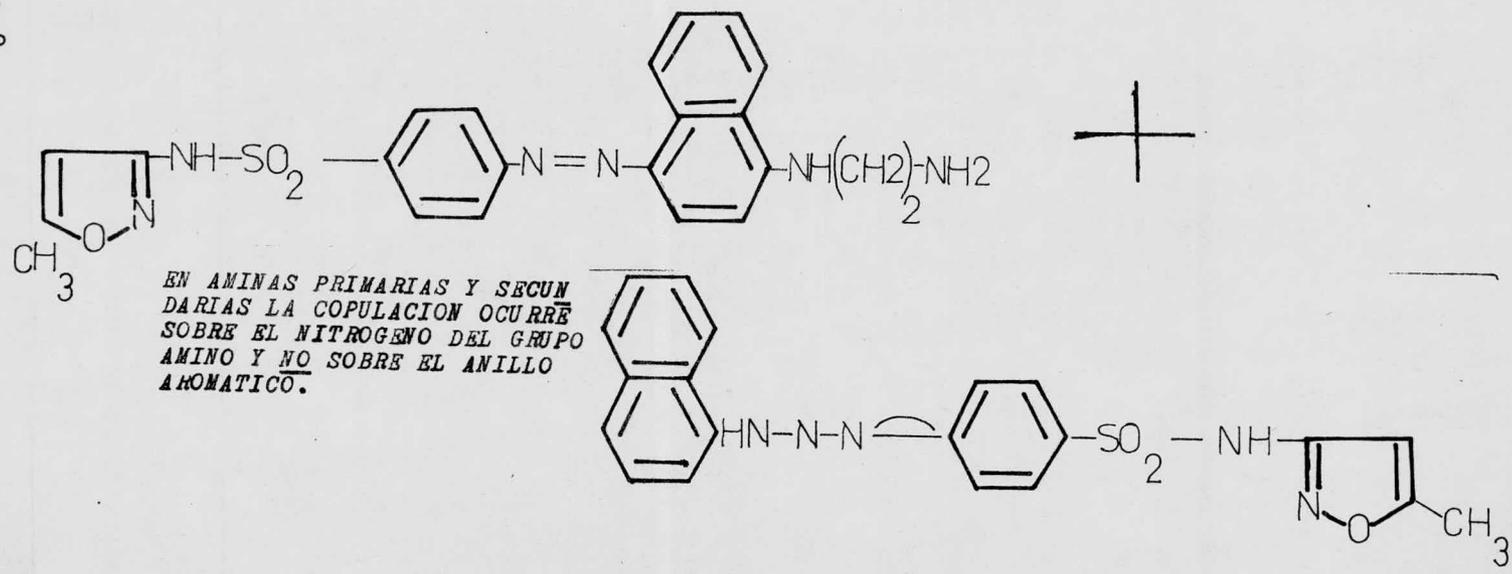


EL ION DE LA DERECHA EXPLICA LAS PROPIEDADES ELECTROFILICAS DEL NITROGENO DE LAS SALES DE DIAZONIO EN LAS REACCIONES DE COPULACION.



COPULACION \rightarrow

- 6 -

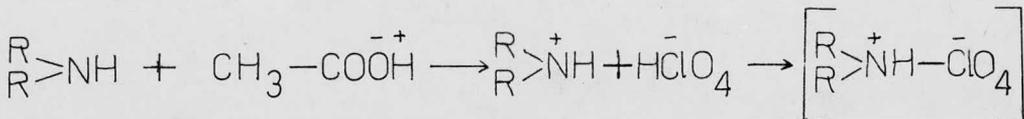


VALORACION DE TRIMETOPRIM

En las fases clorofórmicas tenemos disuelto el Trimetoprim que se extrae nuevamente con una solución diluida de ácido acético, y procedemos a leer en el espectrofotómetro en la región que corresponde al ultravioleta a 271 mμ.

SEGUNDO METODO

La valoración para el Trimetoprim se hará en medio no acuoso debido a que éste se comporta como una base muy débil - según la teoría de Bronsted y Lowry, debido a la amina que tiene en su molécula, por esto se disolvió en ácido acético glacial con el objeto de obtener una mejor ionización de la molécula y se valora con ácido perclórico llevándose a cabo la siguiente reacción:

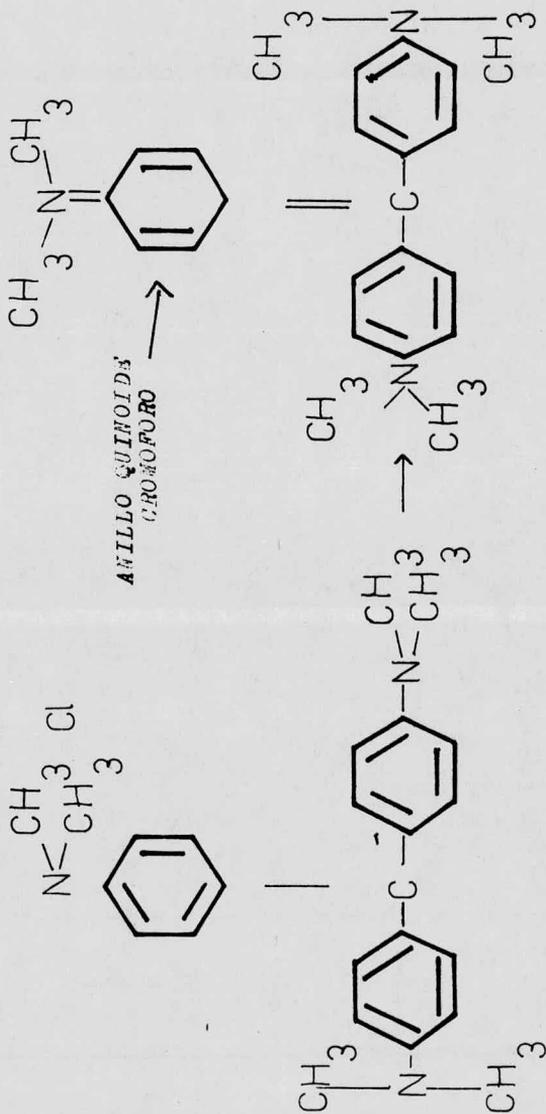


trimetoprim

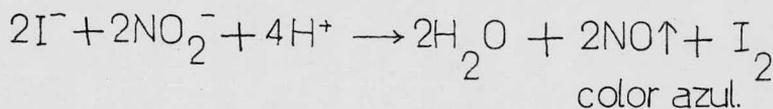
El punto final de esta reacción, debe ser cuando ya no exista amina que reaccione con el perclórico y por lo tanto se volverá a formar el ácido perclórico, lo cual provoca un cambio considerable en el pH del medio, este punto de equivalencia es + 575 mv, obtenido por medio del potenciómetro y también se hizo usando cristal violeta como indicador, que cambia de color violeta a verde esmeralda. Los cambios del cristal violeta son: en medio básico color violeta, en medio neutro color azul-verde y en medio

ácido color amarillo-verde.

CRISTAL VIOLETA :



El Sulfametoxazol se valora con nitrito de sodio sobre -- una solución ácida de amina, el fundamento de esta valoración es la propiedad que tienen las aminas primarias de -- reaccionar con ácido nitroso para la formación de sales de diazonio, el punto final de esta reacción se observará con un indicador externo, el cual sobre una pasta de almidón -- yodado produce color intenso azul que persiste durante más de 1 minuto, indicará que el exceso de ácido nitroso ha de jado libre al yodo, desprendiéndolo del yoduro de potasio en presencia del almidón, la reacción es la siguiente:



TERCER METODO

CROMATOGRAFIA EN PLACA FINA

Se usa para la separación de las dos sustancias y tiene como principales características el tener dos fases : una estacionaria y una móvil, la separación de las subs--tancias depende de la capacidad de ellas para distribuir--se en proporciones que varían, entre la fase estacionaria y la fase móvil, por lo general la cantidad de muestra -- distribuida en la fase estacionaria, depende de la concen--tración de esta misma en la fase móvil, y tambien depende de la polaridad de ellas y del diluyente y que se desplacen

mas o menos obteniéndose así el valor del R_f diferente en cada una de ellas, dando lugar a la separación y despues proceder a raspar la placa de sílica, disolver, filtrar y valorar al espectrofotómetro en la región del ultravioleta a 256 μ el Sulfametoxazol y a 271 μ el Trimetoprim. Usé como estándares materias primas recristalizadas, el Sulfametoxazol se solubilizó en acetona y se evaporó a sequedad, los cristales se secan en la estufa a 110 °C tres horas, el punto de fusión aumentó de: 168° - 171°C a -- 170° - 173°C y en pureza de 98,5% a 100,4% .

El Trimetoprim se solubilizó en cloroformo y metanol, se evaporó a sequedad, los cristales se secan en la estufa 3 horas a 110 °C, el punto de fusión aumentó de: 195°-197°C a 199 ° - 203 °C y en pureza de 99,6% a 100,6%.

CAPITULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

PRIMER METODO

Valoración de Sulfametoxazol

Procedimiento:

Tomar una muestra de 20 tabletas del producto, obtener su peso promedio, molerlas en un mortero y pesar el equivalente a 250 mg., de Sulfametoxazol, adicionar 30 ml. de hidróxido de sodio 0.1N mezclar en un embudo de separación y extraer con cuatro porciones sucesivas de 50 ml., cada una de cloroformo, lavar cada extracto con 10 ml. de

hidróxido de sodio, guardar los extractos clorofórmicos - para la valoración del Trimetoprim.

Una vez separadas las sustancias en el medio alcalino, - se valorará el Sulfametaxazol de la siguiente forma : diluir los extractos acuosos a 250 ml. en matraz aforado con agua destilada, filtrar descartando los primeros ml., de la solución filtrada medir 5 ml. que contendrán 5 mg. de muestra, aforar a 200 ml. con agua destilada, esta -- solución contendrá 0.025 mg./ml. de ésta solución medir 2 ml., que equivalen a 0.125 mg./ml. y depositarlos en un matraz aforado de 25 ml., adicionar 0.5 ml. de ácido clorhídrico 4N y 1 ml. de nitrito de sodio al 0.1% P/V en -- agua y dejar reposar 2 minutos, adicionar 1 ml. de sulfamato de amonio 0.5% P/V en agua, dejar reposar 3 minutos y adicionar 1 ml. de clorhidrato de a-naftiletiledimina al 0.1% P/V en agua y dejar reposar 10 minutos, un color rosa fuerte debe aparecer, diluir la solución a 25 ml. con agua destilada y comparar la extinción a 538 mμ contra un patrón preparado con la misma concentración.

Valoración de Trimetoprim

siguiendo con la valoración de Trimetoprim, se hace otra extracción con cuatro porciones sucesivas de 50 ml. cada una de ácido acético diluido, esto se hace con el fin de tener una mejor solubilidad, estas extracciones acuosas - se diluyen a 250 ml., en un matraz aforado con ácido - - acético diluido, esta solución contiene 0.20 mg./ml. de -

Trimetoprim, medir de esta solución 10 ml., que equivalen a 2 mg. y adicionarlos a un matraz aforado de 100 ml., -- agregar 10 ml. de ácido acético diluido y aforar con agua destilada, esta solución contendrá 0.02 mg./ml. de *Trimetoprim* y en el espectrofotómetro se debe observar en la región del ultravioleta a 271 mμ.

Se debe comparar contra una sustancia de referencia, preparada a la misma concentración y las dos se deben leer -- contra un blanco, preparado con 20 ml. de ácido acético diluido, aforando a 100 ml. con agua destilada.

SEGUNDO METODO

Valoración volumétrica no acuosa de *Trimetoprim*.

Procedimiento:

Tomar una muestra de 20 tabletas, obtener el peso promedio y pesar el equivalente a 200 mg. de *Trimetoprim*, transferir a un embudo de separación, adicionar 30 ml. de hidróxido de sodio 0.1N y extraer con cuatro porciones sucesivas de 50 ml. cada una, de cloroformo, recibir los extractos clorofórmicos en un matraz Erlenmeyer, evaporar a sequedad, agregar 30 ml. de ácido acético glacial, 15 ml. de anhídrido acético y como indicador cristal violeta disuelto en ácido acético glacial, la valoración se hace -- con ácido perclórico 0.1N en acético recientemente preparado. El punto final de esta valoración no acuosa debe -- ser cuando el color violeta cambia a verde esmeralda, cada ml. de ácido perclórico 0.1N equivaldrán a 29.03 mg. --

de Trimetoprim.

Valoración de Sulfametoaxazol.

Pesar el equivalente a 200 mg. agregar 20 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 50 ml. de agua destilada, -
adicionar 25 gr. de hielo para enfriar a 15°C y titu--
lar rápidamente con nitrito de sodio 0.1M usando pasta
de yoduro de almidón recientemente preparada, como in-
dicador. Con una varilla de vidrio se mojará la pasta
hasta aparecer un color azul que persista durante 1 --
minuto, este será el punto final de la titulación o se
puede usar también papel impregnado con yoduro de almi-
dón. Cada ml. de nitrito de sodio 0.1N equivale a - - -
25.32 mg. de Sulfametoaxazol.

TERCER METODO

Valoración cromatográfica en placa fina.

Procedimiento:

- 1 .- Placas de 20 x 20 cm. de sílica gel G (60 ml. de agua y 30 gr. de sílica) de 0.25 mm. de espesor y seca das a 110°C por una hora.
- 2 .- Muestras de 10 mg/ml disueltas en metanol para el Sulfametoaxazol y de 20 mg/ml para el Trimetoprim.
- 3 .- Fase móvil, cloroformo-metanol (9:1)
- 4 .- Aplicación de 10 mcl. de problema en forma de ban da y con 2 cm. de distancia una de otra.
- 5 .- Eluir, en una cámara saturada con la fase móvil - por lo menos durante 1 hora antes, tapada para evitar

evaporación, la elusión se efectúa durante aproximadamente 1 hora, hasta 15 cm. de altura.

6.- Revelado, la placa se saca de la cámara y se deja -- secar al aire por unos minutos y se revela con una solu-- ción en spray de yodobismutato de potasio, apareciendo -- unas manchas de color anaranjado de diferente R_f , para la identificación se deben colocar patrones, este método es cualitativo, para hacerlo cuantitativo se deben aplicar -- las muestras problemas en el centro de la placa y los pa-- trones a los lados, revelar, tapando el centro de la pla-- ca y raspar la sílica a la misma altura de los patrones, dónde se supone que está el problema, diluir a 10 ml. con ácido acético diluido y agua para el Trimetoprim e hidróxi-- do de sodio y agua para el Sulfametoaxol, filtrar con pa-- pel filtro núm. 42 y leer al espectrofotómetro a 271 mu -- el Trimetoprim y a 256 mu el Sulfametoaxol.

CAPITULO V

R E S U L T A D O S

En cada uno de los métodos experimenté primero en materia prima con 5 lotes de Sulfametoaxol y 5 lotes de Trimeto-- prim y ya con los resultados obtenidos, hice análisis en 3 lotes de tabletas, haciendo un total de 527 análisis, siendo 331 de materia prima y 196 de tabletas.

Para el análisis estadístico de estos resultados obtuve: la media (\bar{X}); el coeficiente de variación (C.V.);

la desviación estándar (S); el error en por ciento - -
 (E). Cuyas fórmulas son las siguientes:

$$\bar{X} = \sqrt{\frac{n_1 + n_2 + n_3 + \dots + n_p}{N}}$$

$$S = \sqrt{\frac{(X - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

$$C.V. = \sqrt{\frac{S}{\bar{X}}} \times 100$$

$$E = \sqrt{\frac{S}{N - 1}}$$

Los límites de confiabilidad de los 3 métodos se obtuvieron por medio de la fórmula:

$$Vr = M \pm E t$$

La cual establece los límites entre los cuales deben estar comprendidos mis resultados, concluyendo así, cual de los 3 métodos, es el más reproducible.

Aclaraciones:

Las abreviaturas usadas en las tablas de resultados, son las siguientes:

S = Desviación estandar
C.V. = Coeficiente de variación
E = Error estandar en por ciento
X = Valor de la media en por ciento
t = Student
M = Media de medias

MUESTRAS = Número de análisis efectuados en cada lote tanto de materia prima, como de tabletas.

Los lotes que corresponden a las tabletas son los siguientes: 270085, 158055, 034025, los demás lotes corresponden a materia prima, tanto de Sulfametoxazol, como de Trimetoprim.

RESULTADOS DEL PRIMER METODO (alfa-NAFTILETILENDIAMINA)

SULFAMETOXAZOL.

Lote	0013	0416-5	100-5	2100/12	03174	270085	158055	034025
S	1.44	1.85	0.920	1.01	1.34	1.85	1.96	0.809
C.V.	1.44	1.86	0.927	1.01	1.32	2.04	2.08	0.930
E	0.455	0.610	0.291	0.319	0.420	0.585	0.620	0.256
X	99.73	99.2	99.2	99.98	101.8	90.65	93.9	86.9
Muestras	10	10	10	10	10	10	10	10

LOS PROMEDIOS DE ESTOS VALORES SON: $X = 96.43\%$ $E = 0.444$ $S = 1.39$ $t_9 = 2.82$ $C.V. = 1.45$

Y usando la fórmula $V_r = M \pm Et$ obtenemos los límites : $V_{r+} = 97.34$ $V_{r-} = 94.30$

TRIMETOPRIM:

Lote	0014-4	100-6	04175	200-4	140171	270085	158055	034025
S	0.390	1.45	1.06	1.46	1.10	2.09	3.2	1.62
C.V.	0.420	1.43	1.02	2.08	1.19	2.21	4.3	1.68
E	0.123	0.458	0.335	0.462	0.348	0.661	1.01	0.512
X	91.2	100.6	103.8	103.4	104.5	89.87	74.42	96.1
Muestras	10	10	10	10	10	10	10	10

LOS PROMEDIOS DE ESTOS VALORES SON: $X = 95.62\%$ $E = 0.476$ $S = 1.54$ $C.V. = 1.85$ $t_9 = 2.82$

Y con la fórmula $V_r = M \pm Et$ obtenemos los límites : $V_{r+} = 96.93$ $V_{r-} = 94.29$

Observamos que los valores obtenidos de X en porciento en cada lote no están dentro de los límites por lo tanto no es el mejor método.

RESULTADOS DEL SEGUNDO PERIODO (TITULACIONES ACUOSAS-SULFANETOXAZOL
Y NO ACUOSAS.- TRIMETOPRIM.

SULFANETOXAZOL.

Lote	0416-5	2100/12	013174	0013	100-5	270085	158055	034025
S	0.984	0.984	1.74	1.009	0.809	1.69	0.903	0.975
C.V.	0.745	0.981	1.76	1.01	0.815	1.71	0.860	1.02
E	0.235	0.311	0.550	0.319	0.256	0.534	0.286	0.308
X	99.97	100.29	101.3	98.28	99.25	98.35	102.6	95.02
Muestras	10	10	10	10	10	10	10	10

LOS PROMEDIOS DE ESTOS VALORES SON: $X = 100.36\%$ $S=1.10$ $E = 0.354$ $C.V. 1.11$

Los límites obtenidos son: $V_{r-} = 99.36$ $V_{r+} = 101.33$

TRIMETOPRIM.

Lote	100-6	0417-5	0014-4	140174	05095	270085	158055	034025
S	1.08	1.18	0.760	1.295	0.615	2.12	1.43	1.71
C.V.	1.05	1.15	0.747	1.264	0.639	2.03	1.57	1.51
E	0.373	0.373	0.240	0.409	0.206	0.670	0.449	0.541
X	102.76	101.96	101.67	102.39	101.81	104.23	90.29	112.51
Muestras	10	10	10	10	10	10	10	10

LOS PROMEDIOS DE ESTOS VALORES SON : 10123 $S= 1.27$ $E 0.399$ $C.V. =1.24$

Los límites obtenidos son: $V_{r-} = 100.13$ $V_{r+} = 102.33$

TOTAL DE MUESTRAS 160

Observamos que los valores obtenidos de X en porciento en cada lote se encuentran dentro de los límites por lo cual éste es el mejor método.

TERCER METODO CROMATOGRAFICO)

SULFAMETOXAZOL:

Lote	100-5	0416-5	2100/12	0031	013174	270085	158055	034025
S	1.35	2.45	2.45	3.34	3.15	3.44	2.90	2.9
A.V.	1.37	2.45	2.45	3.34	3.10	3.28	1.92	3.11
E	0.427	0.644	0.720	0.982	0.926	1.36	0.666	0.762
X	98.59	99.9	99.7	97.3	101.3	103.5	103.8	90.4
Muestras	10	10	10	10	10	10	10	10

LOS PROMEDIOS DE ESTOS VALORES SON: $S=2.62$ $E=0.811$ $X=99.31$ $J.V.=2.63$ $t_{10} = 2.76$

Y LOS LIMITES OBTENIDOS SON: $V_r + = 101.4$ $V_r - = 97.08 \%$

TRIMETOPRIM:

Lote	200	0509-5	100-6	04175	0014-4	270085	158055	034025
S	2.9	3.13	3.15	1.8	1.46	2.20	1.7	2.14
A.V.	4.5	3.00	3.06	1.75	1.49	2.20	2.03	2.00
E	1.36	0.920	0.828	0.476	0.384	0.647	0.607	0.622
X	107.69%	104.1	102.9	101.7	97.7	99.86	83.5	101.6
Muestras	13	12	15	15	15	15	9	11

LOS PROMEDIOS DE ESTOS VALORES SON: $S = 2.56$ $E=0.731$ $X=100.56$ $T_{12} = 2.68$ $J.V. = 25$

Y LOS LIMITES OBTENIDOS SON: $V_r + = 102.5$ $V_r - = 98.61$

Observamos en los valores obtenidos de X en porciento en cada lote se salen de los límites por lo que se deduce que éste no es el mejor método.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

METODOS UTILIZADOS	E	S	C.V.
PRIMER METODO a - NAFTIL	0.460	1.46	1.65
SEGUNDO METODO TITULACIONES	0.376	1.18	1.17
TERCER METODO CROMATOGRAFICO	0.770	2.58	2.56

De estos datos se deduce que el coeficiente de variación (C.F.), desviación estandar (S), el error (E) menor, fue en el segundo método, siendo este el mas aplicable, reproducible y fácil de llevar a cabo. Sin descartar los otros dos de a-naftiletildiamina, es reproducible y siendo el cromatográfico el que introdujo más error, debido probablemente a la manipulación excesiva en este tipo de análisis.

CAPITULO VII

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ISOTIOPION AND IDENTIFICATION OF DRUGS.
E.G. CLARK Ed. The Pharmaceutical Press 1969
- 2.- CHROMATOGRAPHIC METHODS
E. STOCK Ed. Chapman and Hall 1967
- 3.- NATIONAL FORMULARY XIII
Ed. American Pharmaceutical Association 1970
- 4.- INDEX MENCK
8a. Edición.
- 5.- BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA
Goodman and Gilman Ed. U. T. E. H. A. 1975
- 6.- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNICAS DE AMERICA
XVII 1965
- 7.- COMPENDIO DE FARMACOLOGIA
Litter Ed. Ateneo.
- 8.- FARMACOPEA BRITANICA.
Ed. The Pharmaceutical Press 1973
- 9.- LAS SULFAPIRIMIDINAS
L. Sophian, D. Piper Ed. Press of A. Colish 1952

- 10.- *FARMACIA PRACTICA DE REMINGTON*
Martin, Cook y otros Ed. U.T.E.H.A. 1965
- 11.- *ANALISIS QUIMICO CUANTITATIVO*
Fernando Orozco D. Ed. Porrúa 1967
- 12.- *ORGANIC CHEMISTRY*
Morrison and Boyd Ed. Allyn and Bacon Inc. 1969
- 13.- *BIOQUIMICA FUNDAMENTAL*
Eric E. Conn Ed. Limusa - Wiley 1969
- 14.- *TESIS PROFESIONALES*
Angeles Mendieta Alatorre Ed. Porrúa. 1974.
- 15.- *EXTRA FARMACOPEA MARTINDALE*
26a. Edición
- 16.- *PHARMACEUTICAL ANALYSIS*
HIGUCHI; BROCHMANN- HANSEN Ed. INTERSCIENCE 1961.

