



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

Proyecto de Proposición de Monografía Farmacopéica de Sulfadimetiloxazol

450

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
María Carmen Valdez Vera
MEXICO, D. F. 1976



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

424

CLAS Tesis
AÑO 1976
CICLO 433



QUIMICA

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE:	Profr.	RAMON ULACIA ESTEVE
VOCAL	Profr.	ETELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIO	Profr.	HECTOR JARA FARJEAT
1er. SUPLENTE	Profr.	MARIO MIRANDA CASTRO
2o. SUPLENTE	Profr.	LUZ DEL C. CAMACHO SUSUNAGA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS LAKESIDE

SUSTENTATE: MARIA CARMEN VALDEZ VERA
ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE
SUPERVISOR TECNICO: Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES

Gracias Señor por todas tus
manifestaciones de amor

A MIS PADRES:

CIRILO VALDEZ MANDUJANO

CONSUELO VERA DE VALDEZ

con profundo amor en reco
nocimiento a todos sus sa
crificios y generosidad.

A LA MEMORIA DE MI HERMANO

JAVIER y de PABLO

Con mucho cariño a mis hermanos:
ESTELA, CIRILO, ARMANDO, GABRIEL
CONSUELO, GRACIELA Y VERONICA.

A LOS MAESTROS:

Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE

Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES

por su valiosa ayuda.

En agradecimiento a
FARMACEUTICOS LAKESIDE

A todos mis maestros y amigos

C O N T E N I D O

- I. INTRODUCCION
- II. GENERALIDADES
- III. METODO DE OBTENCION
- IV. IMPORTANCIA ECONOMICA
- V. FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA
- VI. PLAN DE TRABAJO
- VII. PARTE EXPERIMENTAL
- CONCLUSIONES
- MONOGRAFIA
- BIBLIOGRAFIA

POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU

CAPITULO I

INTRODUCCION

El desarrollo de la Industria Farmacéutica se basa en la elaboración de medicamentos específicos y de calidad óptima. - Para que esto sea posible es necesario entre otros factores; - que las sustancias utilizadas en la elaboración de dichos medicamentos cumplan con las normas de calidad especificadas en bibliografía, dando preferencia a las Farmacopeas.

Habiendo hecho una revisión de los medicamentos de más - uso se vió que existen varios principios activos de gran impor - tancia, incluidos en dichos medicamentos y que no se encuen - tran reportados en los libros oficiales normalmente usados co - mo son: la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexica - nos; U.S.P.; Farmacopea Británica; Código Británico; Farma - copea Japonesa; Farmacopea Francesa, National Formulary; etc. Uno de estos principios activos es el Sulfadimetiloxazol, el - cual se eligió para el presente trabajo, con el propósito de -

tener una Monografía en la cual se den los lineamientos para poner de manifiesto la calidad de la sustancia; y que posteriormente fuera sugerido a proyecto de Monografía para la inclusión a la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

CAPITULO II

GENERALIDADES

Las sulfonamidas medicinales tienen su origen en la idea de Ehrlich del mecanismo de acción de los agentes quimioterápeuticos. Los primeros esfuerzos de Morganroth y Levey con alcaloides antimaláricos modificados del grupo de la cincona, y de Heidelberger y Jacobs con el producto de copulación de la dihidrocuprefina con la sulfanilamida diazoada no tuvieron éxito. Fueron seguidos por la síntesis de Mietzsch y de Klarer. Y así continuaron en Alemania los ensayos con colorantes azoicos con grupos de sulfonamida para combatir infecciones producidas por estreptococos contra los cuales se carecía hasta entonces de un medicamento eficaz. En 1935, G. Domagk reportó resultados muy buenos alcanzados con el uso del Prontosil Rubrum. En el mismo año en el laboratorio de Fournau, en Paris un grupo de colaboradores suyos, el matrimonio Trefoüel, Nitti y Bovet encontraron que la parte de la molécula realmente eficaz en infecciones estreptococcicas era la sulfanilamida. En la actualidad se sabe que esta sustancia tiene actividad bacte

cida específica in vitro e in vivo; y al no dejar que los gérmenes se multipliquen, favorece el ataque de ellos a los elementos de defensa del organismo; sirviendo no sólo contra estreptococos sino también para casi todas las especies de cocos.

En 1937, Ewins y Phillips en Inglaterra sintetizaron la sulfapiridina, primera sulfa usada contra la neumonía. Vino así una intensa investigación que condujo a la síntesis de unas 3,300 sulfonamidas, alcanzando su máxima producción de más de diez millones de libras en 1943. La caída repentina a menos de la mitad de aquella cantidad, en 1944, unida al desarrollo comercial de la producción de antibióticos, hizo creer que las sulfas serían rápidamente reemplazadas, o por lo menos reducidas a muy bajo nivel; sin embargo, la producción se ha mantenido algo superior al nivel de 1944, a pesar del muy rápido crecimiento en la producción de antibióticos. El empleo en veterinaria grandemente aumentado, unido al bajo costo y a la eficacia terapéutica, ha contribuido a sostener el mercado. Con base en esto y tratando de encontrar una sulfa más efectiva que las anteriores fue como en 1957, Werner Loop, Erich Luhrs y Peter Hans Childt, sintetizaron por primera vez el Sulfadimetiloxazol; patentándolo para la casa Nordmark-Werke de Alemania. El sulfadimetiloxazol está considerado como una sulfonamida de larga acción y ha sido usada en el tratamiento de varias infecciones; entre ellas, infecciones respiratorias y del tracto urinario; es también una sulfa controlable ya que-

ofrece una favorable relación entre su rapidez de absorción, - su afinidad excepcional por los tejidos y su excelente curso - de eliminación. Todas estas características hacen del Sulfadimetiloxazol, una sulfa con grandes ventajas para su uso ya que es eficiente y de muy poca toxicidad.

CAPITULO III

FUENTES DE OBTENCION

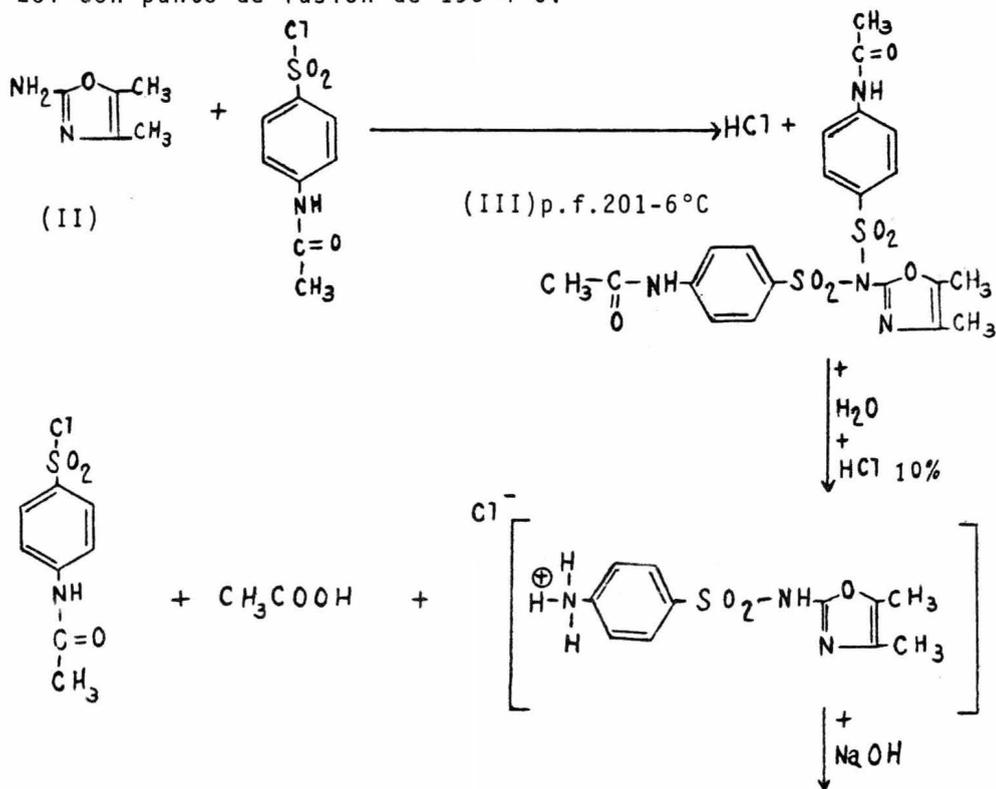
El sulfadimetiloxazol se sintetizó por vez primera, gracias a Werner Loop, Erich Luhrs y Peter Hans Childt; quienes la patentaron en Estados Unidos de Norteamérica con el número- 2,809,966 el 15 de octubre de 1957, para la casa Nordmark Werke.

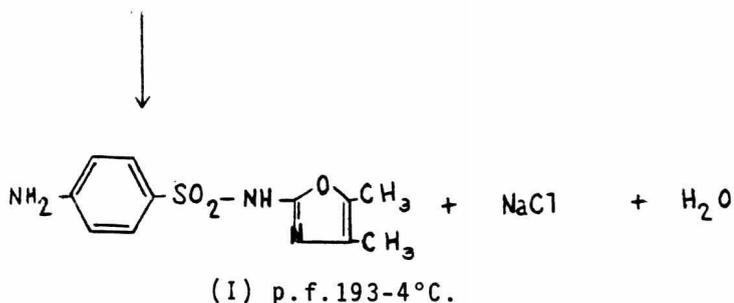
El método de obtención esta reportado como sigue:

12 gramos de trimetil amina anhidra en 60 centímetros cúbicos de benceno, se adiciona con agitación a una mezcla de - 11.2 gramos de 2-amino 4,5 dimetiloxazol (II), 46.8 gramos del cloruro del ácido p-acetamidobencensulfónico anhidro y 60 centímetros cúbicos de dicloro metano. Calentar 30 minutos a 40° C.; reposar 12 horas. Destilar el solvente; calentar el residuo con 300 centímetros cúbicos de agua hasta que los solven-tes se eliminen por completo; filtrar y lavar con agua para - obtener así 42.3 gramos de bis (p-acetamidobencensulfonil)- -

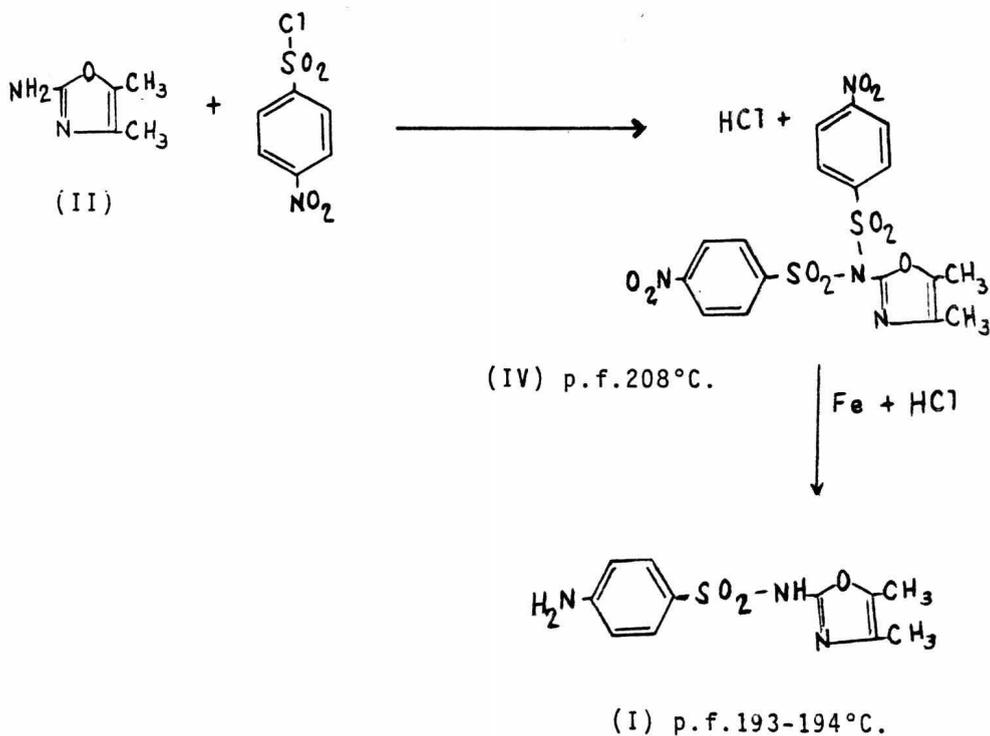
-2-amino-4,5-dimetiloxazol (III).

Disolver el bis(p-acetamidobencensulfonil)-2-amino-4,5--
dimetiloxazol con 210 centímetros cúbicos de etanol al 96%, --
conteniendo 10% de ácido clorhídrico; refluendo durante 20--
minutos, enfriar y lavar con alcohol. Las aguas madres y las-
de lavados, concentrarlas por evaporación. La solución obteni_
da se agita con 50 centímetros cúbicos de agua y 15 centíme --
tros cúbicos de hidróxido de sodio al 45%, tratar con carbón -
para decolorar y el filtrado llevarlo a pH de 5.5 con ácido -
clorhídrico para producir 11.6 gramos de (I) Sulfadimetiloxa_
zol con punto de fusión de 193-4°C.





Similarmente II y el cloruro del ácido p-nitrobencensulfónico produce bis(p-nitrobencensulfonil)-2-amino-4,5-dimetiloxazol (IV) con punto de fusión de 208-11°C. Tratar a IV con - Hierro en polvo y HCl al 10% para producir I.



CAPITULO IV

IMPORTANCIA ECONOMICA

El mercado farmacéutico en México, se puede clasificar -
en:

- a) Consumo del mercado libre
- b) Consumo de las dependencias del I.M.S.S.
- c) Consumo de las dependencias del I.S.S.S.T.E.
- d) Consumo de las dependencias de la S.S.A.
- e) Consumo destinado a la elaboración de Muestra Médica

Desde luego, que de todas las dependencias oficiales -
quien alcanza mayor nivel de compras es el I.M.S.S.

La obtención de datos de consumo no siempre es posible, -
por ejemplo en el caso del I.S.S.S.T.E y S.S.A.; no proporcio-
nan datos. No así el consumo del I.M.S.S. que sí fue posible-
obtenerlo al igual que el del mercado libre. Así pues a conti-
nuación se presenta el consumo de los últimos cuatro años; en-

Las presentaciones farmacéuticas de tabletas y suspensión de -
Sulfadimetiloxazol.

UNIDADES CON 12 COMPRIMIDOS

500 mg/tableta

AÑO	I.M.S.S.	MERCADO LIBRE
1972	136,783	41,600
1973	90,877	37,300
1974	80,533	35,000
1975	83,019	32,900

UNIDADES DE SULFADIMETILOXAZOL
SUSPENSION

Frasco de 60 ml. (500mg/cucha-
radita)

AÑO	I.M.S.S.	MERCADO LIBRE
1972	-	18,600
1973	32,628	13,700
1974	20,817	11,100
1975	13,738	7,100

CONSUMO TOTAL EN UNIDADES

PRESENTACION	1972	1973	1974	1975
COMPRIMIDOS	178,383	128,177	115,533	115,919
SUSPENSION	18,600	46,328	31,917	20,838

CONSUMO TOTAL EN KG. DE SULFADIMETILOXAZOL

PRESENTACION	1972	1973	1974	1975
COMPRIMIDOS	1,070.30	769.062	693.198	695.514
SUSPENSION	186.00	463,280	319.170	208.380
T O T A L	1.256.30	1,232.342	1,012.368	903.894

Tomando en cuenta que la dosis terapéutica del Sulfadimetiloxazol es de 0.500 g se ve que en 1972 el consumo de acuerdo a los datos anteriores representa 2,512,600 dosis; en 1973 fueron 2,464,684 dosis; en 1974 2,024,736 dosis y en 1975 fueron 1,807,788 dosis.

El Sulfadimetiloxazol es un producto sintético de importación; y cuya fracción arancelaria es 29.36.A.079. El único País que lo produce es la República Federal Alemana. Las importaciones registradas en el anuario estadístico del comercio exterior de los Estados Unidos Mexicanos fueron las siguientes:

AÑO	KG.	PRECIO \$
1971	1,025	263,470
1972	373	72,649
1973	1,613	471,308
1974	322	98,016

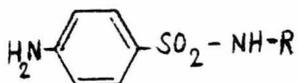
CAPITULO V

FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA

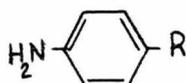
Como ya se dijo anteriormente, las sulfonamidas fueron - introducidas en la terapéutica en la cuarta década de este siglo, marcando el principio de la quimioterapia. Presentando un gran interés como agentes antibacterianos,

Relación Estructura Actividad:

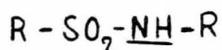
La estructura mínima requerida para tener acción antibacteriana es el grupo $-SO_2-NH_2$ el cual no es esencial como tal, pero el hecho importante es que el azufre está directamente unido al anillo de benceno.



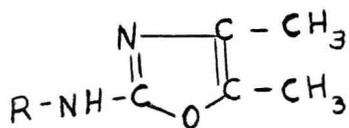
El grupo p-amino; que puede ser reemplazado solamente por aquellos radicales que puedan ser convertidos en los tejidos a un grupo amino libre. La acilación del p-NH₂ elimina la actividad de la sulfonamida in vitro; pero la deacilación puede efectuarse in vivo con buen resultado, recobrando nuevamente la potencia.



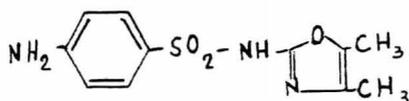
Las sustituciones hechas en el grupo amida, tienen efectos variables sobre la actividad de la molécula. La sustitución de núcleos heterocíclicos; en la amida, produce compuestos de alta potencia.



La sustitución en el anillo del benceno, de las sulfonamidas generalmente produce compuestos inactivos. Sin embargo, la metil sustitución en el anillo aromático heterocíclico unido a la amida puede dar sustancias muy activas.



Como podemos observar el sulfadimetiloxazol cumple con todos los requerimientos para tener acción antibacteriana.



Ya que contiene el grupo $-SO_2-NH_2$, unido al benceno. El grupo p- NH_2 .

La sustitución en el grupo amida por el anillo heterocíclico de oxazol.

Y finalmente, sustitución en el anillo aromático heterocíclico por 2 grupos metilos en los carbonos 4 y 5.

MECANISMO DE ACCION

Su acción principal, como puede demostrarse in vitro, es bacteriostática, es decir, que inhiben el crecimiento de las -

bacterias, producen formas degeneradas y matan los gérmenes - aunque sólo excepcionalmente por completo, o sea que no son en sentido estricto desinfectantes.

Pero en oposición a éstos, conservan toda actividad en - la sangre circulante con amplia inocuidad para los tejidos, - lo que da lugar a que las bacterias dañadas, sucumban al ata - que de los procesos defensivos biológicos especialmente de la - fagocitosis.

Existen muchas hipótesis para explicar el mecanismo de - acción de las sulfonamidas. La teoría más aceptada es la cono - cida como: la Teoría de Woods-Fildes; está basada en el anta - gonismo competitivo del ácido p-aminobenzoico (PABA) y la sul - fonamida. Propone que la utilización normal de PABA por la - bacteria, es impedida por la sulfa. Un fuerte apoyo para ésta teoría vino a ser el descubrimiento del ácido pteroilglutámi - co (PGA, ácido fólico) el cual contiene un radical PABA.

La sulfonamida inhibe el crecimiento bacteriano impidien - do que PABA sea incorporado a la molécula del ácido pteroilglu - támico. Las bacterias que no requieren PGA o que pueden utili - zar PGA preformado no son afectadas.

Ya que las sulfas inhiben inmediatamente la síntesis de - PGA, su efecto sobre la bacteria se manifiesta hasta pasado al

gún tiempo de haberse efectuado varias divisiones celulares, - debido a que hasta entonces se termina el PGA almacenado en la bacteria.

El antagonismo descrito lo encontraron in vivo así como también in vitro. Puesto que PGA es un metabolito esencial para células animales, se podría preguntar cómo pueden las sulfonamidas afectar selectivamente a las bacterias sin dañar los tejidos. La respuesta es que las células animales, requieren PGA preformado y no pueden sintetizarlo.

La teoría presentada anteriormente, no explica todos los hechos conocidos concernientes a la acción de la sulfonamida sobre las bacterias. La droga puede interferir con muchos procesos metabólicos involucrando otros sistemas enzimáticos. - Por ejemplo Brown en 1962, usando células libres extraídas de Escherichia Coli; encontró que las sulfonamidas inhiben la -- reacción enzimática impidiendo la formación de ácido dihidropterico de PABA y 2-amino-4hidroxi-6-hidroxi-metilhidropteridino, en presencia de adenosintrifosfato y Mg^{++} . El resultado indicaba que estas drogas pueden ser usadas como sustratos alternativos en el sistema enzimático, para formar productos que sean probablemente análogos inactivos, de formas reducidas del ácido pterico.

SINERGISMO Y ANTAGONISMO DE SULFONAMIDAS

Muchas sustancias impiden la acción de las sulfonamidas. Por ejemplo la biotina, sus análogos y bases de pirimidina (in vitro). Las purinas pueden favorecer o inhibir la acción antibacteriana dependiendo de las condiciones del experimento. - PABA es el más considerable en el antagonismo de sulfonamidas. Ciertos anestésicos locales que contienen PABA antagonizan estas drogas in vitro; e in vivo. El antagonismo entre ellos y PABA encuentran un uso práctico en el laboratorio para la de - mostración de reportes bacteriológicos.

RESISTENCIA BACTERIANA ADQUIRIDA A LAS SULFONAMIDAS

La resistencia a las sulfonamidas indica que han ocurrido mutaciones las cuales son favorecidas por selección en la presencia de la droga. Tales mutaciones se encuentran presentes en todas las poblaciones de las bacterias.

El mecanismo de resistencia probablemente es la conse -- cuencia de una alteración enzimática de la célula bacteriana. - La alteración puede ser caracterizada por un incremento en su capacidad para destruir o inactivar la droga y alternar otros caminos metabólicos para síntesis o degradación de un metaboli to esencial antagónico a la droga.

La última posibilidad ha recibido más atención. Woods - en 1940, fue el primero en sugerir que la resistencia de algunas bacterias a las sulfonamidas puede basarse en su habilidad para sintetizar suficiente PABA para antagonizar la sulfa.

Por lo que respecta a su acción, depende de la concentración que pueda alcanzarse y mantenerse en sangre. Son dos los factores que hay necesidad de considerar a este respecto, para entender la diferencia observada entre los diferentes compuestos. Por un lado, la concentración que alcanza en sangre, la cual no sólo depende de la velocidad de absorción, sino tam - bién de la velocidad e intensidad con la que el hígado forma - compuestos inactivos y el riñón los elimine. Estos compuestos son acetilados en el hígado para formar compuestos carentes de actividad y muy poco solubles, de esto depende en alto grado - muchas de sus manifestaciones tóxicas al ser eliminadas por - vía renal, pueden cristalizar al sobrepasar su producto de so - lubilidad y producir cristaluria y, como consecuencia irrita - ción de los túbulos renales, inflamación de las paredes de éstos, llegando a causar oliguria y aún anuria.

El otro factor a considerar es la combinación que pueden experimentar con las proteínas plasmáticas y de la cual depende la distribución en los diferentes líquidos orgánicos. De a - cuerdo con la naturaleza que tengan estos compuestos, la combi - nación a las proteínas del plasma será más o menos intensa y -

por eso se tienen compuestos mas o menos difusibles, que pueden emplearse o no para determinados casos, y se requiere mayor o menor dosis.

TOXICIDAD

Las sulfonamidas son capaces de provocar reacciones, algunas de las cuales son muy serias y algunas veces fatales. Por ello se deben de dar con todas las precauciones. Son drogas que producen fiebre y reacciones en la sangre, médula osea riñón, hígado y piel.

Desórdenes en el sistema hematopoiético. Anemia aguda hemolítica: el mecanismo de la anemia aguda hemolítica producida por sulfonamidas no es aparente a primera vista. En algunos casos se ha considerado un fenómeno de sensibilización; en otros casos, la hemólisis es atribuida a una deficiencia de glucosa-6-fosfato dehydrogenasa en la actividad de los eritrocitos.

El desarrollo de la anemia hemolítica aguda se debe a altas dosificaciones o a un nivel alto de la sulfa en la sangre. La readministración de la droga a personas que hayan tenido hemólisis provocada por estos compuestos tienen una probabilidad del 65% de volver a sufrirla.

La Raza Negra es más susceptible a esta reacción que los individuos de piel blanca y en niños más que en adultos. La anemia hemolítica sucede generalmente en la primera semana de la terapia; pudiéndose desarrollar súbitamente: náusea, fiebre, vértigo, palidez y shock. Hay una disminución marcada en eritrocitos y niveles de hemoglobina frecuentemente de 50 a 70% dentro de pocas horas y leucocitosis, reticulocitosis, bilirubinemia, urobilinuria y hemoglobina defectuosa que pueden ponerse en evidencia con análisis de laboratorio. La necrosis tubular renal aguda puede seguir de la hemoglobinemia. La anemia hemolítica crónica moderada puede producirse con la administración prolongada de sulfonamidas.

Agranulocitosis. Sucede en cerca de 0.1% en pacientes a los que se les ha administrado y también otras sulfonamidas. Probablemente un fenómeno de sensibilización es el mecanismo que ahí se efectúa. Un efecto mielotóxico directo es evidente en la médula osea. La granulocitopenia no es debida a la dosis o al nivel en sangre de la droga. La mayoría de los casos desarrollan después de 10 días y antes de 6 semanas de medicación. La reacción puede aparecer súbitamente y sin aviso, o solamente después de un período de neutropenia progresiva. Aunque retornen los niveles normales de granulocitos esto llega a tardar semanas y aún meses después de haber suspendido la sulfonamida, aunque la mayoría de los casos recobran espontáneamente con cuidado especial.

Anemia Aplástica. La supresión completa de la actividad de la médula ósea con anemia profunda, granulocitopenia y trombocitopenia es extremadamente raro en la terapia con sulfonamidas. Se dice que es resultado de un efecto mielotóxico y puede ser fatal.

Trombocitopenia. La trombocitopenia de un grado suficiente para permitir hemorragias, raramente sucede como un resultado de terapia con las sulfonamidas.

Desorden del tracto urinario. La administración sistémica de sulfonamidas puede ser complicada por daño al tracto urinario. Aunque la incidencia de efectos renales ha disminuído con el desarrollo de sulfonamidas más solubles. El factor principal responsable para producir daños renales por sulfonamidas, es la formación y depósito de cristales acumulados en los riñones, pelvis, ureteres o vejiga; esto conduce al desarrollo de irritación y obstrucción.

Otros dos mecanismos como son nefrosis tóxica y reacción de hipersensibilidad, pueden raramente desarrollarse en la patogénesis de los desórdenes del tracto urinario. Entonces pueden padecer anuria y aún la muerte; los pacientes en los cuales no pueda ser detectada evidencia de cristaluria o hematuria y en quienes la lesión encontrada al hacer la autopsia es necrosis tubular o angitis necrotizada. La frecuencia de

cristaluria está relacionada a dos factores: la concentración de la sulfa en la orina y las constantes de solubilidad de las respectivas sulfonamidas. Las complicaciones en el tracto urinario pueden ser acompañadas por síntomas tales como cólico renal o ser descubiertas solamente mediante examen de la orina o detección de un elevado nivel de nitrógeno no proteico en san-gre.

La cristaluria de grado serio por sulfonamidas puede pasar por alto durante la vida y no ser notado solamente hasta - un examen antes de morir.

Raramente la uremia ha llegado a ser fatal sin precipitación obvia de drogas en el tracto urinario; dado que esto - ha ocurrido solamente con el uso de los compuestos menos solu- bles. Así pues la cristaluria puede trascender causando irri- tación renal y obstrucción principal a los túbulos con cambios irreversibles. Con raras excepciones, el tracto urinario daña- do por sulfonamidas son debido a cristaluria. Esto enfatiza - la necesidad de examinar el sedimento urinario, para ver si - hay cristales en todos los pacientes recetados por sulfonami- das; puesto que los cristales son frecuentemente detectados - antes de la hematuria. Cada sulfonamida forma sus cristales - característicos, rápidamente identificados en la mayoría de - los casos.

EXPERIENCIAS CLINICAS DE SULFADIMETILOXAZOL

Una de las principales ventajas de esta sulfa es que la dosis requerida diariamente no produce acumulación en el organismo.

Para investigar esta y otras pruebas de Sulfadimetiloxazol, fue distribuida en 46 clínicas las cuales reportaron sobre 1,240 pacientes durante los primeros 6 meses de 1961.

Para los ensayos clínicos se emplearon tabletas de 500 y 125 mg. La dosis recomendada para adultos basada en las experiencias Alemanas fue de 1 gramo inicialmente, seguido por otro gramo a las 12 horas, y después 500 mg cada 12 horas durante el tiempo que dure el tratamiento.

En niños, de 20 a 25 mg/lb divididos en dos dosis cada 12 horas, el 1o. y 2o. días; después una dosis diaria durante el tiempo que dure el tratamiento.

En la siguiente tabla se encuentra la distribución de edad y sexo de los 1,240 pacientes.

T A B L A I

EDAD Y SEXO DE 1,240 PACIENTES

EDAD	HOMBRES	MUJERES
Menor de 6 meses	8	3
de 6-12 meses	24	4
De 1-5 años	66	60
De 6-10 años	54	54
De 11-15 años	35	43
De 16-20 años	66	84
Mayor de 20 años	329	343
T O T A L E S	582	591

Las condiciones en las cuales se efectuó el tratamiento-
se encuentran en la Tabla II.

T A B L A II
CLASIFICACION DE DIAGNOSTICOS CLINICOS

CATEGORIA	NO. DIAGNOSTICOS	%
Oidos, Ojos, Nariz y Garganta (tonsilitis, sinusitis, otitis media, etc)	254	18.1
Respiratorias (faringitis, laringitis, bronquitis).	303	21.6
Pulmonares (neumonía y bronconeumonía).	34	2.4
Piel y Tejidos Blandos (furunculosis, celulitis, acné).	314	22.3
Genitourinarias (gonococcica y no gonococcica).	351	24.8
Ginecológicas	15	1.1
Gastrointestinales	52	3.7
Otras	70	5.0
Profilaxis contra infección bacteriana	9	1.0
	1,402	100.00%

El número total de diagnósticos excede el número de pa-
cientes, porque 150 tenían hasta 3 tipos de infección. Los
otros tenían infecciones poco usuales ó condiciones variadas.-

Los resultados clínicos clasificados de acuerdo al diag-
nóstico se puede ver en la Tabla III.

T A B L A I I I
RESULTADOS CLINICOS CLASIFICADOS POR DIAGNOSTICO

CATEGORIA	BUENOS	REGULARES	POBRES	NO TO LERADOS
Ojos, Nariz, Garganta	197/77.6%	23/9.1%	30/11.8%	4/1.5%
Tracto Respiratorio	231/76.3%	28/9.3%	40/13.2%	4/1.2%
Pulmonares	21/61.8%	4/11.8%	9/26.4%	0/0
Piel y Tejidos Suaves	227/72.8%	41/13.1%	39/12.5%	7/1.6%
Genitourinarias	185/53.2%	40/11.5%	118/33.9%	8/1.4%
Ginecológicas	5/	6/	3/	1/
Gastrointestinales	37/74.0%	3/4.0%	12/22.0%	0/0
Otros	58/82.7%	2/2.9%	10/14.4%	0/0
Profilaxis	8/	0/0	1/	0/0
	969/69.2%	147/10.5%	262/18.7%	24/1.6%

Es conveniente hacer un comentario especial sobre los re

sultados en infecciones del tracto genitourinario, fueron tratados 33 pacientes con uretritis gonorreica aguda, 29 siguieron; solamente 4 sanaron. De 73 hombres tratados con uretritis no gonococcica, 67 siguieron y 29 fracasaron.

De 130 historiales se tenían antes y se tuvo después información de los componentes sanguíneos: glóbulos blancos y glóbulos rojos. Como se esperaba, la leucocitosis prevalecía antes del tratamiento y persistió cuando el tratamiento fracasó; no obstante, en la mayoría el contenido de los glóbulos blancos bajó a niveles normales cuando fue vencida la infección.

Fueron obtenidos datos similares sobre análisis de la orina en 145 pacientes. Con una excepción, todos los resultados estuvieron dentro de los límites normales ó simplemente correspondieron al cuadro esperado, en pacientes con infecciones en el tracto genitourinario. La excepción fue un caso de cristaluria en un niño de 21.5 libras, al cual le habían dado 8 gramos en 7 días, o 70 mg por libra el primer día, 47 mg por libra durante los siguientes 6 días. Esto fue aproximadamente 3 veces la dosis recomendada.

SULFADIMETILOXAZOL EN ALERGIAS RESPIRATORIAS ASOCIADAS CON INFECCIONES

Hay una definitiva pero compleja relación entre alergias-

respiratoria e infección. La inflamación se presenta en ambos. Una complicación común de fiebre de eno y asma es infección respiratoria. Esto tiende a incrementar la severidad y prolonga los síntomas alérgicos. Las infecciones pueden ser también un factor en niños que sufren asma, frecuentemente siguiendo a una infección aguda.

La eficacia de antibióticos en el tratamiento y prevención de infecciones en tales pacientes está bien documentado. Sin embargo, la incidencia de alergias por drogas en pacientes hipersensibles es considerablemente más alta que en los no sensibles. Por esta razón, es importante estudiar nuevos agentes antibacterianos para pacientes alérgicos.

La literatura Alemana reporta al Sulfadimetiloxazol como una sulfa rápidamente absorbible del tracto gastrointestinal, alcanzando una máxima concentración en dos horas y arriba de un 60% de una dosis dada es excretada en la orina durante las primeras 24 horas.

La dosis recomendable es un gramo cada 12 horas en adultos por lo menos el primer día, después 0.5 g a un gramo cada 12 horas para la duración del tratamiento. Para niños, 20 a 25 mg por libra de peso en dos dosis iguales para el primer día. Tiempo después la terapia es continuada con la mitad de la cantidad inicial. Para facilitar la regulación de la dosis

la droga fue fabricada o formulada como tabletas de 500 y 125-mg y como suspensiones al 5 y 10%.

Se trataron dos grupos de pacientes con Sulfadimetiloxazol, el primero terapéuticamente y el segundo profilácticamente. Los pacientes tenían un rango de edad de 17 meses a 64 años.

Grupo I, consistió de 139 pacientes con alergias respiratorias complicadas con infección aguda. Los síntomas destacados fueron fiebre intermitente y malestar generalmente asociado con bronquitis asmática. A los pacientes adultos se les dió 1 gramo de Sulfadimetiloxazol cada 12 horas. En niños la dosis fue la mitad de esta cantidad.

Un resultado se consideró satisfactorio cuando el paciente llegó sin fiebre en tres días o menos y el asma decreció notablemente. Además para considerarlo satisfactorio fue necesario que tanto el médico como el paciente concordaran con los resultados.

El Grupo II consistió de 7 pacientes con alergias respiratorias complicadas por infecciones repetidas; seleccionadas para terapia profiláctica durante períodos donde ellos estuvieron libres de síntomas. Las dosis fueron la mitad de las dadas para infección aguda. El período de tratamiento an

terior había sido de 3 meses.

Los resultados de la terapia se muestran en la Tabla I

T A B L A I
RESULTADOS DE TERAPIA CON SULFADIMETILOXAZOL EN
PACIENTES ALERGICOS

	NO. PACIENTES	RESULTADOS BUENOS	RESULTADOS FALLIDOS
GRUPO I	139	113	26
GRUPO II	7	6	1
TOTAL	146	119	27

La escasez de efectos colaterales fue remarcada. Solamente dos pacientes tuvieron notables efectos. Ambos tenían disnea y uno vómito. Uno de estos casos fue una niña de 7 años que le fue dado por error 3 gramos de Sulfadimetiloxazol (55 mg/libra). Más tarde pudo tomar 1 gramo sin problemas.

La observación más significativa fue la carencia de evidencias de que la droga causaba alergias, ya que aproximadamente 1/5 parte de todo el grupo tenía una historia de previas alergias con drogas como penicilina y otras sulfas, pudiendo -

todos ellos tomar Sulfadimetiloxazol sin presentar nuevas reacciones de sensibilización. Podría pues deducirse que el Sulfadimetiloxazol es muy poco sensibilizante.

SULFADIMETILOXAZOL EN EL TRATAMIENTO DE URETRITIS NO GONOCOCICA Y OTRAS CONDICIONES

En el Hospital de Sta. María en Londres, fue administrado el Sulfadimetiloxazol a 65 pacientes, 60 de los cuales fueron pacientes hombres que padecían uretritis no gonococcica y 16 de ellos de ambos sexos fueron pacientes de gonorrea, cistitis o ulcera genital.

La droga fue bien tolerada. De 65 pacientes atendidos solamente dos se quejaron de efectos colaterales, ambos de ellos fueron benignos y ninguno tuvo que suspender el tratamiento. Un paciente tuvo jaquecas a dos días y otro jaquecas y vómito a los tres días; uno de los cuales se comprobó que fue por exceso alcohólico.

De los 60 pacientes con uretritis no gonococcica 54 casos se siguieron; tres pacientes se encontraron con gonorrea durante la terapia y del resto hubo 19 tratamientos fallidos que correspondió a un 35.2% del total de casos.

Como podemos ver en la siguiente tabla, el promedio de -

fracasos es comparable con aquellos obtenidos en estas condiciones con una dosis más alta y más dosis de otras sulfonamidas.

COMPARACION DE SULFONAMIDAS EN URETRITIS NO-GONOCOCCICA

	Tratados	Seguidos	Fracasos	% de Fracasos
Convencional acción corta 20-28 g	55	53	21	39.6
Acción Me - dia (Dosul- fin) 12 g.	100	88	33	37.5
Acción Larga Sulfadimetil loxazol 8g.	60	54	19	35.2
T O T A L	215	195	73	36.9

De tres pacientes a quienes se les dió 5 g arriba de 2 días y medio, para gonorrea todos fracasaron al final del tratamiento. Por otra parte, tres de los pacientes tratados para uretritis no gonococcica mostraron gonococcus en preparaciones uretrales a 2, 4 y 5 días respectivamente después de iniciado el tratamiento.

De los cuatro casos de cistitis la evaluación de la tera

pia fue posible solamente en dos casos. De nueve casos de úlcera genital tratados, los resultados fueron como habían sido generalmente experimentados con otras sulfonamidas.

El Sulfadimetiloxazol se administró también a un grupo de 151 niños, obteniéndose un 77% de resultados buenos; 12% en forma regular y 11% fallaron.

El Sulfadimetiloxazol probó ser un agente antimicrobiano ampliamente efectivo en el tratamiento de la gran mayoría de infecciones vistas y tratadas en una práctica pediátrica típica.

En el caso de uretritis no gonococcica se vió en estudios clínicos que el Sulfadimetiloxazol alcanza buenos resultados asociada con estreptomycin.

CAPITULO VI

PLAN DE TRABAJO

Tomando en cuenta las normas oficiales que deben aplicarse a un fármaco, así como sus propiedades fisicoquímicas y su acción farmacológica de la Sulfadimetiloxazol, se desarrolló el siguiente plan de trabajo:

1. Descripción
2. Solubilidad
3. Identificación
4. Punto de fusión
5. Pérdida al Secado
6. Residuo de Ignición
7. Metales Pesados
8. Cloruros
9. Sulfatos
10. Cromatografía
11. Valoración

1. DESCRIPCION

La descripción se lleva a cabo considerando las características organolépticas, como el olor, color, sabor y estado físico. Esto nos puede ayudar a saber si la sustancia que vamos a analizar es el producto que deseamos adquirir.

2. SOLUBILIDAD

La solubilidad de las sustancias se da principalmente para que los Farmacéuticos y los Médicos la tengan en cuenta al preparar o recetar medicamentos. No siempre deberán considerarse como constantes físicas exactas en las que pueda basarse la determinación de la pureza de una sustancia; pero sí permite distinguir si contiene adulterantes la sustancia analizada.

3. IDENTIFICACION

La identificación se efectúa de acuerdo a las reacciones que los grupos funcionales contenidos en la molécula, lleven a cabo; produciendo compuestos coloridos ó derivados de identificación con punto de fusión característico; así como también por constantes de absorción en el rango del ultravioleta o del infrarrojo.

Siempre es recomendable realizar mas de una reacción pa-

ra tener la seguridad de que se trata de la sustancia deseada.

4. PUNTO DE FUSION

Esta determinación nos da cuenta del grado de pureza de la sustancia, puesto que la presencia de impurezas aún en pequeñas cantidades produce un descenso en la temperatura de fusión y cuando se trata de una mezcla de sustancias con diferente punto de fusión, pueden también detectarse, pues presentan fusión parcial.

5. PERDIDA AL SECADO

Una de las impurezas más generalizadas es la presencia de agua o de disolventes solvatados, los cuales para determinarlos se lleva a cabo una pérdida al secado y en casos en que sea posible se valora por el método de Karl Fisher.

6. RESIDUO DE IGNICION

Es una prueba que nos indica la cantidad de sustancias inorgánicas que lleva la muestra analizada; provenientes ya sea de un proceso de purificación mal efectuado, de adulterantes o bien de alguna contaminación.

7. METALES PESADOS

8. CLORUROS

9. SULFATOS

Tanto Metales Pesados como Cloruros y Sulfatos son impurezas que no pudiendo ser eliminadas por el proceso de purificación son permisibles pero desde luego en cantidades que no puedan modificar la acción terapéutica del producto o aumentar su toxicidad, expresándose en términos de reacciones límite.

10. CROMATOGRAFIA

Una manera de detectar pequeñas cantidades de impurezas es la Cromatografía.

11. VALORACION

Por medio de ella se determina en porcentaje la cantidad de sustancia pura. Todos los métodos de valoración se hacen en base a un grupo funcional o a varios grupos funcionales contenidos en la molécula; de preferencia aquellos a los cuales se les atribuye la actividad farmacológica. Siendo el método más adecuado aquel que permite obtener resultados reproducibles, económicos y rápidos.

CAPITULO VII

PARTE EXPERIMENTAL

Para la realización del presente trabajo se emplearon - cinco diferentes muestras, que para facilidad en su manejo se denominaron muestras: 1; 2; 3; 4; y 5. Efectuándose en ellas el Plan de Trabajo.

1. DESCRIPCION

Todas las muestras presentaron características organolépticas similares: polvo cristalino; ligeramente amarillento; -sabor un poco amargo y olor característico.

2. SOLUBILIDAD

Respecto al criterio seguido para determinar la solubilidad según el de la F.N.E.U.M.:

Grado de Solubilidad	Cantidades relativas de disolvente para una parte de soluto.
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 10 a 30 partes
Poco soluble	De 30 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 100 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1000 a 10,000 partes
Practicamente insoluble	Más de 10,000 partes

Los solventes empleados para esta prueba fueron:

1. Eter
2. Metanol
3. NaOH diluido
4. Hcl diluido
5. Agua

Método:

Se pesan 0.5 g de la sustancia y se colocan en una probeta graduada de tapón esmerilado de 50 ml, se adicionan 0.5 ml. de solvente puro y se agita a temperatura ambiente, observando si se disuelve, si esto no sucede, llevar con el solvente a un volumen de 5 ml y agitar, si no se disuelve llevar a 15 ml agitando y observando si se efectúa la solubilidad del soluto, en

caso de que no, llevar a 50 ml y agitar; si continúa sin di-solverse trasvasar a un matraz aforado de 500 ml, aforar con el solvente y agitar. Si después de esto continúa sin disolverse, pesar 0.1 g ponerlo en un matraz aforado de 1000 ml, lle-
var a volumen con el solvente y agitar.

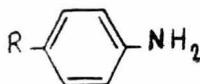
La solubilidad de todas las muestras fueron iguales:

Facilmente soluble en	HCl diluido
Facilmente soluble en	NaOH diluido
Poco soluble en	Metanol
Ligeramente soluble en	Agua
Insoluble en	Eter

3. IDENTIFICACION

Como podemos observar en la estructura del Sulfadimetiloxazol existe una amina aromática.

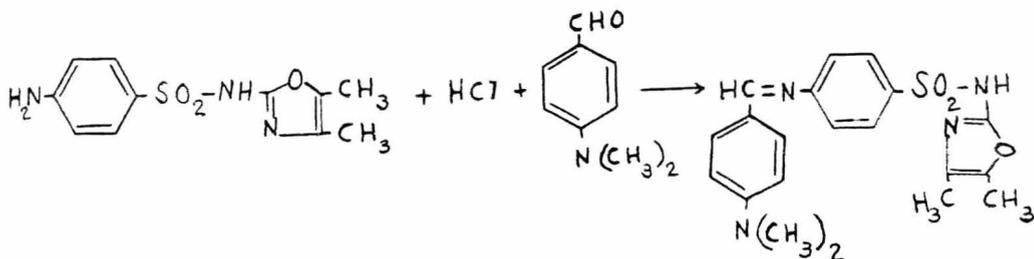
A)



Este tipo de amina se puede condensar con grupos carboni-
los de casi todos los aldehidos y cetonas formando un compues-

to conteniendo un enlace no saturado carbón-nitrógeno, más a -
gua.

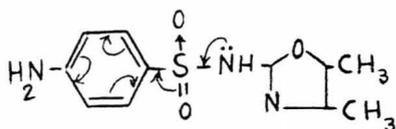
Reacción:



Método:

Pesar 0.050 g de la sustancia y colocarlos en un tubo de ensaye, disolver con 1 ml de ácido clorhídrico diluido, agregar cinco gotas de solución de p-dimetilaminobenzaldehído. En seguida podemos observar una coloración anaranjada.

B)



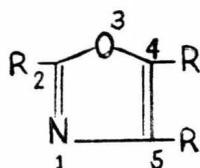
Debido al sistema conjugado que existe en la molécula de Sulfadimetiloxazol, el espectro de absorción en el rango del - U.V. presenta un máximo a 252 milimicras así como un mínimo en 223 milimicras. Calculándose su $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ a 252 milimicras.

Método:

Preparar una solución de Sulfadimetiloxazol en metanol,-

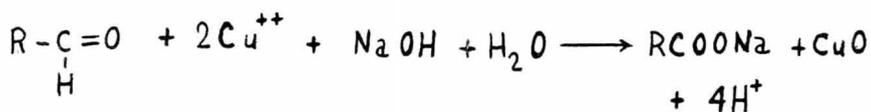
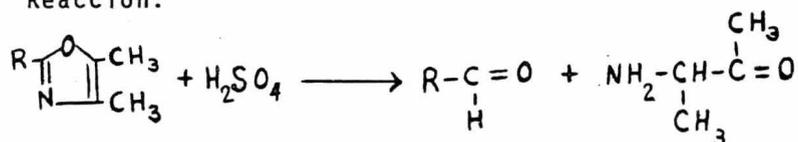
que contenga una concentración de 10 gamas por ml y correr el espectro.

c)



El oxígeno heterocíclico del oxazol se puede poner en evidencia rompiendo el anillo con ácido sulfúrico en la unfon - 2-3; quedando un OH- el cual se oxida fácilmente reduciendo la solución de Fehling.

Reacción:



Método:

En un matraz redondo de 250 ml se disuelven 3 g de la sustancia en 150 ml de ácido sulfúrico al 20%. Destílese utilizando un baño de aceite como baño de calefacción, aumentando la temperatura paulatinamente hasta 180°C. Se desechan los primeros 50 ml de producto de destilación. El producto de destilación remanente, aproximadamente 50 ml es utilizado para la

prueba, que se efectúa adicionándole 30 ml de solución de Feh-
ling. La solución de Fehling se reduce a óxido de Cobre.

4. PUNTO DE FUSION

Para la determinación del punto de fusión se siguió el -
método de la F.N.E.U.M. para sustancias de la. clase. Usándose
un aparato de la marca Thomas Hoover; que consiste en un baño-
de silicón al cual está conectado un termómetro y un termostato
La muestra a fundir se coloca en un tubo capilar cerrado por un
extremo; de 0.9 a 1.1 mm de diámetro interno por 9 cm de lar -
go.

Método:

Introdúzcase en el tubo capilar una cantidad suficiente -
de Sulfadimetiloxazol para obtener una columna de unos 0.3 cm. -
de longitud y colóquese dentro del baño de aceite a la misma al -
tura que el bulbo del termómetro; regulando la temperatura de -
tal manera que aumente de 1 a 2°C por minuto, partiendo de la -
temperatura ambiente. Los resultados fueron los que se repor -
tan en el cuadro del final de este Capítulo.

5. PERDIDA AL SECADO

Método;

En un pesafiltro previamente tarado, poner alrededor de -
1 g exactamente pesado, de Sulfadimetiloxazol; y secar la -

muestra en una estufa de vacío a 105°C. hasta peso constante - o bien durante 2 horas perdiendo no más de 0.5%. Los resultados obtenidos para las diferentes muestras se encuentran reportados al final del Capítulo.

6. RESIDUO DE IGNICION

En un crisol previamente tarado poner 1 g de la sustancia pesado con exactitud y quemar en una parrilla hasta que se haga carbón; dejar enfriar agregar 1 ml de H_2SO_4 concentrado y volver a calentar en la parrilla. Una vez que ya no salgan vapores, introducir el crisol en una mufla y quemar a 800°C hasta peso constante. Dejar enfriar el crisol en un desecador y pesar, calculando en porciento el residuo.

7. METALES PESADOS

Preparación de la Muestra:

Hervir 0.500 g de Sulfadimetiloxazol con una solución de 10 ml de agua y 6 gotas de ácido acético diluido.

Una vez preparada la muestra se sigue la técnica de la F.N.E.U.M. usando un estándar de plomo conteniendo 10 p.p.m. en 25 ml de agua.

Poner la solución problema y el estándar en tubos de Nesler de 50 ml ajustar el pH a 5 con ácido acético diluido, tan

to en el estándar como en el problema; agregar 10 ml de solución saturada de H_2S y aforar a 50 mililitros con agua; agitar bien y dejar reposar 10 minutos. Observar que la oscuridad de la solución problema no sea mayor que la del estándar.

Los resultados están reportados al final del Capítulo.

8. CLORUROS

Preparación de la Muestra:

Pesar 1 g de Sulfadimetiloxazol y colocarlo en un matraz de Iodo de 250 ml, ponerle 50 ml de agua libre de anhídrido -- carbónico y agitar durante 5 minutos. Filtrar la solución -- por papel No. 42. Se completa el filtrado a 50 ml mediante lavado del papel filtro con agua, (Solución A).

Tomar 10 ml de la solución anterior y ponerlos en un tubo de Nessler de 50 ml; agregar agua destilada a un volumen de 30-40 ml adicionar 1 ml de ácido nítrico y 1 ml de solución reactivo de nitrato de plata y suficiente agua para aforar a 50 ml; mezclar, dejar reposar 5 minutos al abrigo de la luz y comparar la turbidez obtenida, con la producida en los estándares.

Preparación de los estándares;

En 5 tubos de Nessler de 50 ml, se colocaron:

- 1) 0.025 ml de HCl 0.02 N correspondientes a 100 p.p.m. de Cloruros.
- 2) 0.050 ml. de HCl 0.02 N correspondientes a 200 p.p.m. de Cloruros.
- 3) 0.075 ml de HCl 0.02 N correspondientes a 300 p.p.m. de Cloruros.
- 4) 0.100 ml de HCl 0.02 N correspondientes a 400 p.p.m. de Cloruros.
- 5) 0.124 ml de HCl 0.02 N correspondientes a 500 p.p.m. de Cloruros.

Posteriormente se les adicionó agua hasta 40 ml. tratándose igual que las muestras.

Todas las muestras presentaron menos turbidez que el estándar que contenía 200 p.p.m. de Cloruros.

9. SULFATOS

Tomar 10 ml de la solución muestra preparada para la prueba de cloruros (Solución A) y llevarlos a un tubo de Nessler; agregar agua hasta 40 ml adicionar después 1 ml de ácido clorhídrico diluido y 1 ml de solución reactivo de cloruro de bario, dejar en reposo 10 minutos y comparar la turbidez con los estándares siguientes:

En 5 tubos de Nessler de 50 ml poner:

- 1) 2.0 ml de H_2SO_4 0.02 N correspondientes a 100 p.p.m. - de Sulfatos.
- 2) 5.2 ml de H_2SO_4 0.01 N correspondientes a 250 p.p.m. - de Sulfatos.
- 3) 10.4 ml de H_2SO_4 0.02 N correspondientes a 500 p.p.m. - de Sulfatos.
- 4) 15.6 ml de H_2SO_4 0.02 N correspondientes a 750 p.p.m. - de Sulfatos.
- 5) 18.0 ml de H_2SO_4 0.02 N correspondientes a 900 p.p.m. - de Sulfatos.

Todas las muestras presentaron menos sulfatos que el estándar de 500 p.p.m.

10. CROMATOGRAFIA

El tipo de Cromatografía empleado en este estudio fue, - cromatografía en capa fina.

Absorbente: Sílica Gel GF 254

Grueso de la capa: 0.25 mm

Cámara Sellante: de vidrio

Distancia corrida por el solvente: 10 cm.

Secado de la placa: Aire corriente

Identificación de la muestra: Con luz U.V.

Solvente: Cloroformo-Metanol 80:15

Rf: Aproximadamente 0.7

Preparación de la Muestra:

Pesar 50 mg de Sulfadimetiloxazol en un matraz de 100 ml disolver con metanol y aforar a la marca. Tomar de esta solución 0.02 ml y colocarlos en la placa previamente activada durante 1 hora a 60°C.

Después de practicar la Cromatografía en las 5 muestras se observó en todas una sola mancha cuyo Rf se reporta en la tabla del final del Capítulo.

11. VALORACION

METODO VOLUMETRICO EN MEDIO ACUOSO

Este método se basa en la reacción de la amina aromática con un ácido nitroso para formar la sal de diazonio. El punto final es detectado por el color azul obtenido por agitación de unas pocas gotas de solución saturada sobre una pasta de almidón yodurado.

El exceso de ácido nitroso oxida en el indicador el ión-yoduro, el cual pasa a yodo, dando un color azul con el indicador. El punto final puede ser reproducido después de un minuto de la adición de nitrito de sodio.

1. HCl concentrado
2. Nitrito de Sodio 0.1 Molar
3. Pasta de almidón yodurada

Método:

Se pesan 500 mg de Sulfadimetiloxazol, se diluyen con 50 ml de agua, se agregan 5 ml de HCl concentrado, agitando hasta que se disuelva bien la muestra; se enfría la solución de 0-5°C, agregando hielo picado, previamente lavado con agua destilada y se titula lentamente, bajo fuerte agitación, con solución 0.1 Molar de Nitrito de Sodio, controlando el desarrollo de la titulación frotando con un agitador de vidrio, sumergido en la solución de titulación, con una prueba de pasta de almidón yodurada. Si se produce coloración azul inmediatamente después de hacer contacto la solución de titulación con el indicador, nos indica que ha terminado la titulación. Cada mililitro de la solución de Nitrito de Sodio 0.1 Molar corresponde a 26.73 mg de Sulfadimetiloxazol.

Cálculos:

$$\frac{V \times N \times \text{Meq} \times 100}{M} = \% \text{ de Sulfadimetiloxazol}$$

donde:

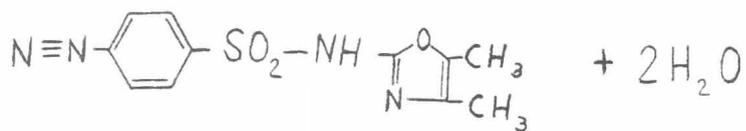
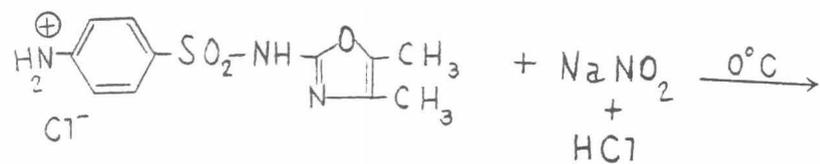
V es volumen en ml de Nitrito de Sodio 0.1 M

N es la normalidad del Nitrito de Sodio

Meq. es el miliequivalente correspondiente

M es el peso de la muestra

Reacción:



ANALISIS ESTADISTICO
METODO ACUOSO

DETERMINACION NUMERO	VALORACION %	DIFERENCIA (x - \bar{x})	CUADRADO (x - \bar{x}) ²
1	100.10	0.13	0.0169
2	100.40	0.43	0.1849
3	100.10	0.13	0.0169
4	99.92	- 0.05	0.0025
5	100.10	0.13	0.0169
6	100.10	0.13	0.0169
7	99.98	0.01	0.0001
8	99.92	- 0.05	0.0025
9	99.92	- 0.05	0.0025
10	100.10	0.13	0.0169
11	100.40	0.43	0.1849
12	99.50	- 0.47	0.2209
13	99.80	- 0.17	0.0289
14	100.10	0.13	0.0169
15	99.92	- 0.05	0.0025
16	100.10	0.13	0.0169
17	100.10	0.13	0.0169
18	99.50	- 0.47	0.2209
19	100.10	0.13	0.0169
20	100.10	0.13	0.0169
21	100.10	0.13	0.0169
22	99.80	- 0.17	0.0289
23	99.50	- 0.47	0.2209
24	99.80	- 0.17	0.0289
25	99.80	- 0.17	0.0289

$$\text{Valoración Promedio} = \frac{2499.26}{25} = 99.97$$

$$\text{Desviación Estándar} = \sigma = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n-1}} = 0.748$$

$$\text{Coeficiente de Variación} = \frac{\sigma \times 100}{\bar{x}} = 0.74$$

$$\text{Error} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \frac{0.74}{5} = 0.148$$

$$\text{Límites} = \bar{x} \pm E \times t. = 100.44 - 99.5\%, \quad t = 3.18$$

METODO VOLUMETRICO EN MEDIO NO ACUOSO

Aprovechando la acidez del hidrógeno sustituible en la amina terciaria, puede determinarse el sulfadimetiloxazol en me-dio no acuoso usando como disolvente dimetilformamida y titu-lando con Metóxido de sodio disuelto en metanol-benceno y usando azul de timol como indicador.

Reactivos:

Dimetilformamida

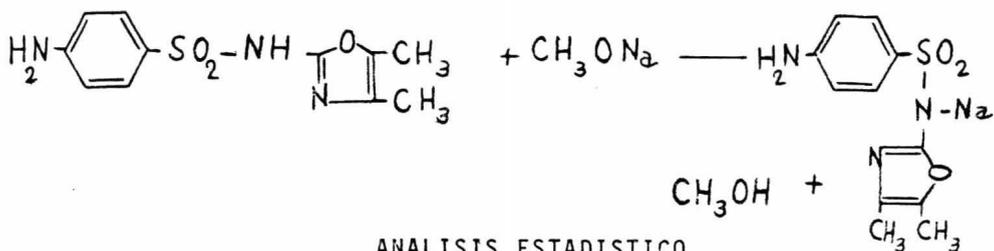
Metóxido de Sodio 0.1 Normal en Metanol-Benceno

Azul de Timol S.R. en dimetilformamida

Método:

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Sulfadimetiloxa - zol y colocarlos en un matraz Erlenmayer de 250 ml, disolver - en 50 ml de dimetilformamida, agitando. Una vez disuelta la - muestra, agregar 5 gotas de S.R. de azul de timol y titular - con Metóxido de Sodio 0.1 Normal hasta coloración azul. Cada - ml. de Metóxido de Sodio 0.1 Normal es equivalente a 26.73 mg- de Sulfadimetiloxazol.

Reacción:



DETERMINACION NUMERO	VALORACION %	DIFERENCIA (x - \bar{x})	CUADRADO (x - \bar{x}) ²
1	99.54	- 0.23	0.0529
2	100.11	0.34	0.1156
3	99.82	0.05	0.0025
4	99.54	- 0.23	0.0529
5	100.11	0.34	0.1156
6	99.54	- 0.23	0.0529
7	99.54	- 0.23	0.0529
8	100.11	0.34	0.1156
9	100.11	0.34	0.1156
10	99.82	0.05	0.0025
11	99.54	- 0.23	0.0529
12	99.82	0.05	0.0025
13	99.93	0.16	0.0256
14	99.93	0.16	0.0256
15	99.39	- 0.38	0.1444
16	99.39	- 0.38	0.1444
17	99.39	- 0.38	0.1444
18	99.66	- 0.11	0.0121
19	100.20	0.43	0.1849
20	99.66	- 0.11	0.0121
21	99.93	0.16	0.0256
22	99.93	0.16	0.0256
23	99.66	- 0.11	0.0121
24	99.66	- 0.11	0.0121
25	99.93	0.16	0.0256

$$\text{Valoración Promedio} = \frac{2494.27}{25} = 99.77 = \bar{x}$$

$$\text{Desviación Estándar} = \sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}} = 0.25$$

$$\text{Coeficiente de Variación} = \frac{\sigma \times 100}{\bar{x}} = 0.25$$

$$\text{Error} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \frac{0.25}{5} = 0.05$$

$$\begin{aligned} \text{Límites} &= \bar{x} \pm E \times t = 99.77 \pm 0.05 \times 3.18 = 99.61 \\ &- 100\% \end{aligned}$$

METODO ESPECTROFOTOMETRICO

La molécula de Sulfadimetiloxazol presenta absorción en el ultravioleta alcanzando 1 máximo y un mínimo; estando en solución con NaOH 0.02 Normal, a una concentración de 10 microgramos/ml.

Reactivos:

NaOH 0.02 Normal

Método:

Pesar exactamente 100 mg de muestra de Sulfadimetiloxazol, colocándolos en un matraz volumétrico de 100 ml, se disuelve con NaOH 0.02 Normal agitando mecánicamente 5 minutos y se afo

ra a la marca con NaOH 0.02 Normal. Se toma 1 ml. de la solución resultante y se lleva a 100 ml con NaOH 0.02 Normal.

Preparación del Estándar:

Pesar 100 mg de Estándar de Sulfadimetiloxazol y llevarlos a un matraz volumétrico de 100 ml aforado con NaOH 0.02 Normal; 1 ml de esta solución llevarlo a un matraz de 100 y aforar con NaOH 0.02 Normal.

Determinar la absorbancia de la solución estándar y la solución problema a 252 mm.; empleando celdas de 1 cm. y NaOH 0.02 Normal como blanco.

ANALISIS ESTADISTICO METODO ESPECTROFOTOMETRICO

DETERMINACION NUMERO	VALORACION %	DIFERENCIA (x - \bar{x})	CUADRADO (x - \bar{x}) ²
1	102.22	1.33	1.7689
2	100.00	- 0.89	.7921
3	100.88	- 0.01	.0001
4	100.88	- 0.01	.0001
5	100.00	- 0.89	.7921
6	101.18	0.29	.0841
7	100.14	- 0.75	.5625
8	100.44	- 0.45	.2025
9	101.48	.59	.3481
10	102.66	1.77	3.1329

11	101.92		1.03	1.0609
12	99.11	-	1.78	3.1684
13	101.73		.84	.7056
14	100.28	-	.61	.3721
15	101.44		.55	.3025
16	101.73		.84	.7056
17	101.73		.84	.7056
18	99.84	-	1.05	1.1025
19	100.28		.61	.3721
20	101.44		.55	.3025
21	100.14	-	.75	.5625
22	100.57	-	.32	.1024
23	100.44	-	.45	.2025
24	100.28	-	.61	.3721
25	101.44		.55	.3025

$$\text{Valoración Promedio} = \frac{252225}{25} = 100.89 = \bar{x}$$

$$\text{Desviación Estándar} = \sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}} = 0.86$$

$$\text{Coeficiente de Variación} = \frac{\sigma \times 100}{\bar{x}} = 0.85$$

$$\text{Error} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \frac{0.86}{5} = 0.17$$

$$\begin{aligned} \text{Límites} &= \bar{x} \pm E \times t = 100.89 \pm 0.17 \times 3.18 = 100.35 \\ &- 101.43\% \end{aligned}$$

TABLA II

RESULTADOS PRACTICOS

Muestra	Punto de Fusión	Perdida al Secado	Residuo de Ignición	Metales Pesados	Cloruros	Sulfatos	Rf.	UV 1% E 1 cm	Acuosa	Valoración No acuosa	% Espectro
1	193°C	.05%	.01%	Cumple	.01%	.025%	0.67	528	100.4	99.86	100.44
2	193	.05	.01	Cumple	.01	.025	0.71	528	100.1	99.86	101.28
3	193	.04	.02	Cumple	.01	.025	0.69	527	100.1	99.54	100.88
4	192	.05	.01	Cumple	.01	.025	0.68	526	99.9	99.50	99.73
5	193	.04	.01	Cumple	.01	.025	0.68	528	99.8	99.54	99.71

CONCLUSIONES

Para hacer la elección del método de valoración se tomó en cuenta la evaluación estadística, así como también la facilidad, rapidez y economía de dicho método.

En el presente trabajo, el método que reúne todas estas características es el no acuoso.

El método acuoso sin embargo tiene muy buenos límites - aunque tiene la desventaja de que se usa un indicador externo que le resta cierta precisión al punto final. Como una aclaración para este método: la cantidad de HCl requerido para que se efectue, debe ser un exceso de $1/3$ de la cantidad que se necesita en la reacción.

El método espectrofotométrico, es inespecífico.

Los límites permitidos se calcularon de manera que cubrieran el 95% de los experimentos y se hizo considerando el valor

medio más, menos dos veces la desviación estándar.

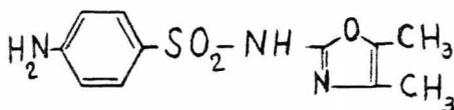
Este valor correspondería en el método de valoración no acuoso a 0.5%, pero se ha ampliado a fin de cubrir las diferencias entre analistas y reactivos. Para esto se vieron los límites farmacopeicos dados para la mayoría de las sulfonamidas.

Por lo tanto, de los resultados prácticos obtenidos se propone la siguiente monografía.

MONOGRAFIA

SULFADIMETILOXAZOL

2-(p-aminobencensulfonamida)-4,5-dimetiloxazol.



El sulfadimetiloxazol contiene no menos de 99% y no más de 100.5% en base seca.

Descripción. Cristales blancos o ligeramente amarillos; sabor un poco amargo y olor característico.

Solubilidad. Fácilmente soluble en HCl diluido y en NaOH-diluido; poco soluble en metanol; ligeramente soluble en a-gua e insoluble en eter.

Identificación. a) Pesar 0.05 g de la sustancia y colocarlo en un tubo de ensaye, disolver con 1 ml de ácido clorhídrico diluido, agregar 5 gotas de p-dimetilaminobenzaldehído. Enseguida se observa una coloración anaranjada.

b) Preparar una solución de sulfadimetiloxazol en metanol, que contenga una concentración de 10 microgramos por mililitro y correr el espectro en U.V. Presenta máximo de absorción en 252 y mínimo en 223 nm. teniendo una $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 527.17$ a 252 nm.

c) En un matraz redondo de 250 ml se disuelven 3 gramos de sulfadimetiloxazol en 150 ml de ácido sulfúrico al 20%. Destílese utilizando un baño de aceite como baño de calefacción aumentando la temperatura paulatinamente hasta 180°C. Se desechan los primeros 50 ml del producto de destilación. El producto de destilación remanente, aproximadamente 50 ml, es utilizado para la prueba, que se efectúa adicionándole 30 ml de solución de Fehling. La solución de Fehling se reduce a óxido de Cobre.

Punto de Fusión 192 - 193°C.

Pérdida al Secado. Secado a 105°C al vacío por dos horas, no pierde más de 0.5%.

Residuo de Ignición. No más de 0.015%.

Metales Pesados. No más de 20 p.p.m.

Preparación de la muestra:

Hervir 0.500 g. de Sulfadimetiloxazol con una solución de 10 ml. de agua y 6 gotas de ácido acético diluído.

Una vez preparada la muestra se sigue la técnica de la F.N.E.U.M. usando un estándar de plomo conteniendo 10 p.p.m. en 25 ml. de agua.

Poner la solución problema y el estándar en tubos de Nessler de 50 ml., ajustar el pH a 5 con ácido acético diluído, tanto en el estándar como en el problema; agregar 10 ml. de solución saturada de H_2S y aforar a 50 mililitros con agua; agitar bien y dejar reposar 10 minutos. Observar que la obscuridad de la solución problema no sea mayor que la del estándar.

Cloruros.

Preparación de la Muestra:

Pesar de 1 g de Sulfadimetiloxazol y colocarlo en un ma

traz de Iodo de 250 ml, ponerle 50 ml de agua libre de anhídrido carbónico y agitar durante 5 minutos. Filtrar la solución por papel No. 42, completar el filtrado a 50 mililitros mediante lavado del filtro con agua. (Solución "A").

Tomar 10 ml de la solución anterior y ponerlos en un tubo de Nessler de 50 ml; agregar agua destilada a un volumen de 30-40 ml, adicionar 1 ml de ácido nítrico y 1 ml de solución reactivo de nitrato de plata y suficiente agua para aforar a 50 ml; mezclar, dejar reposar 5 minutos al abrigo de la luz y comparar la turbidez obtenida, con la producida en un estándar conteniendo 0.05 ml de HCl 0.02 N; y tratado en la misma forma que la muestra. La muestra no contiene más de 200 p.p.m. de Cloruros.

Sulfatos. De la solución "A", tomar 10 ml y llevarlos a un tubo de Nessler; agregar agua hasta 40 ml adicionar después 1 ml de ácido clorhídrico diluido y 1 ml de solución reactivo de cloruros de bario, aforando a 50 ml con agua. Agitarbien, dejar en reposo 10 minutos y comparar la turbidez con un estándar conteniendo 10.4 ml de H_2SO_4 0.02 N colocados en un tubo de Nessler de 50 ml y tratado en la misma forma que la muestra. No contiene más de 500 p.p.m.

Cromatografía. El Rf del sulfadimetiloxazol en placa fi

na usando placas de Gel de Sílice GF 254 y como solvente: cloroformo-metanol: 80:15; es alrededor de 0.7

Preparación de la muestra:

Pesar 50 mg de sulfadimetiloxazol en un matraz de 100 ml disolver con metanol y aforar a la marca. Tomar de esta solu-ción 0.02 ml y colocarlos en la placa previamente activada durante 1 hora a 60°C.

Valoración. Pesar exactamente alrededor de 500 mg de - sulfadimetiloxazol y colocarlos en un matraz Erlenmayer de - 250 ml, disolver con 50 ml de dimetilformamida, agitando. Una vez disuelta, agregar 3 gotas de S.R. de azul de timol y titular con Solución bencénica 0.1 N de Metóxido de Sodio hasta coloración azul. Cada ml de solución bencénica 0.1 N de Metóxi-do de Sodio es equivalente a 26.73 mg de sulfadimetiloxazol.

Almacenamiento. Consérvese en envases bien cerrados al abrigo de la luz.

Categoría. Agente Antibacteriano

Dosis. Niños 1 g el primer día y después 0.500 g cada - 24 horas.

Adultos: 2 gramos el primer día y después 0.500 g cada - 12 horas.

BIBLIOGRAFIA

1. HIGUCHI T. Y EINAR BROCHMAN
Pharmaceutical Analysis
Interscience Publishers
New York 1961 (p. 138-177)
2. MARTIN COOK
Remington's Practice of Pharmacy
Mack Publishing Company Easton,
Pennsylvania 1961
p. 1465; 1151-1153.
3. GIRAL-ROJAHN
Productos Químicos y Farmacéuti-
cos, Vol. II
Editorial Atlante, S. A.
México, D. F. 1946
p. 910-917
4. LOUIS S. GOODMAN Y ALFRED GILMAN
The Pharmaceutical basis of the-
rapeutics, 4th. Edition,
The Mac Millan Company, 1970
p. 1144-1169
5. MARTINDALE
Extra Pharmacopeia XXVI edition
Edited by R. G. Todd
London.
6. FIESER Y FIESER
Química Orgánica
Editorial Atlante, S. A.
México, D. F. 1948, p. 200.

7. F. EICHHOLTS
Tratado de Farmacología
Editorial Aguilar
Madrid, 1961, p. 790-802
8. JENKINS DU MEZ CHRISTIAN HAGER
Química Farmacéutica Cuantitativa,
México, D. F., 1951, p. 315-327
9. FELIX AMELINK, PH. D.
RAPID MICROCHEMICAL IDENTIFICATION
METHODS IN PHARMACY AND TOXICOLOGY
Netherlands University Press.
Amsterdam, 1962, p. 71-72.
10. KENNETH A. CONNORS
A TEXTBOOK OF PHARMACEUTICAL ANALYSIS
John Wiley & Sons, Inc.
New York London Sydney 1967,
p. 566-573.
11. P.F. CRAWFORD
"The Clinical Performance of Sulfamoxole, a New Sulfonamide". Analysis of 1240 Case Reports, Journal New Drugs, 1961, Vol. I, p. 279-283.
12. R.R. WILLCOX
"Sulfamoxole (Nuprin) in the Treatment of Non-gonococcal Urethritis and other Conditions"
British Journal of Clinical Practice, 1962, Vol. 16, p. 345-348.
13. WILLIAM C. GRATER, M.D.
"Sulfamoxole in Respiratory Allergy Associated with infection"
Current Therapeutic Research, Clinical and Experiment. 1962, Vol 4, p. 67-69.
14. J.A. DUGGER
"Sulfamoxole (Nuprin), A New Sulfonamide, in Pediatric Practice"
Journal New Drugs, 1961
Vol I, p. 223-227.