

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



Universidad de El Salvador

Hacia la libertad por la cultura

CUANTIFICACION DE SULFONAMIDAS EN PRODUCTOS
FARMACEUTICOS TOPICOS POR EL METODO TITRIMETRICO DE
DIAZOACION.

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR:
GUADALUPE DEL CARMEN ABREGO ESCOBAR.
ROSA DELFA LEONES GUARDADO.

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA.

MARZO DE 2006

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.



©2004, DERECHOS RESERVADOS

Prohibida la reproducción total o parcial de este documento,
sin la autorización escrita de la Universidad de El Salvador

<http://virtual.ues.edu.sv/>

SISTEMA BIBLIOTECARIO, UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR.

RECTORA:

Dra. Maria Isabel Rodríguez.

SECRETARIO GENERAL:

Licda. Alicia Margarita Rivas de Ramos.

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA.

DECANO:

Lic. Salvador Castillo Arévalo.

SECRETARIA:

MSc. Miriam Ramos de Aguilar.

COMITE DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

COORDINADORA GENERAL:

Licda. Maria Concepción Odette Rauda Acevedo.

ASESORA DE AREA DE GESTION AMBIENTAL:

TOXICOLOGICO Y QUIMICA LEGAL.

Licda. Maria Luisa Ortiz de López.

ASESORA DE AREA DE INDUSTRIA FARMACEUTICA

COSMETICA Y VETERINARIA:

Licda. Rossana Brito de Gamez.

DOCENTE DIRECTORA:

MSc. Rocio Ruano de Sandoval.

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez.

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS TODO PODEROSO Y A NUESTRA MADRE MARIA por regalarnos sabiduría y guiarnos en el desarrollo de nuestros estudios.

A MIS DOCENTES DIRECTORES: MSc. Rocio Ruano de Sandoval y Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez, por su ayuda y por transmitirnos sus conocimientos de forma incondicional y con mucha paciencia.

A MIS ASESORES DE AREA, Licda. Rossana Brito de Gamez y muy especialmente a Licda. Maria Luisa Ortiz de López por toda su ayuda en momentos difíciles y por el aprecio sincero manifestado que Dios la bendiga y le recompense toda su ayuda.

A NUESTRA COORDINADORA GENERAL, por su apoyo y por animarnos a seguir a delante.

A NUESTRO DECANO, Lic. Salvador Castillo Arévalo por su ayuda incondicional y oportuna. Dios le bendiga por siempre y le retribuya todo.

Al Lic. Henry Alfredo Hernández, por toda su ayuda incondicional durante el desarrollo de nuestro trabajo de graduación.

Guadalupe Abrego Escobar.

DEDICATORIA.

A MIS PADRES, muy especialmente a mi madre Margarita Escobar por todo su amor, paciencia y por apoyarme fielmente.

A MI HERMANO Y HERMANAS, Antonio, Maria, Margarita, Crista, Josefina, Juana Luz, Elsa y Carmen; por su amor, su apoyo, comprensión y su ayuda incondicional.

A MI MEJOR AMIGA, Bessy Guevara Granados, por todos tus consejos, su ayuda más que incondicional, por estar conmigo en los momentos difíciles y sobre todo por tu gran amor. Eres la mejor y la más especial de todas las amigas.

A MI COMPAÑERA DE TESIS, por su paciencia, comprensión y por su amistad sincera.

Guadalupe Abrego Escobar.

AGRADECIMIENTOS

A MI DIOS TODO PODEROSO: Por haberme hecho llegar a la meta y nunca dejarme sola en los momentos más angustiosos.

A MI PADRE JOSE LEONES: Por su paciencia, cariño y sus consejos.

A MI MADRE LUCINDA GUARDADO: Que desde el cielo esta dándome su bendición

A MI HERMANA MORENA LEONES: Por su comprensión sus consejos y su disposición para ayudarme en todas mis necesidades de corazón te lo agradezco.

A MIS HERMANAS: Marina y Luz , por siempre ayudarme y contribuir a mi formación económicamente así como dándome siempre su cariño y demostrarme su confianza.

A MIS HERMANOS: José, Saúl y Tulio. Por confiar en mí y darme ánimos para seguir adelante.

Rosa Delfa Leonés

A MI ESPOSO MARVIN A. GUTIERREZ: Por ayudarme tanto y apoyarme en todas mis desveladas y estar a mi lado en los momentos que más lo necesite, por todo eso y más te lo agradeceré siempre Ale.

A MI SUPER Y GRAN SOBRINA LUZ MORENA QUINTANILLA: Por formar gran parte de este trabajo por nunca decirme no puedo y estar a mi lado cuando mas la necesite te digo gracias Lucy eres una persona especial para mí.

A MIS CUÑADOS: ROLANDO RIVAS. Por estar dándome el apoyo que necesite y colaborar conmigo en cada una de mis defensas gracias mi gran cuñadito.

EDGARDO QUINTANILLA: Aun que esta lejos pero siempre estuvo pendiente de toda mi carrera gracias de todo corazón.

A MIS DOCENTES DIRECTORES: MSc. Rocio Ruano de Sandoval, Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez. Por estar siempre colaborándonos y brindarnos su valioso tiempo en cada una de nuestras dudas de todo corazón se los agradezco mucho y que Dios les brinde su bendición siempre. Gracias por ser tan lindas personas.

Rosa Delfa Leonés

A NUESTRA COORDINADORA GENERAL: Licda Odette Rauda Acevedo. Por colaborar en todas nuestras necesidades del trabajo por ser tan paciente y brindarnos su tiempo y amistad.

A NUESTRAS ASESORAS DE AREA: Licda Rossana Brito de Gamez y Licda. Maria Luisa Ortiz de López por ser una gran persona, y por brindarme una amistad muy especial quiero que sepa que la aprecio mucho gracias por todo.

A TODAS LAS PERSONAS QUE ESTUBIERON CONMIGO CUANDO LAS NECESITE. Lic. Henry Hernández, Azucena Lovo, Arlen Menjivar, Bessy Guevara, Yeni Mejia, Sandra Marthel, Miguel Batres, Oscar Valdez. Que Dios los bendiga hoy mañana y siempre.

A MI COMPAÑERA GUADALUPE ABREGO: Por entenderme tanto por su paciencia y comprensión por ser tan especial gracias.

Rosa Delfa Leonés

INDICE

Resumen

Capitulo I

1.0 Introducción. ixx

Capitulo II

2.0 Objetivos. 22

2.1 Objetivo General.

2.2 Objetivos específicos.

Capitulo III

3.0 Marco teórico.

3.1 Generalidades sobre sulfonamidas. 24

3.2 Diferentes métodos para cuantificar sulfonamidas.

 3.2.1 Métodos titrimetricos para cuantificar sulfonamidas. 26

 3.2.2 Otros métodos. 29

Capitulo IV

4.0 Diseño metodológico.

4.1 Tipo de estudio. 33

4.2 Investigación bibliografica. 33

4.3 Investigación de campo. 34

4.4 Parte experimental. 35

Capitulo V	
5.0 Resultados.	50
Capitulo VI	
6.0 Conclusiones.	83
Capitulo VII	
7.0 Recomendaciones.	87
Bibliografía	
Anexos	

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

1. Laboratorios Farmacéuticos Existentes en Zona Metropolitana de San Salvador.
2. Listado de Material y Equipo Para Realizar el Ensayo de Valoración por Diazoación y Estandarización de Nitrito de Sodio.
3. Preparación de Reactivos Utilizados en la Cuantificación de Sulfonamidas a través del Método de Valoración.
4. Traducción de Ensayo de Sulfonamidas (usp xvi)
5. Traducción de Pérdida por Secado <731> (usp 25)
6. Traducción de pH <791> (usp 25)
7. Traducción Mínimo Llenado < 755> (usp 25)
8. Determinación del Tipo de Emulsión.
9. Composición Química de los Productos Farmacéuticos Tópicos Analizados.

INDICE DE CUADROS

CUADRO N°.	PAGINA.
1. Resultados de la Revisión Bibliográfica de las Diferentes Farmacopeas de los Estados Unidos	49
2. Resumen de los Método Titrimétricos de Análisis para la Cuantificación de Sulfonamidas.	53
3. Resultados de la Cuantificación de Sulfonamidas Presentes en los Diferentes Productos Tópicos. Modalidad Baño de Hielo.	55
4. Resultados de la Cuantificación de Sulfonamidas Presentes en los Diferentes Productos Tópicos. Modalidad Adición de Hielo al Medio de Valoración.	56
5. Resultados de la Cuantificación de Sulfonamidas Presentes en Dos Materias Primas. Modalidad de Adición de Hielo al Medio de Valoración.	57
6. Resultados de la Cuantificación de Sulfonamidas Presentes en Dos Materias Primas. Modalidad Baño de Hielo.	58
7. Cuadro de Resultados Obtenidos de la Aplicación del Método de Valoración por Diazoación en Productos Tópicos. Modalidad Adición de Hielo al Medio de Valoración.	59

8. Cuadro Comparativo de Resultados Obtenidos de la Aplicación del Método de Valoración por Diazoación en Productos Tópicos Modalidad Baño de Hielo.	61
9. Cuadro Comparativo de Resultados Obtenidos de la Aplicación del Método de Valoración por Diazoación en Materia Prima. Modalidad adición de Hielo al Medio de Valoración.	62
10. Cuadro Comparativo de Resultados Obtenidos de la Aplicación del Método de Valoración por Diazoación en Materia Prima. Modalidad Baño de Hielo.	63
11. Resultados de Medición de pH.	76
12. Resultados de la Prueba de Mínimo Llenado Aplicado a los Productos Tópicos.	77
13. Resultados de la Prueba de Mínimo Llenado Aplicado a la Muestra A.	79
14. Valores de pH de soluciones buffer para estandarización. (Ver anexo 6).	

ABREVIATURAS.

ACCS = Grado Reactivo.

BH = Base Húmeda.

BS = Base Seca.

FC = Factor de Corrección.

g = gramo.

g/mol = gramo / mol.

J.V.P.Q.F = Junta de Vigilancia de la Profesión Químico Farmacéutica.

M = Molaridad.

Meq = miliequivalentes.

mg = miligramos.

mL = mililitros.

Mreal = Molaridad real.

Mteorico = Molaridad teórica.

NNYST = Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NISTE).

O/W = Aceite / agua.

p H = Potencial de Iones Hidrógenos.

PM = Peso Molecular.

P/P = Peso sobre peso.

RS = Estándar de referencia.

TS = Solución Prueba.

USP = Farmacopea de los Estados Unidos.

V = Volumen.

VS = Solución Volumétrica.

W/O = Agua / Aceite.

° C = Grados Celsius.

RESUMEN

El presente trabajo contiene una revisión bibliográfica de la evolución del Método de valoración por Diazoación (valoración por Nitritos), desde la edición XII hasta la edición 27 de la Farmacopea de los Estados Unidos de América. Dicho método se aplicó en la cuantificación de sulfonamidas en siete (7) productos farmacéuticos tópicos de uso vaginal elaborados por siete (7) Laboratorios Farmacéuticos del Área Metropolitana de San Salvador de un total de 60 Laboratorios existentes en dicha área. Además de cuantificar las sulfonamidas en los productos farmacéuticos tópicos se cuantificó por el mismo método y con las mismas modalidades dos materias primas encontradas con más frecuencia en la composición química de dichos productos. Las modalidades del Método de Valoración por Diazoación son: la adición de hielo al medio de valoración y la modalidad del uso de baño de hielo, ambas modalidades para mantener la temperatura de 15°C necesaria para llevar a cabo el análisis. A parte de la cuantificación del principio activo, a los productos también se les realizaron pruebas adicionales como la determinación de pH, Mínimo Llenado, determinación de tipo de emulsión y a las materia prima se les realizó la prueba de pérdida por secado y la determinación de pH.

Se concluyó por los resultados obtenidos que el método titrimétrico de diazoación es un método de cuantificación selectivo, sencillo y eficaz, ya que las sulfas se pueden cuantificar aún en presencia de otros principios activos

como el Clotrimazol y Metronidazol y con dicho método de análisis se obtuvieron los resultados esperados, sin que los principios activos mencionados influyan o interfieran y se recomienda ensayar otros métodos de cuantificación que se encuentren más actualizados para comparar los resultados obtenidos del método de valoración por nitritos (diazoación) con dichos métodos.

I. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

Las sulfonamidas fueron, los primeros fármacos eficaces que se utilizaron por vía sistémica para evitar y curar infecciones bacterianas, en seres humanos. Se utilizan básicamente en el tratamiento de infecciones de vías urinarias y en combinación con el trimetoprim; se usan, a menudo, para combatir otitis, bronquitis, sinusitis y neumonía.

Existen actualmente diversos métodos titrimétricos para cuantificar las sulfonamidas entre ellos titulación en medio no acuoso, titulación por brominación, titulación argentométrica y la titulación por nitritos llamada también Diazoación.

En el área metropolitana de San Salvador se encuentran establecidos sesenta (60) Laboratorios Farmacéuticos, de los cuales siete (7) específicamente elaboran productos tópicos que contienen como principio activo sulfonamidas (Ver anexo 1); se analizó un producto tópico por cada laboratorio, haciendo un total de siete (7) utilizando el método de diazoación.

En el desarrollo de esta investigación se aplicó las modificaciones del método de diazoación encontrados en la literatura revisada a los productos antes mencionados; y después se realizaron los análisis respectivos y se presentan los resultados obtenidos de la aplicación de dichas modificaciones del método, acompañadas de su traducción original y se propone la redacción de técnicas específicas para dichos métodos.

En presente trabajo también se realizó una recopilación de los métodos Titrimétricos de análisis, como específicamente el método de valoración por nitritos a través de la bibliografía oficial y bibliografía no oficial. Dichos métodos aplicables en la cuantificación de sulfonamidas materia prima y productos, específicamente en productos tópicos. El método de valoración por nitritos es uno de los métodos oficiales para cuantificar sulfonamidas que aparece en las diversas ediciones de la Farmacopea de los Estados Unidos, éste es utilizado a nivel de la industria y es adaptable a las condiciones de Laboratorios de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de el Salvador.



II. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL:

Cuantificar las sulfonamidas en productos farmacéuticos tópicos por el método titrimétrico de diazoación.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

2.2.1 Realizar una revisión bibliográfica sobre la evolución del método de valoración por nitrito en las diferentes Farmacopeas de los Estados Unidos.

2.2.2 Recopilar los métodos titrimétricos aplicables en la cuantificación de sulfonamidas.

2.2.3 Recopilar bibliográficamente sobre el método de valoración por diazoación a través de la literatura no oficial.

2.2.4 Cuantificar las sulfonamidas presentes en los diferentes productos tópicos producidos por laboratorios del área de San Salvador, a través del método de diazoación.

2.2.5 Redactar las técnicas propuestas para la aplicación del método de diazoación.

III. MARCO TEÓRICO

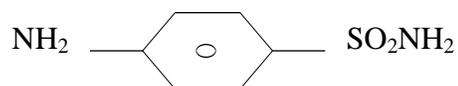
3. MARCO TEORICO

3.1 GENERALIDADES SOBRE SULFONAMIDAS.

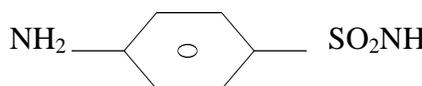
El termino sulfonamida se utiliza como nombre genérico para derivados de la para-aminobenzensulfonamida (sulfanilamidas). Las sulfonamidas poseen muy diversa actividades antimicrobianas contra bacterias grampositivas y gran negativa. Los requisitos estructurales mínimos para la acción microbiana se resumirán en la propia sulfonilamina. El grupo- SO_2NH_2 (Sulfonamida) no es esencial en si, pero la característica importante es que el azufre esta ligado directamente al anillo benceno. El grupo para- NH_2 (Amino) es esencial y puede sustituirse solamente por radicales que se transformen in vivo en grupo amino libre. La sustituciones en el grupo amino NH_2 origina efectos variables en la actividad antimicrobiana de la molécula. No obstante, la sustitución del núcleo aromático heterocíclico del grupo amida genera compuestos extraordinariamente potentes.

Las sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas competitivos del Ácido P-Amino Benzoico (PABA), por tal razón, impiden que las bacterias utilicen de manera normal el PABA, en la síntesis del ácido fólico. De modo mas específico, las sulfonamidas son inhibidores competitivos de la dihidropteroato sintetasa, enzima bacteriana que incorpora PABA en el ácido dihidropteroico precursor inmediato del ácido fólico. (4)

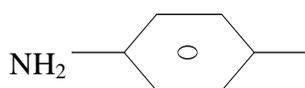
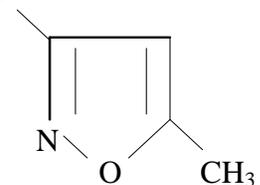
FORMULAS ESTRUCTURALES DE SULFONAMIDAS MAS FRECUENTES UTILIZADAS: (4)



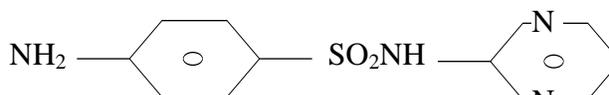
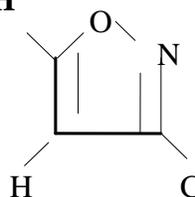
Sulfanilamida



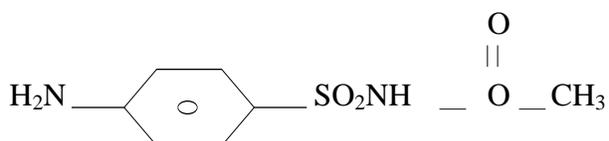
Sulfametoxazol



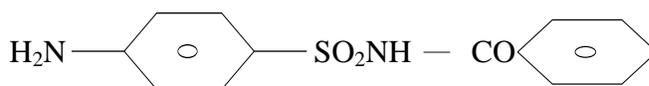
Sulfisoxazol



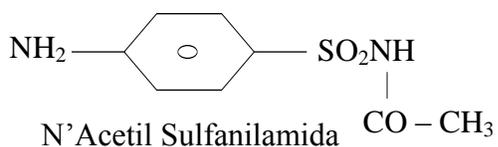
Sulfadiazina



Sulfacetamida



N'Benzoil Sulfanilamida



N'Acetil Sulfanilamida

3.2 METODOS APLICABLES EN LA CUANTIFICACION DE SULFONAMIDAS

3.2.1 METODOS TITRIMETRICOS APLICABLES EN LA CUANTIFICACION DE SULFONAMIDAS.

3.2.1.1 Titulación en medio no acuoso.

La titulación en medio no acuoso puede ser aplicada a las sulfonamidas. Por el grupo SO_2NH_2 pueden valorarse con un titulante básico. Los solventes usados incluyen alcohol, acetona, dimetilformamida y dibutilamina.

Usando álcali acuoso, metóxido de sodio anhidro o bases cuaternarias como titulantes. Algunas sulfonamidas pueden ser tituladas como bases en ácido acético glacial, usando ácido perclórico como titulante.

En este tipo de valoración el punto final se determina potenciométricamente. (5)

3.2.1.2 Titulación por Brominación

Las sulfonamidas reaccionan con bromo el cual puede sustituirse en el anillo de benceno. Dos tipos de procedimientos son usados:

La sulfonamida puede ser titulada directamente con bromato en presencia de bromo y el punto final determinarse potenciométricamente o por medio de un

indicador semejante al rojo de metilo, en el otro procedimiento un pequeño exceso de bromato es adicionado y después este exceso es retrovalorado con un titulante como arsénico. (5)

3.2.1.3 Titulación Argentométrica.

Algunas sulfonamidas forman sales insolubles de plata, entre ellas: Sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfadimetina y succinilsulfatiazol, estas pueden determinarse cuantitativamente con nitrato de plata.

En este método la sulfonamida es disuelta en hidróxido de sodio y luego tratada con nitrato de plata; posteriormente se filtra y en el filtrado se retrovalora el exceso de nitrato de plata con tiocianato de amonio y se usa como indicador aluminio ferrico. (5)

3.2.1.4 Diazoación (Método de Titulación por Nitritos) (5)(3)

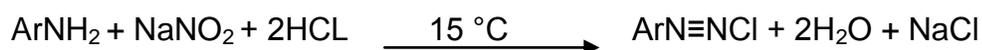
Las sulfonamidas contienen un grupo amino, a parte de la función sulfonamida, y este grupo amino suministra un método analítico adecuado.

Las aminas alifáticas son lo suficientemente básicas para poder valorarse con ácido fuerte en solución acuosa; mientras que las aminas aromáticas son demasiado débiles para valorarlas en disolución acuosa.

La baja solubilidad de estas sustancias en agua obliga al uso de solventes hidroalcohólicos. El alcohol no afecta marcadamente la nitidez del punto final de las bases neutras. La adición de alcohol al medio de valoración resulta útil al dar puntos finales más pronunciados para estas sustancias.

Diazoación de las aminas primarias aromáticas:

El ácido nitroso reacciona con el grupo amino primario aromático para dar una sal de diazonio.



Amina aromática primaria

Sal de diazonio

El Ion de diazonio puede acoplarse con otra molécula para producir un color apropiado para la medición colorimétrica.

La reacción de diazoación sirve como un proceso analítico vía valoración directa de la amina con ácido nitroso.

Puesto que las soluciones de ácido nitroso son inestables, se realiza el análisis valorando una solución ácida de la amina aromática con una solución de nitrito de sodio.

Se detecta el punto final con un indicador "externo"; después del punto final, una gota de la solución de valoración produce un color azul con engrudo de almidón-yoduro. El exceso de ácido nitroso oxida al Ioduro presente en el indicador hasta Iodo, el cual produce el color azul con el almidón.

Para evitar una alta concentración de ácido nitroso en la solución de valoración esta última debe estar bien agitada. El método oficial de determinación para

muchas drogas sulfonamidas específicas la valoración con nitrito a baja temperatura, para minimizar la pérdida del ácido nitroso.

EL punto final puede determinarse también potencio métricamente usando un sistema de electrodo platino-calomel o platino-platino.

los valores a un intervalo de tiempo fijo con cada adición de nitrito de sodio, puede obtenerse resultados considerablemente mas precisos que cuando el punto final visual es empleado.

En el desarrollo de esta investigación se aplicaran las modificaciones del método encontradas en la literatura oficial como es realizar el análisis con baño de hielo externo y la otra es adicionando hielo dentro de la solución a valorar para alcanzar la temperatura de 15C° indicada para realizar el análisis según la Farmacopea de los Estados Unidos.

3.2.2 OTROS METODOS APLICABLES EN LA CUANTIFICACION DE SULFONAMIDAS.

3.2.2.1 Metodo colorimétricos.

En general este método es usado para la determinación de pequeñas cantidades de sulfonamidas. El método consiste en la diazoación de la sulfonamida con nitrito de sodio en ácido diluido, descomponiendo el exceso de

nitrito con ácido sulfámico y copulando el diazocompuesto con N- (1- naftil)-etilendiamino, la intensidad de color rosado obtenido es también comparado por el estándar producido por cantidades conocidas de sulfonamidas tratadas de modo similar o es medido espectrofotométricamente. En caso contrario la absorción es generalmente determinada en la región de 540 - 550 m μ .

La copulación debe ocurrir en solución ácida. la acidificación es requerida para la diazoación.

El complejo coloreado obtenido debe ser soluble en ácido diluido y el compuesto usado para copular debe ser fácil de purificar. (1)

3.2.2.2 Cromatografía de Papel.

Este método consiste en el descendimiento de un papel cromatográfico en un flujo de una mezcla de solventes sobre una mancha de material depositado en una columna de papel filtro. Cuando la mezcla de solventes fluye sobre la mancha el sistema de extracción líquido-líquido está establecido, y los solutos presentes son transportados a lo largo de una columna de papel. Las características son determinadas por sus respectivos coeficientes de distribución. Para cada compuesto existe un sistema determinado de distancia cubierta, es una fracción constante, llamada R_f de la distancia total cubierta por el solvente. Después de un tiempo cada componente de la mezcla se separa en

forma de una mancha, en caso que el sistema de solventes usado sea el adecuado.

3.2.2.3 Espectrofotometría Ultravioleta.

El espectro ultravioleta de todas las sulfonamidas comunes es bastante similar y directamente la espectrofotometría ultravioleta no es de mucho valor en el análisis de mezclas, sin embargo es bastante diferente en el espectro de absorción ultravioleta de compuestos únicos lo que lo hace valioso.

3.2.2.4 Método Infrarrojo.

El espectro infrarrojo es particularmente valioso para identificación de las sulfonamidas, pero es de utilidad limitada para medida cuantitativa.

3.2.2.5 Método de difracción de rayos X

El diseño de los rayos X son también característico de cada compuesto y son por lo tanto adecuado para la identificación.

Las sulfonamidas pueden ser determinadas cuantitativamente por este método en mezcla siempre que los componentes que estén presentes en aproximadamente iguales cantidades. ⁽¹⁾

IV. DISEÑO METODOLÓGICO

4. DISEÑO METODOLOGICO.

4.1 Tipo de Estudio.

Retrospectivo, prospectivo y experimental.

Retrospectivo, por que parte de algo existente.

Prospectivo, por que a partir de lo existente propone algo que puede servir para el futuro.

Experimental, por que se cuantificará sulfonamidas presentes en productos tópicos realizando los análisis a través del método de valoración por diazoción.

4.2 Investigación bibliográfica:

Se realizó a través de visitas y consultas en las siguientes instituciones:

- Biblioteca de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador (UES)
- Biblioteca de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM)
- Biblioteca de la Universidad Nueva San Salvador (UNSSA)
- Internet.

Se realizó consultando diferentes tipos de bibliografía oficial como las diferentes ediciones de la Farmacopeas de los Estados Unidos, la revisión de bibliografía no oficial como son libros que contienen temas relacionados con las sulfonamidas, tratados de farmacología y artículos de Internet.

4.3 Investigación de campo:

El trabajo de campo se realizó visitando la Junta de Vigilancia de la Profesión Químico Farmacéutica (J.V.P.Q.F.), para investigar el número de Laboratorios Farmacéuticos ubicados en el área de San Salvador (Ver Anexo 1). Así Como también se realizó la consulta a dichos laboratorios por medio de llamadas telefónicas, visitas y entrevistas etc; para conocer cuales de ellos elaboran productos tópicos que tengan en su composición sulfonamidas.

Universo:

El universo de esta investigación está constituido por siete (7) Productos Farmacéuticos tópicos de uso vaginal (cremas) que contienen sulfonamidas en su composición y son elaborados únicamente por siete (7) Laboratorios Farmacéuticos del total de sesenta (60) Laboratorios del área Metropolitana de San Salvador.

Muestra:

En la presente investigación se llevó acabo un Muestreo dirigido a los siete (7) productos tópicos de los siete (7) Laboratorios Farmacéuticos del área de San Salvador que elaboran formas farmacéuticas tópicos que contiene sulfonamidas en su composición, además se realizó la compra de cinco (5) tubos del mismo lote de cada uno de los siete (7) productos tópicos de uso vaginal diferentes los

cuales se denominaron como muestra A,B,C,D,E,F,G; haciendo un total de 35 tubos (Ver anexo 9) y además se analizaron dos (2) materias primas.

4.4 Investigación Experimental:

Se Realizó los análisis respectivos considerando las modalidades del método de Valoración por Diazoación.

Dentro de estas se consideraron:

a) Tratamiento previo de la muestra:

Cinco (5) tubos por producto que pertenecen al mismo lote, de los cuales se mezcló la cantidad de 15 gramos de cada uno de ellos y luego se tomó la cantidad necesaria para que la valoración fuera equivalente a 500 mg de sulfa o sulfas ⁽¹¹⁾.

Cada análisis de Valoración por Diazoación se llevó a cabo por duplicado para cada uno de los siete (7) productos y las dos (2) materias primas analizadas.

b) Técnica general de valoración por Diazoación:

1. Pesar un beaker de 250 mL en Balanza analítica
2. En el beaker anterior pesar una cantidad de muestra equivalente a 500 mg de sulfonamida materia prima o producto en balanza analítica.
3. Agregar dentro del beaker 20 mL de Ácido Clorhídrico en cámara extractora de gases.

4. Agitar con agitador de vidrio.
5. Agregar 50 mL de agua, homogenizar y agitar.
6. Agregar 25 g de hielo triturado al contenido dentro del beaker.
7. Homogenizar y chequear que la Temperatura esté a 15°C.
8. Valorar con Nitrito de Sodio (NaNO_2) 0.1M VS agitando con agitador de vidrio.
9. Introducir el agitador empleado en la muestra dentro del indicador externo de pasta de yoduro de almidón T.S para determinar el punto final. Cuando la titulación está completa el punto final es reproducible después que la mezcla se ha mantenido en reposo por un minuto.
10. Lavar el agitador antes de introducirlo nuevamente a la muestra, continuar valorando hasta obtener una coloración azul inmediatamente ⁽¹⁾
(Ver anexo 4)

c) Cálculos ⁽¹⁾:

Entre los principales cálculos que se utilizaron están:

Cálculo para la cantidad de sulfonamidas en 100 g de muestra.

1.0 mL de NaNO_2 0.1 M VS ————— X mg de sulfas totales

V x FC ————— Y

Y= mg de sulfas totales en peso muestra

Y_1 g de peso de muestra ————— Y mg de sulfas totales

100.0 g de muestra ————— Y_2

$Y_2 =$ mg de sulfas totales en 100.0 g de muestra

Y_3 g de sulfas totales ————— 100 %

Y_2 g de sulfas totales ————— Y_4

$Y_4 =$ % sobre lo rotulado.

En donde:

$X =$ miliequivalentes de sulfonamida.

$V =$ volumen gastado de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

$FC =$ factor de corrección de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

$Y =$ mg de sulfas totales en peso muestra

$Y_1 =$ peso muestra

$Y_2 =$ mg de sulfas totales en 100.0 g de muestra

$Y_3 =$ Total de gramos de sulfonamidas presentes en la composición de cada producto tópico.

$Y_4 =$ % sobre lo rotulado

Otra forma alternativa para determinar el porcentaje de sulfas totales es a través de la siguiente fórmula abreviada:

$$\% \text{ de Sulfas Totales} = \frac{\text{mL} \times \text{FC} \times \text{meq}}{\text{P.M.}} \times 100$$

Donde:

mL = mililitros de la solución de nitrito de sodio 0.1 M VS

FC = factor de corrección del nitrito de sodio 0.1 M VS

meq = miliequivalentes de sulfas totales (sumatoria de miliequivalentes de cada una de las sulfas)

PM = peso de la muestra.

Otros Cálculos:

Molaridad para la solución valorante y factor de corrección para solución valorante de nitrito de sodio 0.1 M VS

(Ver Anexo 3. Preparación de reactivos)

d) Listado de reactivos, material y equipo.

(Ver Anexo 2)

e) Preparación de reactivos.

(Ver Anexo 3)

f) Técnica.

Según la bibliografía oficial consultada se encontraron diversas modalidades del método de valoración por nitritos (Ver cuadro de resultados N° 1), de los cuales se llevó a cabo el análisis de cuantificación de sulfonamidas en productos tópicos como en materia prima a través de dos modalidades las cuales son: (1) Adición directa de hielo a la muestra ó al medio de valoración y la (2) Sumergiendo el beaker donde se encuentra la muestra en un baño de hielo; para llevar a cabo el análisis a la misma temperatura siendo estas modalidades las más factibles de aplicar y las que más se adaptan a las condiciones del Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia. Apartir de lo anterior, se proponen a continuación dos técnicas experimentadas , correspondiendo cada una a una modalidad diferente.

Técnica Propuesta de Valoración por Diazoación. N°1 (USP XVI)**Modalidad: Adición de Hielo a la Muestra de Valoración.**

1. Pesar un beaker de 250 mL en balanza analítica.
2. Pesar en el beaker anterior la cantidad de muestra equivalente a 200 mg de sulfonamida materia prima o producto en balanza analítica.

3. Agregar dentro del beaker 8 mL de ácido clorhídrico en cámara extractora de Gases.
4. Agitar con agitador de vidrio.
5. Agregar 20 mL de agua, homogenizar y agitar.
6. Agregar 25 g de hielo triturado al contenido dentro del beaker.
7. Homogenizar y chequear que la temperatura este 15°C.
8. Valorar con Nitrito de Sodio 0.1 M VS agitando con agitador de vidrio.
9. Introducir el agitador empleado en la muestra dentro del indicador externo de pasta de yoduro de almidón T.S para determinar el punto final.
Cuando la titulación ésta completa el punto final es reproducible después de que la mezcla se ha mantenido en reposo por un minuto.
10. Lavar el agitador antes de introducirlo nuevamente a la muestra, continuar valorando hasta obtener una coloración azul inmediatamente ⁽¹¹⁾

Técnica Propuesta de Valoración por Diazoación. N° 2 (USP XVI)

Modalidad: Baño de Hielo y la Punta de la Bureta Sumergida Debajo de la Superficie de la Mezcla de Valoración.

1. Pesar un beaker de 250 mL en balanza analítica.
2. Pesar en el beaker anterior la cantidad de muestra equivalente a 200 mg de sulfonamida materia prima o producto en balanza analítica.

3. Agregar dentro del beaker 8 mL de ácido clorhídrico en cámara extractora de Gases.
4. Agitar con agitador de vidrio.
5. Agregar 20 mL de agua, homogenizar y agitar.
6. Colocar el beaker dentro de un baño de hielo.
7. Homogenizar y chequear que la temperatura esté a 15° C
8. Valorar con Nitrito de Sodio 0.1 M VS sumergiendo la Punta de la bureta dentro de la solución de muestra de valoración y agitar con agitador de vidrio.
9. Introducir el agitador empleado en la muestra dentro del indicador externo de pasta de yoduro de almidón T.S para determinar el punto final. Cuando la titulación ésta completa el punto final es reproducible después de que la mezcla se ha mantenido en reposo por un minuto.
10. Lavar el agitador antes de introducirlo nuevamente a la muestra, continuar valorando hasta obtener una coloración azul inmediatamente ⁽¹¹⁾
(Ver anexo 4)

Se realizó por duplicado cada valoración con las diferentes modalidades del Método de Valoración por Diazoación como es la adición de hielo al medio de valoración y el uso de baño de hielo para alcanzar la temperatura de 15°C.

Además de las técnicas anteriores propuestas de las modalidades del método de valoración por diazoación realizadas a los productos tópicos en estudio se presentan a continuación otras técnicas de pruebas oficiales aplicables a dichos productos tópicos como son la determinación de pH y la prueba de Mínimo Llenado, a si como también se incluye la prueba no oficial de tipo de Emulsión.

PRUEBAS ADICIONALES REALIZADAS A PRODUCTOS TOPICOS:

Pruebas Oficiales.

-pH

-Mínimo Llenado

Pruebas No Oficiales.

-Tipo de Emulsión

PRUEBAS ADICIONALES REALIZADAS A MATERIAS PRIMAS

Pruebas Oficiales.

-pH

-Perdida por secado.

PRUEBAS OFICIALES

Técnica para la Determinación de pH (USP 25)

1. Examinar los electrodos y si presentan puente salino complementar la solución del puente si es necesario.
2. Seleccionar dos soluciones buffer para estandarizar el pHmetro, de los cuales la diferencia no exceda de cuatro unidades de pH y que el pH esperado del material bajo prueba quede dentro del rango de dichos buffer.
3. Llenar un beaker con una de las soluciones buffer para estandarización a la temperatura a la cual el material prueba será determinado, y a menos que la monografía individual diga otra cosa será $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}$.
4. Fijar el control de temperatura a la temperatura de la solución y ajustar el control de calibración para igualar el valor de pH.
5. Enjuagar los electrodos y el beaker con porciones considerables de la segunda solución buffer para estandarización, luego llenar la celda colocar un beaker con bufferr, a la misma temperatura como la del material a ser medido.
6. El pH de la segunda solución buffer esta entre ± 0.07 unidades del valor tabulado de pH. Si se observa una desviación grande, examinar los electrodos y reemplazarlos si están defectuosos.
7. Ajustar el control de temperatura "slope" para llevar el valor de pH observado idéntico con el tabulado.

8. Repetir la estandarización, hasta que ambas soluciones buffer para estandarización den valores de pH observados dentro de 0.02 unidades de pH de los valores tabulados.
9. Cuando el sistema este funcionando satisfactoriamente enjuagar los electrodos y el beaker varias veces con varias porciones de la solución prueba y leer el valor de pH, a la temperatura adecuada dejar que se estabilice el valor observado.⁽¹⁹⁾

NOTA: usar agua libre de CO₂ para las preparaciones de la solución prueba.

(Ver Anexo 6).

Técnica para la Determinación de Mínimo Llenado (USP 25).

1. Para contenedores que rotulan por peso seleccionar una muestra de 10 contenedores llenos.
2. Remover la etiqueta cuando ésta altere el peso del contenedor, limpiar la parte externa de este y pesar individualmente.
3. Remover cuidadosamente el contenido de cada contenedor, lavar con un solvente adecuado y secar.
4. Pesar nuevamente cada contenedor vacío con sus correspondientes partes.⁽¹⁹⁾

Cálculos:

Contenido neto = peso del contenedor lleno – peso del contenedor vacío

(Ver anexo 7)

Técnica para la Determinación de Perdida por Secado (USP 25).

1. Colocar una cápsula de porcelana limpia y seca en una estufa a la temperatura especificada en la monografía individual por 30 minutos.
2. Sacar la cápsula de la estufa y dejarla enfriar en el desecador por 30 minutos o mas dependiendo de la temperatura del secado.
3. Sacar la cápsula del desecador y pesar en balanza analítica (X_1)
4. Pesar de uno a dos gramos de muestra (si la muestra son cristales largos reducir el tamaño de la partícula) en balanza analítica en la cápsula tarada (X_2).
5. Colocar la cápsula mas muestra en la estufa a la temperatura (dentro de un rango de $\pm 2^\circ$) y tiempo especificado en la monografía individual.
6. Sacar la cápsula de la estufa y dejarla enfriar en el desecador por 30 minutos o mas dependiendo de la temperatura de secado.
7. Pesar nuevamente la cápsula mas muestra en balanza analítica (X_3).

Cálculos.

X_1 = Peso de cápsula sola.

X_2 = Peso de cápsula + muestra inicial sin secar.

X_3 = Peso de cápsula + muestra después de secar.

Peso de muestra inicial antes de secar (X_4) $g = X_2 - X_1$

Peso de perdida en g (X_6) $= X_4 - X_5$

Muestra Perdida

X_4 ————— X_6

100 g ————— X_7

$X_7 = g \equiv \% \text{ muestra después de secar } (X_5) \text{ g} = X_3 - X_1$

Peso de pérdida por secado

Limites:

No debe ser mayor que el porcentaje especificado en la monografía individual.

PRUEBAS NO OFICIALES

Técnica para Determinar el Tipo de Emulsión a través de la Prueba de Solubilidad.

1. Adicionar 1 g de muestra en cada uno de 2 tubos de ensayo y enumerarlos.
2. Al tubo N° 1 adicionar 10 mL de agua destilada.
3. Al tubo N° 2 adicionar 10 mL de aceite mineral.
4. Agitar moderadamente los dos tubos.
5. Observar cuidadosamente los tubos ⁽²⁾

Especificación: al agregar a la muestra una pequeña cantidad de su fase continua ésta no presenta incompatibilidad, pero si se le agrega una pequeña cantidad de la fase dispersa ésta presentará incompatibilidad, ya que se observa una separación de fases. Al agregar agua, si no se da

incompatibilidad la emulsión será aceite/agua, de lo contrario será agua/aceite.⁽²⁾

(Ver anexo 8)

Técnica para Determinar el Tipo de Emulsión a través de la Prueba de Tinción para la Fase Continua.

1. A cada uno de 2 vidrios de reloj adicionar 1 g de la muestra y enumerarlos.
2. Al vidrio de reloj N° 1 adicionar 5 gotas de colorante hidrosoluble.
3. Al vidrio de reloj N° 2 adicionar 5 gotas de colorante liposoluble.
4. Mezclar moderadamente.
5. Observar detalladamente ⁽²⁾.

Especificación: una emulsión aceite en agua será teñida por un colorante hidrosoluble ya que su fase externa es acuosa; Una emulsión agua en aceite será teñida por un colorante liposoluble ya que su fase externa es oleosa. ⁽²⁾

(Ver Anexo 8)

La Investigación experimental se llevó a cabo en el Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador (UES).

V. RESULTADOS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5. RESULTADOS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

5.1 Revisión Bibliográfica Sobre la Evolución del Método de Valoración por Diazoación a través de las Diferentes Farmacopeas de los Estados Unidos.

Los resultados obtenidos de la revisión bibliográfica sobre la evolución de este método, están contemplados en el siguiente cuadro:

CUADRO Nº 1 RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LAS DIFERENTES FARMACOPEAS DE LOS ESTADOS UNIDOS.

Farmacopea de los Estados Unidos. (USP)	Forma en que Aparece Referido el Apartado de Valoración.	Indicador para Determinar Punto Final.	Condiciones para La Valoración.
XII (1930)	Incluido en monografía individual.	Pasta de yoduro de almidón TS	Enfriar a 15°C agregando 25 g de hielo dentro de beaker que contiene la muestra de valoración.
XIII (1945)	Incluido en monografía individual.	Pasta de yoduro de almidón TS	Las mismas condiciones de USP XII.
XIV (1950)	Incluido en monografía individual.	Pasta de yoduro de almidón TS.	Las mismas condiciones de USP XII.

CUADRO Nº 1 (CONTINUACION).

Farmacopea de los Estados Unidos. (USP)	Forma en que Aparece Referido el Apartado de Valoración.	Indicador para Determinar Punto Final.	Condiciones para La Valoración
XV (1955)	Incluido en monografía individual.	Pasta de yoduro de almidón TS	Las mismas condiciones de USP XII.
XVI (1960)	Ensayo para sulfonamidas.	Pasta de yoduro de almidón TS Electrodos de platino calomel o platino – platino	Las mismas condiciones de USP XII.
XVIII (1970)	Titulación por nitritos.	Papel yodado.	Las mismas condiciones de USP XII.
XIX (1975)	Titulación por nitritos.	Electrodos: Platino – calomel. Platino – platino.	Colocar la punta de la bureta debajo de la superficie de la solución. Agitar la solución suavemente usando un agitador magnético. Enfriar a 15° C en baño de hielo.
XXI (1985)	Titulación por nitritos	Electrodos: Platino – calomel. platino – platino	Las mismas condiciones que indica USP XIX

CUADRO Nº 1 (CONTINUACION).

Farmacopea de los Estados Unidos. (USP)	Forma en que Aparece Referido el Apartado de Valoración.	Indicador para Determinar Punto Final.	Condiciones para La Valoración
XXII (1990)	Titulación por nitritos	Electrodos: Platino – calomel. Platino – platino.	Las mismas condiciones que indica USP XIX
23 (1995)	Titulación por nitritos	Electrodos: Platino – calomel. platino – platino	Las mismas condiciones que indica USP XIX
24 (2000)	Titulación por nitritos.	Electrodos: Platino – calomel. Platino – platino.	Las mismas condiciones que indica USP XIX
25 (2002)	Titulación por nitritos.	Electrodos: Platino – calomel. Platino – platino.	Las mismas condiciones que indica USP XIX
27 (2004)	Titulación por nitritos.	Electrodos: Platino – calomel. Platino – platino.	Las mismas condiciones que indica USP XIX

En el cuadro N° 1 se muestra las diferentes modalidades del método de valoración por diazoación encontradas en la literatura oficial; en donde a partir de la USP XII hasta la USP XVIII, la Farmacopea de los Estados Unidos indica la adición de hielo al medio de valoración para mantener la temperatura a 15°C y el uso de indicador externo de pasta de Yoduro de Almidón TS para determinar el punto final, a excepción de la USP XVIII en la cual indica el uso de papel de Yoduro como indicador externo del punto final. Desde la USP XIX hasta la USP 27 indica el uso de electrodos de platino - calomel ó platino – platino para determinar el punto final. Además sugiere sumergir la punta de la bureta en la superficie del medio de valoración, el uso de agitador magnético y el uso de baño de hielo para mantener dicha temperatura, como condiciones para evitar la oxidación de la solución titulante de nitrito de sodio.

Se seleccionaron las diferentes modalidades del método a partir de lo antes expuesto, atendiendo a la factibilidad de su aplicación y su adaptabilidad a las condiciones del Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

5.2 Resultados de la Recopilación de Los Métodos Titrimétricos Aplicables en la Cuantificación de Sulfonamidas.

Los resultados de la recopilación de los métodos titrimétricos aplicables en la cuantificación de sulfonamidas se encuentran en el marco teórico y diseño metodológico. A continuación se presenta el siguiente cuadro resumen.

CUADRO N° 2 RESUMEN DE LOS METODOS TITRIMETRICOS DE ANALISIS PARA LA CUANTIFICACION DE SULFONAMIDAS.

Bibliografía	Método	Descripción de Método.	Forma de Determinación del Punto Final.
No Oficial ₍₅₎	Titulación en medio no acuoso	La sulfonamida puede ser titulada como ácido o como base, usando solventes como alcohol o acetona.	Potenciométricamente
No Oficial ₍₅₎	Titulación por Brominación	Puede llevarse a cabo directamente con bromato en presencia de bromo o valorarse adicionando un exceso de bromato y retrovalorarse con arsénico.	Potenciométricamente o con un indicador semejante al rojo de metilo.
No Oficial ₍₅₎	Titulación Argentométrica	La sulfonamida es disuelta en hidróxido de sodio y luego tratada con nitrato de plata luego se filtra y se retrovalora con tiocianato de amonio.	A través de un indicador de aluminio ferrico.
No Oficial ₍₃₎	Titulación por Nitritos(Diazoación)	La sulfonamida es titulada con nitrito de sodio 0.1 M VS en medio ácido y a 15°C.	Potenciométricamente o con indicador externo de pasta de yoduro de almidón TS

En el cuadro N° 2 están reflejados los diferentes métodos titrimétricos de análisis para la cuantificación de sulfonamidas de los cuales la titulación por nitritos (Diazoación), es el método más comúnmente empleado.

5.3 Resultados de la Investigación Bibliográfica Sobre el Método de Valoración por Diazoación a través de la Literatura no Oficial.

Los resultados de investigación bibliográfica por el método de valoración por diazoación a través de la literatura no oficial se encuentran contemplados en el marco teórico y su resumen en el cuadro N° 2, de los cuales la titulación por nitritos es el método oficial dado por las diferentes ediciones de la Farmacopea de los Estados Unidos.

5.4 Resultados de la Cuantificación de Sulfonamidas Presentes en los Diferentes Productos Tópicos Producidos por los Laboratorios del Área de San Salvador a través del Método de la Titulación por Diazoación.

Los resultados de la cuantificación de sulfonamidas presentes en los diferentes productos tópicos producidos por los laboratorios del área de San Salvador a través del método de titulación por diazoación se encuentran contemplados en el siguiente cuadro. N° 3.

CUADRO N°3 Resultados de la Cuantificación de Sulfonamidas Presentes en los Diferentes Productos Tópicos.

N° de Muestra.*	Peso Muestra	Volumen NaNO ₂ sin corregir.	Volumen corregido.	Gramos de sulfas totales encontrados en 100 g.	Porcentaje sobre lo rotulado.
A	2.0400 g.	8.10 mL.	8.50 mL.	10.58 g.	107.96 %
	2.0400 g.	8.00 mL.	8.39 mL.	10.44 g.	106.53 %
B	1.9800 g.	8.30 mL.	8.71 mL.	10.86 g.	107.54 %
	1.9800 g.	8.30 mL.	8.71 mL.	10.86 g.	106.54 %
C	1.8200 g.	8.70 mL.	9.13 mL.	10.43 g.	94.91 %
	1.8200 g.	8.70 mL.	9.13 mL.	10.43 g.	94.91 %
D	2.0000 g	7.30 mL.	7.66 mL.	0.10 g.	102.40 %
	2.0000 g	7.40 mL.	7.76 mL.	0.10 g.	103.70 %
E	1.9800 g.	7.70 mL.	8.08 mL.	9.96 g.	98.61 %
	1.9800 g.	7.70 mL.	8.08 mL.	9.96 g.	98.61 %
F	2.0000 g.	9.30 mL.	9.76 mL.	0.10 g.	104.53 %
	2.0000 g.	9.30 mL.	9.76 mL.	0.10 g.	104.53 %
G	1.9200 g	9.40 mL.	9.86 mL.	10.63 g.	102.21 %
	1.9200 g.	9.30 mL.	9.76 mL.	10.52 g.	101.15 %

Método de valoración por Diazoación. Modalidad de Baño de Hielo

*Muestras producidos por los Laboratorios Farmacéuticos del Área de San Salvador.

FC de NaNO₂ 0.1 M VS = 1.0493.

CUADRO N°4 Resultados de la Cuantificación de Sulfonamidas Presentes en los Diferentes Productos Tópicos.

Nº de Muestra*.	Peso Muestra	Volumen sin corregir.de NaNO ₂	Volumen corregido.	Gramos de sulfas totales encontrados. en 100 g	Porcentaje sobre lo rotulado.
A	2.0400 g.	8.00 mL.	8.39 mL.	10.44 g.	106.53 %
	2.0400 g.	7.80 mL.	8.18 mL.	10.18 g.	106.20 %
B	1.9800 g.	8.40 mL.	8.81 mL.	10.98 g.	108.77 %
	1.9800 g.	8.40 mL.	8.81 mL.	10.98 g.	108.77 %
C	1.8200 g.	8.50 mL.	8.92 mL.	10.19 g.	92.72 %
	1.8200 g.	8.40 mL.	8.81 mL.	10.07 g.	91.58 %
D	2.0000 g.	7.50 mL.	7.87 mL.	0.1052 g.	105.22 %
	2.0000 g.	7.40 mL.	7.76 mL.	0.1037 g.	103.70 %
E	1.9800 g.	7.50 mL.	7.87 mL.	9.71 g.	96.10 %
	1.9800 g.	7.60 mL.	7.97 mL.	9.83 g.	97.32 %
F	2.0000 g.	9.00 mL.	9.44 mL.	0.10 g.	101.10 %
	2.0000 g.	9.10 mL.	9.55 mL.	0.20 g.	102.28 %
G	1.9200 g.	9.70 mL.	10.18 mL.	10.98 g.	105.58 %
	1.9200 g.	9.80 mL.	10.28 mL.	11.08 g.	106.54 %

Método de valoración por Diazoación. Modalidad Adición de Hielo al Medio de Valoración.

*Muestras producidos por los Laboratorios Farmacéuticos del Área de San Salvador.

FC de NaNO₂ 0.1 M VS = 1.0493

A través de la aplicación de las dos modalidades del método de Valoración por Diazoación ensayadas en productos tópicos, los resultados obtenidos son similares entre si, aun cuando la composición química de los productos tópicos en análisis posee otros activos aparte de las sulfonamidas, con lo cual el método es selectivo.

Ver ejemplos de cálculos de cuadro N° 3 y cuadro N° 4, los cuales corresponden a la muestra A en Pag. N° 64 Estos cálculos se aplican de igual manera para las otras muestras de los productos analizados.

CUADRO N° 5 Resultados de la Cuantificación de Sulfonamidas Presentes en dos Materias Primas.

Materia Prima.*	Peso Muestra	Volumen sin corregir NaNO₂.	Volumen corregido.	Gramos de sulfas totales encontrados en 100 g.	Porcentaje sobre lo rotulado.
Sulfadiazina.	0.2000 g.	7.5 mL.	7.87 mL.	98.4931 g.	98.52 %
	0.2000 g.	7.5 mL.	7.87 mL.	98.4931 g.	98.52 %
Sulfanilamida	0.2000 g.	11.0 mL.	11.54 mL.	99.3594 g.	99.43 %
	0.2000 g.	11.0 mL.	11.54 MI	99.3594g.	99.43 %

Método de Valoración por Diazoación. Modalidad de Adición de Hielo al Medio de Valoración.

* Materias primas encontradas con más frecuencia en la composición de los productos tópicos analizados.

FC de NaNO₂ 0.1 M VS = 1.0493.

CUADRO N° 6 Resultados de la Cuantificación de Sulfonamidas Presentes en dos Materias Primas.

Materia Prima.*	Peso Muestra.	Volumen sin corregir de NaNO₂.	Volumen corregido.	Gramos de sulfas totales encontrados en 100 g	Porcentaje sobre lo rotulado.
Sulfadiazina.	0.2000 g.	7.5 mL.	7.87 mL.	98.4931 g.	98.52 %
	0.2000 g.	7.5 mL.	7.87 mL.	98.4931 g.	98.52 %
Sulfanilamida	0.2000 g	11.0 mL.	11.54 mL.	99.3594 g.	99.43 %
	0.2000 g.	11.0 mL.	11.54 mL.	99.3594 g.	99.43 %

Método de Valoración por Diazoación. Modalidad de Baño de Hielo.

*Materias prima encontradas con más frecuencia en la composición de los productos tópicos analizados.

FC de NaNO₂ 0.1 M VS = 1.0493

A través de la aplicación de las modalidades del método de Valoración por Diazoación como son adición de hielo al medio de valoración y el uso de baño de hielo aplicado a las materias primas, encontradas con más frecuencia en la composición de los productos tópicos analizados; los resultados obtenidos son similares entre si y además están dentro de los parámetros establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos.

Ver ejemplos de cálculos de cuadro N° 5 y cuadro N° 6, los cuales corresponden a sulfadiazina y sulfanilamida materia prima en Pag. N° 72.

A continuación se presenta la comparación de la declaración de potencia obtenida de los productos tópicos y materia prima analizada con respecto a los límites de declaración de potencia especificados por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), a través de diferentes cuadros.

CUADROS COMPARATIVOS DE RESULTADOS OBTENIDOS DE LA APLICACIÓN DEL METODO DE VALORACION POR DIAZOACION CON RESPECTO A LA DECLARACION DE POTENCIA DADA LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS.

Cuadro Nº 7 Cuadro Comparativo de Resultados Obtenidos de la Aplicación del Método de Valoración por Diazoación en Productos Tópicos. Modalidad Adición de Hielo al Medio de Valoración.

Nº de Muestra.	Promedio de gramos de Sulfas Totales	Promedio de porcentaje sobre lo rotulado	Declaración de potencia según la Farmacopea de los Estados Unidos
A	10.31 g	105.87 %	Triple sulfa vaginal crema contiene no menos de 90.0 % y no más de 110.0 % de la cantidad rotulada de sulfatiazol ($C_9H_9N_3O_2S_2$), sulfacetamida ($C_8H_{10}N_2O_3S$), sulfabenzamida ($C_{13}H_{12}N_2O_3S$). (USP 25) ⁽¹⁹⁾
B	10.98 g	108.77 %	
C	10.13 g	92.15 %	
D	0.10 g	104.46 %	Sulfisoxazol tabletas contienen no menos de 95 % y no más del 105% de la cantidad rotulada de $C_{11}H_{13}N_3O_3S$. (USP XV) ⁽¹⁰⁾

Cuadro N° 7 (Continuación).

N° de Muestra.	Promedio de gramos de Sulfas Totales en 100 g	Promedio de porcentaje sobre lo rotulado	Declaración de potencia según la Farmacopea de los Estados Unidos
E	9.77 g	96.71 %	Triple sulfa vaginal crema contiene no menos de 90.0 % y no mas de 110.0 % de la cantidad rotulada de sulfatiazol ($C_9H_9N_3O_2S_2$), sulfacetamida ($C_8H_{10}N_2O_3S$), sulfabenzamida ($C_{13}H_{12}N_2O_3S$)(USP 25) ⁽¹⁹⁾
F	0.15 g	101.69 %	Sulfacetamida tabletas contienen no menos del 95 % y no mas del 105 % de la cantidad rotulada de $C_8H_{10}N_2O_3S$.(USP XV) ⁽¹⁰⁾
G	11.03 g	106.06 %	Triple sulfa vaginal crema contiene no menos de 90.0 % y no mas de 110.0 % de la cantidad rotulada de sulfatiazol ($C_9H_9N_3O_2S_2$), sulfacetamida ($C_8H_{10}N_2O_3S$), sulfabenzamida ($C_{13}H_{12}N_2O_3S$).(USP 25) ⁽¹⁹⁾

CUADRO Nº 8 Cuadro Comparativo de Resultados Obtenidos de la Aplicación del Método de Valoración por Diazoación en Productos Tópicos. Modalidad Baño de Hielo.

Nº de Muestra.	Promedio de gramos de Sulfas Totales en 100 g	Promedio de porcentaje sobre lo rotulado	Declaración de potencia según la Farmacopea de los Estados Unidos
A	10.51 g	107.25 %	Triple sulfa vaginal crema contiene no menos de 90.0 % y no mas de 110.0 % de la cantidad rotulada de sulfatiazol ($C_9H_9N_3O_2S_2$), sulfacetamida ($C_8H_{10}N_2O_3S$), sulfabenzamida ($C_{13}H_{12}N_2O_3S$) (USP 25) ⁽¹⁹⁾ .
B	10.86 g	107.54 %	
C	10.43 g	94.91 %	
D	0.10 g	103.05 %	Sulfisoxazol tabletas contienen no menos de 95 % y no mas del 105 % de la cantidad rotulada de $C_{11}H_{13}N_3O_3S$ (USP XV) ⁽¹⁰⁾ .
E	9.96 g	98.61 %	Triple sulfa vaginal crema contiene no menos de 90.0 % y no mas de 110.0 % de la cantidad rotulada de sulfatiazol ($C_9H_9N_3O_2S_2$), sulfacetamida ($C_8H_{10}N_2O_3S$), sulfabenzamida ($C_{13}H_{12}N_2O_3S$) (USP 25) ⁽¹⁹⁾ .
F	0.10 g	104.53 %	Sulfacetamida tabletas contienen no menos del 95 % y no mas del 105 % de la cantidad rotulada de $C_8H_{10}N_2O_3S$. (USP XV) ⁽¹⁰⁾ .

CUADRO Nº 8 (Continuación).

Nº de Muestra.	Promedio de gramos de Sulfas Totales en 100 g	Promedio de porcentaje sobre lo rotulado	Declaración de potencia según la Farmacopea de los Estados Unidos
G	10.58 g	101.68 %	Triple sulfa vaginal crema contiene no menos de 90.0 % y no mas de 110.0 % de la cantidad rotulada de sulfatiazol ($C_9H_9N_3O_2S_2$), sulfacetamida ($C_8H_{10}N_2O_3S$), sulfabenzamida ($C_{13}H_{12}N_2O_3S$) (USP 25) ⁽¹⁹⁾ ..

CUADRO Nº 9 Cuadro Comparativo de Resultados Obtenidos de la Aplicación del Método de Valoración por Diazoación en Materia Prima. Modalidad adición de Hielo al Medio de Valoración.

Materia Prima	Promedio de gramos de Sulfonamidas.	Promedio de Porcentaje sobre lo rotulado	Declaración de potencia según la Farmacopea de los Estados Unidos
Sulfadiazina.	98.49 g	98.52 %	Contiene no menos de 98 % y no más de 102 % de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ calculado sobre la base seca.
Sulfanilamida.	99.36 g	99.43 %	Contiene no menos del 99 % de $C_6H_8N_2O_2S$ calculado sobre la base seca.

CUADRO N° 10 Cuadro Comparativo de Resultados Obtenidos de la Aplicación del Método de Valoración por Diazoación en Materia Prima. Modalidad Baño de Hielo.

Materia Prima	Promedio de gramos de Sulfonamidas.	Promedio de porcentaje sobre lo rotulado	Declaración de potencia según la Farmacopea de los Estados Unidos
Sulfadiazina.	98.49 g	98.52 %	Contiene no menos de 98 % y no más de 102 % de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ calculado sobre la base seca.
Sulfanilamida.	99.36 g	99.43 %	Contiene no menos del 99 % de $C_6H_8N_2O_2S$ calculado sobre la base seca.

Los resultados así obtenidos de la aplicación del método de valoración por diazoación con sus modificaciones tanto en materia prima como en producto tópico, cumplen la declaración de potencia especificada por la Farmacopea de los Estados Unidos.

EJEMPLO DE CALCULOS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LA APLICACIÓN DEL METODO DE VALORACIÓN POR DIAZOACIÓN EN PRODUCTOS TÓPICOS Y MATERIA PRIMA.

PRODUCTOS TÓPICOS

MUESTRA A

COMPOSICION CADA 100 g CONTIENEN:

Sulfadiazina Sódica	3.40 g
Sulfacetamida	2.80 g
Sulfabenzamida	3.60 g
	9.80 g

Peso de sulfas totales.

PESOS MOLECULARES

272.26 g/mol Sulfadiazina Sódica

214.25 g/mol Sulfacetamida

276.31 g/mol Sulfabenzamida

CALCULO DE MILIEQUIVALENTES DE SULFONAMIDAS

Sulfadiazina Sodica

272.26 g — 1.0 M — 1000 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

27.226 g — 0.1 M — 1000 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

0.027 g — 0.1 M — 1.0 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

27.226 ml — 1.0 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

27.226 mg Sulfadiazina sódica \equiv 1.0 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

Sulfacetamida

214.250 g — 1.0 M — 1000 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

21.425 g — 0.1 M — 1000 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

0.021 g — 0.1 M — 1.0 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

21.425 mg — 0.1 M — 1.0 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

21.425 mg Sulfacetamida Ξ 1.0 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

Sulfabenzamida

276.310 g — 1.0 M — 1000 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

27.631 g — 1.0 M — 1000 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

0.028 g — 0.1 M — 1.0 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

27.631 mg — 0.1 M — 1.0 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

27.631 mg de sulfabenzamida Ξ 1.0 mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS

CALCULO PARA DETERMINAR LA CANTIDAD DE MUESTRA A PESAR

El peso de sulfas totales de acuerdo a la composición de la crema es = 9.80 g

9.80 g peso total de sulfas ————— 100 g de crema.

0.20 g peso de sulfas totales ————— X

X= 2.04 g Cantidad de crema a pesar

Sulfadiazina Sodica

9.80 g peso de sulfas totales ————— 3.40 g de sulfadiazina sodica

0.20 g sulfas totales ————— X

$$X = 0.0694 \text{ g} = 69.40 \text{ mg sulfadiazina sodica}$$

Sulfacetamida

9.80 g peso de sulfas totales ————— 2.80 g de sulfacetamida

0.20 g sulfas totales ————— X

$$X = 0.057 \text{ g} = 57.10 \text{ mg de sulfacetamida}$$

Sulfabenzamida

9.80 g peso de sulfas totales ————— 3.60 g

0.20 g sulfas totales ————— X

$$X = 0.074 \text{ g} = 73.51 \text{ mg sulfabenzamida}$$

**VOLÚMEN TEORICO A GASTAR DE NITRITO DE SODIO 0.1 M PARA CADA
SULFONAMIDA.**

Sulfadiazina sodica

27.226 mg sulfadiazina sodica ————— 1.0 mL Nitrito de Sodio 0.1 M VS

69.400 mg sulfadiazina sodica ————— X

$$X = 2.55 \text{ mL de Nitrito de Sodio 0.1 M VS}$$

Sulfacetamida

21.425 mg sulfacetamida ————— 1.0 mL Nitrito de Sodio 0.1 M VS

57.100 mg sulfacetamida ————— X

$$X = 2.67 \text{ mL de Nitrito de Sodio } 0.1 \text{ M VS}$$

Sulfabenzamida

27.631 mg sulfabenzamida ————— 1.0 mL Nitrito de Sodio 0.1 M VS

73.500 mg sulfabenzamida ————— X

$$X = 2.66 \text{ mL de Nitrito de Sodio } 0.1 \text{ M VS}$$

**VOLUMEN TEORICO A GASTAR DE NITRITO DE SODIO 0.1 M VS PARA
SULFAS TOTALES**

$$\Sigma = 2.55 \text{ mL} + 2.67 \text{ mL} + 2.66 \text{ mL} = 7.88 \text{ mL de Nitrito de Sodio } 0.1 \text{ M VS}$$

200 mg sulfas totales ————— 7.88 mL Nitrito de Sodio 0.1 M VS

X ————— 1.00 mL Nitrito de Sodio 0.1 M VS

$$X = 25.38 \text{ mg de sulfas totales}$$

25.38 mg de sulfas totales Ξ 1.0 mL Nitrito de Sodio 0.1 M VS

**CUANTIFICACION DE SULFONAMIDAS POR EL METODO TITULACION
POR DIAZOACION CON BAÑO DE HIELO.**

MUESTRA A

Valoración N° 1 Volumen de Nitrito de Sodio 0.1 M VS = 8.10 mL

Valoración N° 2 Volumen de Nitrito de Sodio 0.1 M VS = 8.00 mL

FC de Nitrito de Sodio 0.1 M VS = 1.0493

Volumen corregido = Volumen gastado de NaNO_2 0.1 M VS X Factor de
Corrección de NaNO_2 0.1 M VS

Valoración N° 1 Muestra A

Volumen corregido = 8.10 mL NaNO_2 0.1 M VS X 1.0493 = 8.5 mL de NaNO_2
0.1 M VS

1.0 mL NaNO_2 0.1 M VS ————— 25.38 mg de sulfas totales

8.5 mL NaNO_2 0.1 M VS ————— X

X = 215.73 mg de sulfas totales en peso de muestra

2.04 g de crema ————— 215.73 mg de sulfas totales.

100.0 g de crema ————— X

X = 10575.00 mg = 10.58 g de sulfas totales

Porcentaje Sobre lo Rotulado

9.80 g de sulfas totales ————— 100%

10.58 g de sulfas totales ————— X

$$X = 107.96 \% \text{ sobre lo rotulado}$$

Valoración N° 2 Muestra A

Volumen corregido = 8.00 mL NaNO₂ 0.1 M VS X 1.0493 = 8.39 mL de NaNO₂

0.1 M VS

1.0 mL NaNO₂ 0.1 M VS ————— 25.38 mg de sulfas totales

8.39 mL NaNO₂ 0.1 M VS ————— X

$$X = 212.94 \text{ mg de sulfas totales en peso de muestra}$$

2.04 g de crema ————— 212.94 mg de sulfas totales.

100.0 g de crema ————— X

$$X = 10438.24 \text{ mg} = 10.44 \text{ g de sulfas totales}$$

Porcentaje Sobre lo Rotulado

9.80 g de sulfas totales ————— 100%

10.44 g de sulfas totales ————— X

$$X = 106.53 \% \text{ sobre lo rotulado}$$

Promedio de Porcentaje Sobre lo Rotulado

$$\bar{X} = \frac{107.96\% + 106.53\%}{2} = 107.24\% \text{ sobre lo rotulado}$$

CUANTIFICACION DE SULFONAMIDAS POR EL METODO DE TITULACION POR DIAZOACION CON ADICION DE HIELO AL MEDIO DE VALORACION.

MUESTRA A

Valoración N° 1 Volumen gastado de NaNO₂ 0.1 M VS = 8.00 mL

Valoración N° 2 Volumen gastado de NaNO₂ 0.1 M VS = 7.80 mL

FC de NaNO₂ 0.1 M VS = 1.0493

Valoración N° 1 Muestra A

Volumen corregido = 8.00 mL NaNO₂ 0.1 M VS X 1.0493 = 8.39 mL de NaNO₂

0.1 M VS

1.0 mL NaNO₂ 0.1 M VS ————— 25.38 mg de sulfas totales

8.39 mL NaNO₂ 0.1 M VS ————— X

X = 212.94 mg de sulfas totales en peso de muestra

2.04 g de crema ————— 212.94 mg de sulfas totales.

100.0 g de crema ————— X

$$X = 10438.24 \text{ mg} = 10.44 \text{ g de sulfas totales}$$

Porcentaje Sobre lo Rotulado

9.80 g de sulfas totales ————— 100%

10.44 g de sulfas totales ————— X

$$X = 106.53 \% \text{ sobre lo rotulado}$$

Valoración N° 2 Muestra A

Volumen corregido = 7.8 mL NaNO_2 0.1 M VS $\times 1.0493 = 8.18$ mL NaNO_2

0.1 M VS

1.0 mL NaNO_2 0.1 M VS ————— 25.38 mg de sulfas totales

8.18 mL NaNO_2 0.1 M VS ————— X

$$X = 207.61 \text{ mg sulfas totales en peso muestra}$$

2.04 g de crema ————— 207.61 mg de sulfas totales.

100.00 g de crema ————— X

$$X = 10176.96 \text{ mg} = 10.18 \text{ g de sulfas totales}$$

Porcentaje sobre lo rotulado

9.80 g de sulfas totales ————— 100%

10.18 g de sulfas totales ————— X

X = 103.88 % sobre lo rotulado

Promedio de Porcentaje Sobre lo Rotulado

$$\bar{X} = \frac{106.53\% + 103.88\%}{2} = 105.20\% \text{ sobre lo rotulado}$$

Los cálculos para cuantificar sulfonamidas en las otras muestras analizadas son iguales a los anteriores.

CUANTIFICACION DE SULFONAMIDAS POR EL METODO DE TITULACION POR DIAZOACION EN SULFADIAZINA MATERIA PRIMA CON BAÑO DE HIELO.

MATERIAS PRIMAS

Valoración N° 1 Volumen gastado = 7.5 mL de NaNO₂ 0.1 M VS

Valoración N° 2 Volumen gastado = 7.5 mL de NaNO₂ 0.1 M VS

Valoración N° 1 Sulfadiazina

Volumen corregido = 7.5mL X 1.0493 = 7.87 mL de NaNO₂ 0.1 M VS

1.0 mL NaNO₂ 0.1 M VS ————— 25.03 mg sulfadiazina

7.87 mL NaNO₂ 0.1 M VS ————— X

X = 196.986 mg sulfadiazina en peso muestra

196.9861 mg de sulfadiazina ————— 0.200 g de muestra

X ————— 100.0 g de muestra

X = 98493.05 mg = 98.493 g sulfadiazina en 100 g de muestra

Para Sulfadiazina materia prima los cálculos de porcentajes de potencia se expresa en términos de base anhidra, para ello a continuación se encuentran los cálculos respectivos de perdida por secado.

CALCULOS DE PÉRDIDA POR SECADO DE SULFADIAZINA MATERIA PRIMA.

Tara (cápsula porcelana 105°C x 30') = 47.5227 g

Tara + sulfadiazina (antes secar) = 48.5237 g

$$\begin{aligned} \text{Peso de sulfadiazina (antes de secar)} &= 48.5237 \text{ g} - 47.5227 \text{ g} \\ &= 1.0010 \text{ g sulfadiazina} \end{aligned}$$

$$\text{Tara + sulfadiazina (105 °C x 2 horas)} = 48.5234 \text{ g}$$

$$\begin{aligned} \text{Peso sulfadiazina (después de secar)} &= 48.5234 - 47.5227 \\ &= 1.0007 \text{ g sulfadiazina} \end{aligned}$$

$$\text{Perdida por secado} = (1.0010 \text{ g} - 1.0007 \text{ g})$$

$$\text{Perdida por secado} = 0.0003 \text{ g}$$

$$0.0003 \text{ g perdida} \text{ ————— } 1.0010 \text{ g peso de muestra.}$$

$$X \text{ ————— } 100.0000 \text{ g de muestra}$$

$$X = \text{Perdida por secado en } 100.0 \text{ g de Muestra}$$

$$0.030 \text{ g} \equiv 0.03\%$$

(Ver Anexo 5)

$$\text{Base Seca (BS)} = 100.0 \text{ g} - 0.03 \text{ g} = 99.97 \text{ g} \equiv 99.97 \%$$

$$\text{BSX} = 100(\text{BH})$$

De donde:

$$\text{BS} = 99.97\%$$

$$\text{BH} = 98.4931 \text{ g}$$

$$X = \frac{100(\text{BH})}{\text{BS}}$$

$$X = \frac{100 (98.4931 \text{ g sulfadiazina})}{99.97 \text{ g}}$$

Valoración N° 2 Sulfadiazina

Son los mismos cálculos, ya que el volumen gastado y el peso de muestra de sulfadiazina es igual al de la valoración N° 1.

Resultados de Porcentaje Promedio de Sulfadiazina en Base Seca:

$$\bar{X} = 98.52 \%$$

CUANTIFICACION DE SULFONAMIDAS POR EL METODO DE TITULACION POR DIAZOACION EN SULFADIAZINA MATERIA PRIMA CON ADICION DE HIELO AL MEDIO DE VALORACION.

Son los mismos cálculos ya que el volumen gastado y el peso de muestra es el mismo que en la modalidad utilizando el baño de hielo.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS OFICIALES DE pH Y MINIMO LLENADO.

CUADRO N° 11 Resultados de Medición de pH.

Numero de Muestra.	pH con papel	pHmetro
A	± 6.0	6.54
B	± 5.0	4.42
C	± 4.0	3.77
D	± 6.0	5.25
E	± 4.0	3.83
F	± 5.0	5.18
G	± 6.0	6.16
Sulfadiazina (materia prima)	± 6.0	7.00
Sulfanilamida (materia prima)	± 6.0	7.20

Para llevar a cabo la determinación de pH en productos tópicos se realizó una dilución de 1.0 g de crema en 10.0 mL de agua libre de CO₂.

El cuadro anterior demuestra la variabilidad de pH de cada una de las muestras analizadas, de acuerdo a la cantidad de sulfonamidas presentes en cada una de las muestras.

CUADRO N°.12 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE MÍNIMO LLENADO APLICADO A LOS PRODUCTOS TÓPICOS.

MUESTRA	CANTIDAD. ROTULADA	ESPECIFICACION	RESULTADOS		
			N° TUBO	CONT. NETO	\bar{X}
A	70.0 g	El promedio de los 10 tubos no es menor de lo rotulado (100% = 70.0 g) y ningún contenido individual es menor del 95 % de lo rotulado (66.5 g)	1	70.41 g	70.40 g
			2	70.97 g	
			3	70.07 g	
			4	70.07 g	
			5	70.50 g	
B	70.0 g	El promedio de los 10 tubos no es menor de lo rotulado (100% = 70.0 g) y ningún contenido individual es menor del 95 % de lo rotulado (66.5 g)	1	71.41 g	70.55 g
			2	70.26 g	
			3	70.54 g	
			4	70.56 g	
			5	70.10 g	
C	70.0 g	El promedio de los 10 tubos no es menor de lo rotulado (100% = 70.0 g) y ningún contenido individual es menor del 95 % de lo rotulado (66.5 g)	1	71.51 g	71.43 g
			2	71.59 g	
			3	71.60 g	
			4	70.86 g	
			5	71.58 g	
D	50.0 g	El promedio de los 10 tubos no es menor de lo rotulado (100% = 50.0 g) y ningún contenido individual es menor del 90% de lo rotulado (45 g)	1	49.83 g	50.18 g
			2	50.33 g	
			3	50.60 g	
			4	50.33 g	
			5	49.82 g	

CUADRO N°.12 CONTINUACION.

MUESTRA	CANTIDAD ROTULADA	ESPECIFICACION	RESULTADOS		
			N° TUBO	CONT. NETO	- X
E	70.0 g	El promedio de los 10 tubos no es menor de lo rotulado (100% = 70.0 g) y ningún contenido individual es menor del 95 % de lo rotulado (66.5 g)	1	70.15 g	70.30 g
			2	70.20 g	
			3	70.54 g	
			4	70.46 g	
			5	70.15 g	
F	70.0 g	El promedio de los 10 tubos no es menor de lo rotulado (100% = 70.0 g) y ningún contenido individual es menor del 95 % de lo rotulado (66.5 g)	1	70.29 g	70.62 g
			2	70.89 g	
			3	70.50 g	
			4	70.74 g	
			5	70.69 g	
G	70.0 g	El promedio de los 10 tubos no es menor de lo rotulado (100% = 70.0 g) y ningún contenido individual es menor del 95 % de lo rotulado (66.5 g)	1	70.62 g	70.55 g
			2	70.67 g	
			3	70.47 g	
			4	70.18 g	
			5	70.83 g	

CUADRO N° 13 Resultados de la Prueba de Mínimo Llenado Aplicado a la Muestra A .

Numero de tubo	Peso de los Tubos Llenos (g)	Peso de los tubos Vacíos (g)	Contenido Neto.
1	78.95	8.54	70.41
2	79.88	8.91	70.97
3	80.07	10.00	70.07
4	80.18	10.11	70.07
5	79.76	9.26	70.50

$$\bar{x} = \frac{\sum \text{Contenido neto}}{5} = \frac{352.02}{5} = 70.40 \text{ g}$$

El promedio del contenido individual no es menor de 70.40 g

Calculo realizado para la obtención del contenido neto individual:

Peso de los tubos llenos – Peso de los tubos vacíos = Contenido neto

$$78.95 \text{ g} - 8.54 \text{ g} = 70.41 \text{ g}$$

Ejemplo de cálculos realizados para obtener el porcentaje permitido según la Farmacopea de los Estados Unidos, para la prueba de mínimo llenado.

Contenido rotulado Porcentaje

70.0 g ————— 100.0 %

X ————— 95.0%

$$X = 66.5 \text{ g}$$

El contenido neto de cada uno de los tubos no es menor de 66.5 g de lo rotulado.

La prueba oficial de mínimo llenado se debe llevar a cabo con diez (10) tubos según la Farmacopea de los Estados Unidos.

RESULTADOS DE LA PRUEBAS NO OFICIAL DE DETERMINACION DEL TIPO DE EMULSION.

A través de la prueba de tinción para fase continua y por la prueba de solubilidad se determinó que los productos tópicos analizados pertenecen al tipo de emulsión de aceite-agua

5. Resultados de redactar las técnicas propuestas para la aplicación del método de titulación por diazociación.

Los resultados de la redacción de técnicas propuestas para la aplicación del método de titulación por diazoación se encuentran planteadas en el diseño metodológico.

VI. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. El método de valoración por diazoación es un procedimiento oficial aplicable a casi todas las sulfonamidas, emplea reactivos estables, de fácil estandarización y están disponibles en el Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de el Salvador. Siendo un método valiosa frente a otros métodos de análisis de cuantificación de sulfonamidas.
2. Los resultados obtenidos de la aplicación del método de valoración por nitritos (Diazoación), son conformes a la bibliografía utilizada, tanto en los productos tópicos como en materia prima; a través de las modalidades del ensayadas del método como son: adición de hielo al medio de valoración en la cual la punta de la bureta no se sumerge en el medio de valoración y la probabilidad de contaminación se reduce y la otra es el uso de baño de hielo en el cual la punta de la bureta se sumerge en el medio de valoración, dichas modalidades a parecen en las diferentes ediciones de la Farmacopea de los Estados Unidos según como el método ha evolucionado.
3. Para llevar a cabo el análisis de valoración por Diazoación con las diferentes modalidades ensayadas se requiere el uso de un indicador externo de pasta de yoduro de almidón TS y mantener la temperatura a 15 °C.

4. Una prueba no oficial es un recurso adicional o alternativo a las pruebas oficiales en el control de calidad de los productos farmacéuticos por lo que al realizar las pruebas de tipo de emulsión por coloración de la fase continua y por medio de solubilidad, se determinó que el tipo de emulsión de los productos farmacéuticos tópicos analizados es de aceite en agua. Por lo que la valoración por diazoación de estos productos, se llevo a cabo sin dificultad.
5. Las diferentes Farmacopeas de los Estados Unidos especifican llevar a cabo la determinación de Mínimo Llenado con diez (10) tubos. Los resultados obtenidos de la prueba oficial de Minino Llenado se encuentran dentro de los límites especificados, aunque en la practica se realizo la prueba con cinco(5) tubos debido al alto costo económico de estos productos.
- 6-Se realizó la prueba oficial de pH la cual es una determinación necesaria que se le realiza a la cremas en general.
- 7-Tomando en cuenta el costo de los reactivos y la limitación económica que tiene la Universidad de El Salvador, para poder adquirirlos, es necesario en muchos casos, modificar adecuando los procedimientos de análisis a las condiciones con las que se cuenta y/o reduciendo las cantidades de reactivos a analizar. Por esta razón el ensayo de Valoración por Diazoación se llevó a

cabo con un peso equivalente a 200 mg de sulfonamida, obteniéndose los resultados esperados.

8-Debido a la falta de una monografía que contenga los principios activos de cada una de las muestras analizadas, se utilizó el procedimiento de monografías que contienen varias sulfas.

9-El método titrimétrico de diazoción es un método de cuantificación selectivo, sencillo y eficaz, ya que las sulfas se pueden cuantificar aún en presencia de otros principios activos como el Clotrimazol y Metronidazol y con dicho método de análisis se obtuvieron los resultados esperados, sin que los principios activos mencionados influyan o interfieran.

VII. RECOMENDACIONES

7. RECOMENDACIONES.

- 1-Emplear el método de valoración por diazoación para la cuantificación de sulfas totales en productos tópicos por ser el método más factible, selectivo y el que más se adapta a las condiciones del Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- 2-Realizar la técnica de valoración antes mencionada con la modalidad de adición de hielo al medio de valoración.
- 3-El punto final con el indicador externo de pasta de yoduro de almidón TS puede parecer confuso y difícil de determinar cuando se a llegado a éste, por lo que cuando se lleve a cabo la aplicación del método de valoración por diazoación con este indicador, se debe observar cuidadosamente el punto final para obtener buenos resultados y mantener la temperatura especificada para evitar la oxidación de la solución titulante.
- 4-Disolver completamente la muestra del producto tópico a analizar en el ácido que indique el método y posteriormente incorporar el agua como la indica la técnica propuesta.

- 5-Seguir la especificación de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, en la cual indica que debe realizarse con diez (10) tubos.
- 6-Para la determinación de pH se recomienda el uso estricto de agua libre de dióxido de carbono para diluir las muestras (1 en 10) como requisito indispensable para obtener buenos resultados.
- 7-Que para el ensayo de valoración por nitritos especificado en todas las diferentes ediciones de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USPXII hasta la USP 27), éste se lleve a cabo con un peso equivalente a 500 mg de sulfonamida, que es la cantidad original que manda la monografía.
- 8- Utilizar una monografía de otros productos que contengan varias sulfonamidas, ya que las sulfonamidas en asociación ejercen un efecto sinérgico, ante la falta de una monografía del producto que contenga todos principios activos en análisis.
- 9-Ensayar otros métodos de cuantificación que se encuentren más actualizados para comparar los resultados obtenidos del método de valoración por nitritos (diazoación) con dichos métodos.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. Aguilar Ojeda, A.M, 1976, Determinación de un Método de Valoración para una Mezcla de Sulfas en la Dosificación Farmacéutica de Cremas, Trabajo de Graduación. Licenciatura en Química y Farmacia, San Salvador. Universidad de El Salvador.
2. Colombo Bruno M., 1976 Control of Physical properties in Farmaceutical Forms, First Edition Milan Italia. Editorial Medico-Farmaceutical 283 P
3. Connors, K.A, 1980, Curso de Análisis Farmacéutico, segunda edición, España, Editorial reverté S.A. 246, 570, 571,574, 579 p.
4. Goodman-Gilman, 1996, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Novena edición. México, Editorial MG Graw Hill interamericana 1124 P.
5. Higuchi T. and Others. 1961 Pharmaceutical Analisis, New York, Interscience Publisher. 146,147, 148, 153, 154, 156, 158, 162,170.171, 172,P.
6. Huertas Sarez. F. Determinación de Antibióticos en Alimentos. www.uib.es/facultat/ciencias/prof/Joan.March/1www/QUIMCLI/temes. Consultada 12 de Julio de 2005.

7. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. The Pharmacopeia of the United States of America, Twelfth Edition, USP XII, Washington, D.C, United States. 1930
8. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. The Pharmacopeia of the United States of America, Thirteenth Edition, USP XIII. Washington, D.C, United States. 1945
9. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. The Pharmacopeia of the United States of America, Fourteenth Edition, USP XIV. Washington, D.C, United States. 1950
10. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. The Pharmacopeia of the United States of America, Fifteenth Edition, USP XV. Washington, D.C, United States. 1955.
11. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. The Pharmacopeia of the United States of America, Sixteenth Edition, USP XVI Washington, D.C, United States. 1960.
12. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. The Pharmacopeia of the United States of America, Eighteenth Edition, USP XVIII . Washington, D.C, United States. 1970.

13. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. The Pharmacopeia of the United States of America, Nineteenth Edition, USP XIX . Washington, D.C, United States. 1975.
14. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. The Pharmacopeia of the United States of America, Twentieth Edition, USP XX . Washington, D.C, United States. 1980.
15. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. The Pharmacopeia of the United States of America, Twenty first Edition, USP XXI, Twinbrook 12601 Park Way, Rock Ville, MD 20852 United States. 1985.
16. The United States Pharmacopeial convention, Inc. The Pharmacopeia of the United States of America, Twenty second Edition, USP XXII, Twinbrook 12601 Park Way, Rock Ville, MD 20852 , United States. 1990.
17. The United States Pharmacopeial convention, Inc. The Pharmacopeia of the United States of America, Twenty-third Edition, USP 23, Twinbrook 12601 Park Way, Rock Ville, MD 20852, United States. 1995.
18. The United States Pharmacopeial convention, Inc. The Pharmacopeia of the United States of America, Twenty-fourth Edition, USP 24 Twinbrook 12601 Park Way, Rock Ville, MD 20852 , United States. 2000.

19. The United States Pharmacopeial convention, Inc. The Pharmacopeia of the United States of America, Twenty-fourth Edition, USP 25 Twinbrook 12601 Park Way, Rockville, MD 20852, United States. 2002

20. The United States Pharmacopeial convention, Inc. The Pharmacopeia of the United States of America, Twenty-fourth Edition, USP 27 Twinbrook 12601 Park Way, Rockville, MD 20852, United States. 2004

ANEXOS

ANEXO 1

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS EXISTENTES EN ZONA
METROPOLITANA DE SAN SALVADOR**

1. MORAZAN
2. INDUSTRIAS QUIMICAS DE CENTRO AMERICA, S.A DE C.V
3. ARSAL(*)
4. LAFAR
5. C.V
6. COSMOS
7. RADON
8. BAYER
9. LANKINSACA
10. PHARMEDIC
11. ANCALMO
12. COFASA
13. COMBISA
14. VIJOSA
15. QUIFAR
16. LAINEZ
17. PHARMASIL
18. FALMAR
19. BIOGALENIC S.A DE C.V

20. REAL
21. CAROSA
22. QUIMICA INDUSTRIAL CENTROAMERICANA S.A DE C.V
23. TERAMED
24. MEDIKEN
25. GAMMA
26. LOPEZ
27. WOHLER
28. SUIZPHARM
29. SUIZOS(*)
30. GENERIX(*)
31. FARDEL
32. S&M
33. IFASAL
34. BILLCA
35. VIDES
36. TECNOFARMA S.A DE C.V
37. SOPERQUIMIA S.A DE C.V(*)
38. INFARMA
39. TECNOQUIMICA
40. DB S.A DE C.V(*)
41. PHARMA

42. PAZEPHARM
43. DINAMICA
44. PROPHARM
45. MARCELI
46. LAFCO
47. CAPITOL
48. QUIMICAS ALIADAS
49. QUIMICAS LEGRAN
50. HUBE
51. MEDILAB
52. MARCOPHARMA S.A DE C.V
53. PAILL
54. MEDITECH LAB DE C.A(*)
55. INTERMEDICAL FARMACORP
56. RODIM S.A DE C.V (*)
57. GAMEZ
58. D&D
59. ENMILEN S.A DE C.V
60. LAMYL

(*) Laboratorios que producen productos tópicos que contienen sulfonamidas.

ANEXO 2

LISTADO DE MATERIAL Y EQUIPO PARA REALIZAR EL ENSAYO DE VALORACION POR DIAZOACION Y ESTANDARIZACION DE NITRITO DE SODIO.

MATERIAL

- Agitadores de vidrio
- Balón volumétrico de 1000.0 mL
- Beakers de 250 mL
- Beakers de 30 mL
- Beakers de 50 mL
- Bureta de 50 mL
- Probeta de 25 mL
- Probeta de 50 mL
- Baño de hielo

EQUIPO

- Agitador magnético
- Balanza analítica
- Balanza semianalítica
- Desecador
- Estufa
- Hot Plate
- Potenciómetro

MATERIAL Y EQUIPO PARA LA DETERMINACION DE pH.

- Baño de hielo
- Beakers de 30 mL
- pHmetro
- Pizetas
- Termómetro

MATERIAL Y EQUIPO PARA LA DETERMINACION DE MINIMO LLENADO

- Balanza semianalítica
- Espátulas
- Estufa
- Papel toalla

MATERIAL Y EQUIPO PARA LA DETERMINACION DE PERDIDA POR SECADO.

- Balanza analítica
- Cápsula de porcelana
- Desecador
- Espátula

- Estufa
- Pinza para crisol
- Termómetro

MATERIAL Y EQUIPO PARA LA DETERMINACION DEL TIPO DE EMULSION.

Prueba de solubilidad:

- Probeta de 10 mL
- Tubos de Ensayos
- Beaker de 25 mL
- Agitadores de Vidrio

Prueba de tinción de la fase continua:

- Vidrio de reloj
- Probeta de 10 mL
- Gotero
- Agitador de vidrio.

**LISTADO DE REACTIVOS PARA EL ENSAYO DE VALORACION
PORDIAZOACION Y ESTANDARIZACION DEL NITRITO DE SODIO.**

- Ácido clorhídrico 37% p/p
- Agua destilada
- Almidón
- Nitrito de sodio sólido
- Sulfanilamida estándar de trabajo pureza 100%
- Yoduro de potasio sólido

LISTADO DE REACTIVOS PARA LA DETERMINACION DE pH

- Solución buffer pH 6.86
- Solución buffer pH 4.00

**LISTADO DE REACTIVOS PARA LA DETERMINACION DE MINIMO
LLENADO.**

- Metanol ACS.

LISTADO DE REACTIVOS PARA LA DETERMINACION DE PERDIDA POR SECADO.

- Silica gel

LISTADO DE REACTIVOS PARA LA DETERMINACION DEL TIPO DE EMULSION.

Prueba de solubilidad:

- Agua destilada.
- Aceite mineral.

Prueba de tinción de la fase continua:

- Colorante hidrosoluble: Azul de metileno T S.
- Colorante liposoluble : Verde N° 1

ANEXO 3

PREPARACION DE REACTIVOS UTILIZADOS EN LA CUANTIFICACION DE SULFONAMIDAS A TRAVES DEL METODO DE VALORACION.

PREPARACION DE PASTA DE YODURO DE ALMIDON T.S (USP XVI)

TRADUCCION.

Calentar a ebullición 100 mL de agua en un beaker de 250 mL, añada una solución de 0.75 g yoduro de potasio en 5 mL de agua y luego 2 g de cloruro de zinc disuelto en 10ml de agua, Adicionar, una suspensión de 5 g de almidón soluble en 30 ml de agua fría. Dejar hervir la mezcla por 2 minutos y luego enfriar. Guardar en un contenedor bien cerrado y en un lugar fresco ⁽⁶⁾

TECNICA

1. Poner a ebullición 100 mL de agua en un beaker de 250 mL usando un Hot Plate.
2. Preparar las soluciones de 0.75 g de Ioduro de potasio en 5 mL de agua y 2 g de cloruro de zinc en 10 mL.de agua.
3. Agregar las soluciones preparadas en el numeral anterior al agua en ebullición y dejar que la mezcla formada ebulle por un momento.
4. Preparar la suspensión de 5 g de almidón soluble en 30 mL de agua fría.
5. Añadir la suspensión de almidón a la mezcla del numeral 3 y dejar que continúe ebullición por 2 minutos.

6. Enfriar la pasta de Yoduro-Almidón y luego guardarla en un contenedor bien cerrado y en lugar fresco.

PREPARACION DE NITRITO DE SODIO 0.1M VS (USPXVI)

TRADUCCION.

Disolver 7.5 g de nitrito de sodio en agua para hacer 1000.0 mL y estandaricé la solución como sigue:

Pesar cuidadosamente cerca de 500 mg de USP Sulfanilamida RS. Previamente secado a 105° por 3 horas, transferir cuidadosamente a un Beaker. Añada 50 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico, agitar hasta disolver y enfriar a 15°C, y añadir cerca de 25 g de hielo triturado, y luego titular lentamente con nitrito de sodio, Agitar vigorosamente hasta que se produce un color azul inmediatamente cuando una varilla de vidrio es sumergida en la solución titulante y se raya la superficie de una pasta de yoduro de almidón T.S.

Cuando la titulación sea completa, el punto final es reproducible después de que la mezcla reposa por un minuto.

Calcular la molaridad. Cada 17.22 mg de sulfanilamida es equivalente a 1mL de nitrito de sodio 0.1M.⁽⁶⁾

TECNICA

1. Pesar en un beaker 7.5 g de NaNO_2 en Balanza Analítica.
2. Disolver en parte del agua los 7.5 g de NaNO_2 y transferir a un balón volumétrico de 1000.0 ml aforar y homogenizar.
3. Pesar en balanza analítica cuidadosamente 500 mg de sulfanilamida previamente secada a 105°C por 3 horas y trasfiera adecuadamente a un beaker de 250 mL y añada 50 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico, agitando hasta disolver.
4. Enfriar a 15°C , añadiendo cerca de 25 g de hielo triturado a la mezcla del numeral anterior.
5. Titular lentamente con nitrito de sodio 0.1M.
6. Continuar la agitación hasta que se produzca inmediatamente un color azul cuando un agitador de vidrio es sumergido en la solución que se titula y se sumerge en una pasta de yoduro de almidón T.S.
7. Calcular la molaridad de la solución titulante.

CALCULOS:

$$\text{Molaridad del } \text{NaNO}_2 = \frac{\text{Peso estándar primario}}{V \times \text{meq. estándar primario.}}$$

V = Volumen gastado de NaNO_2

meq = miliequivalentes del estándar primario.

$$FC = \frac{M \text{ real}}{M \text{ teórica}}$$

FC = factor de corrección de la solución titulante

M real = molaridad real

M teórica = molaridad teórica

PREPARACION DE REACTIVOS PARA LA DETERMINACION DEL TIPO DE EMULSION.

COLORANTE HIDROSOLUBLE:

Azul de metileno TS

Preparación: disolver 125 mg de azul de metileno en 100 mL de alcohol y diluir con alcohol a 250 mL₍₁₉₎

COLORANTE LIPOSOLUBLE

Verde N° 1

Preparación: disolver 0.05 g de verde N° 1 en 100 mL de aceite mineral previamente calentado por encima de la temperatura ambiente. (manual de tecnología farmacéutica)

ANEXO 4

ENSAYO DE SULFONAMIDAS (USP XVI)

TRADUCCION.

Pesar cuidadosamente cerca de 500 mg de sulfonamida y transferirla cuidadosamente a un beaker. Añada 20 mL de ácido clorhídrico y 50 mL de agua, agitar hasta disolver, enfriar a 15°C y añada cerca de 25 g de hielo triturado y titular lentamente con nitrito de sodio 0.1 M, agitando vigorosamente utilizar como indicador externo la pasta de yoduro de almidón T.S para determinar el punto final el cual se evidencia con un color azul cuando se raya la superficie de una pasta de Yoduro de almidón T.S

Cuando la titulación está completa el punto final es reproducible después que la mezcla se ha mantenido en reposo por 1 minuto.

El peso, en miligramos, de la sulfonamida por cada mL de nitrito de sodio 0.1M es equivalente como indica en la monografía individual.⁽¹¹⁾

Técnica del ensayo de sulfonamidas. (Ver diseño metodológico)

ANEXO 5

PÉRDIDA POR SECADO <731> (USP 25)

TRADUCCION.

El procedimiento determina la cantidad de materia volátil de cualquier clase que son manejadas bajo condiciones específicas para sustancias que contienen agua como constituyente volátil el procedimiento dado en este capítulo. Determinación de agua <921> es apropiada y especificada en la monografía individual.

Mezcle y pese cuidadosamente la sustancia ha ser probada excepto cuando las indicaciones sean dadas individualmente en la monografías, la determinación se lleva a cabo con un gramo o los gramos. si la especie es en forma de cristales largos, reduzca el tamaño de las partículas a mas o menos dos mm de la partícula quebrándola rápidamente.

Tarar una cápsula de porcelana en seco y debe estar por treinta minutos en las condiciones de trabajo en la que se hará la determinación. Ponga el espécimen de prueba en la cápsula de porcelana y pese cuidadosamente y agite haciendo movimientos hacia los lados y esto distribuirá el espécimen en prueba uniformemente. Todos las partículas a la profundidad de mas o menos cinco mm generalmente y no mas de diez mm en caso de mayor concentración del espécimen de prueba.

Introducir crisol a la estufa y seque el espécimen de prueba a la temperatura y el tiempo especificado en la monografía.

NOTA: la temperatura especificada en la monografía debe estar considerada dentro del rango de más o menos (dos grados) de la grafica dada.

En la perdida por secado se debe de considerar desde que se habré la estufa de secado y se le permite a la sustancia llegar a la temperatura menor a la especificada para la determinación de perdida por secado, mantenga la cápsula de porcelana con su contenido por una o dos horas a la temperatura de fusión y luego seque a la temperatura especificada.

Cuando la especie de prueba sea cápsula use una porción de la mezcla no más de cuatro tabletas en forma de polvo fino.

Cuando la monografía individual dirige que la perdida por secado se determinado por el análisis termogravimetrico deberá ser usado un electro balance sensitivo.

Cuando el secado es un desecante al vacío en una monografía individual deberá usar un desecador al vacío o una pistola de secado al vacío o cualquier otro aparato apropiado de secado al vacío.

Cuando el secado en un desecador especifica cuidados particulares deben ser practicados para asegurar que e desecante sea efectivo completamente remplazándolo frecuentemente.⁽¹⁸⁾

Técnica general de perdida por secado (Ver diseño metodológico)

PÉRDIDA POR SECADO DE SULFADIAZINA.

TECNICA.

1. Tarar una cápsula de porcelana, colocándola en la estufa a 105 °C por treinta minutos.
2. Enfriar a Temperatura ambiente la cápsula de porcelana tarada en un desecador el cual contiene sílica gel activada. Luego pesar la cápsula en balanza analítica.
3. Pesar un gramo de sulfadiazina en la cápsula de porcelana tarada e introducir a la estufa a 105°C por dos horas
4. Enfriar a temperatura ambiente la cápsula con muestra dentro de un desecador
5. Pesar la cápsula de porcelana conteniendo la sulfadiazina secada en el numeral tres en balanza analítica.
6. Realizar cálculos de perdida por secado.

PÉRDIDA POR SECADO DE SULFANILAMIDA.

TECNICA.

1. Tarar una cápsula de porcelana, colocándola en la estufa a 100 °C por media hora.
2. Enfriar a temperatura ambiente la cápsula de porcelana tarada. dentro de un desecador la cual tiene silica gel activada.

3. Pesar un gramo de sulfanilamida en la cápsula de porcelana tarada e introducir a la estufa a 100 °C por cuatro horas.
4. enfriar a temperatura ambiente cápsula con muestra dentro de un desecador
5. Pesar la cápsula de porcelana conteniendo la sulfanilamida secada en el numeral tres en balanza analítica.
6. Realizar cálculos de perdida por secado.

ANEXO 6

pH <791> (USP 25)

TRADUCCION

Para propósitos farmacéuticos, pH se define como el valor dado por un instrumento potenciométrico adecuadamente estandarizado (pHmetro) con capacidad de reproducir valores de pH de 0.02 unidades de pH usando un electrodo indicador sensible la actividad al cambio de potencial a través de un par de electrodos, y para propósitos de estandarización de pH, aplicando un potencial ajustables al circuito por manipulación del control de “estandarización”, “cero”, “asimetría” o “ control de calibración “ , y debe ser capaz de controlar el cambio en milivoltios por cambio de unidad de pH leyendo a través de un control de “temperatura” y/o “slope”. Las mediciones están hechas a 25+-2°, a menos que se indique de otra manera en la monografía individual o en este punto.

La escala de pH se define por la ecuación:

$$\text{pH} = \text{pH}_s + (E - E_s) / K$$

En la cual E y E_s son los potenciales medidos de la solución bajo prueba contenida en la celda galvanica, representada por pH, y la apropiada solución buffer para estandarización representada respectivamente por pH_s. El valor de K es el cambio en el potencial por unidad del cambio en pH y es teóricamente [0.05916+0.000198(t -25°)] voltios a una temperatura t.

Esta escala operacional de pH esta establecida por valores aproximados asignados de pH de las soluciones buffer para estandarización de las correspondientes soluciones molares del Instituto Nacional de Tecnología y Estándares.

Se debe enfatizar que las definiciones de pH la escala de pH y los valores asignados a las soluciones buffer para estandarización son para los propósitos de establecer un sistema practico operacional para poder ser comparados entre laboratorios. Los valores de pH medidos de esta manera no corresponde exactamente a los obtenidos por la definición, $\text{pH} = -\log a_{\text{H}^+}$ mientras mas similar sea la solución medida en composición al buffer usado para la estandarización, los valores operacionales de pH estarán razonablemente mas cercanos a los valores teóricos de pH. Aunque no se declare que estén hechos con respecto a la adecuación del sistema de medición de la actividad o concentración de ión hidrógeno; los valores obtenidos estad estrechamente relacionados a la actividad del ión hidrogeno en las soluciones acuosas.

Cuando un pHmetro se estandariza por el uso de un buffer acuoso y después usado para medir el pH de soluciones no acuosas o suspensiones, la constante de ionización del ácido o base, la constante dieléctrica del medio, el potencial de unión –liquido (los cuales pueden tener un aumento de error de aproximadamente 1 unidad de pH), y la respuesta del ión hidrogeno del electrodo de vidrio se cambiara totalmente por estas razones, los valores así

obtenidos con soluciones que son solo particularmente acuosas en su naturaleza pueden ser consideradas únicamente como valores de pH aparentes.

Soluciones buffer para estandarización del pHmetro.

Las soluciones buffer para estandarización se preparan como se indica en la tabla adjunta * las sales para soluciones buffer de pureza requerida pueden ser obtenidas del Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología. Las soluciones deben ser guardadas en contenedores ajustados químicamente resistentes, como frasco de vidrio Tipo I. Las soluciones resientes se deben preparar para periodos que no excedan los tres meses. La tabla indica el pH de las soluciones buffer en función de la temperatura. Las instrucciones presentes aquí facilitan la preparación de las soluciones que tienen designada concentración molal (m).

Para conveniencia, y para facilitar su preparación las instrucciones están dadas en término de dilución para un volumen de 1000 mL más específicamente para usar 100 g de solvente, el cual es la base del sistema concentración molal de la solución. Las cantidades indicadas no pueden ser calculadas simplemente sin información adicional.*Comercialmente hay soluciones buffer disponibles que se pueden usar para estandarizar el pHmetro, estandarizadas por métodos trazables del Instituto Nacional de Estandares y Tecnología (NYST) etiquetado con un valor de pH con una presión de 0.01 unidades de pH. Las soluciones preparadas de reactivos grado ACS u otros materiales adecuados, en

cantidades establecidas, se puede usar para proporcionar el valor de pH de las soluciones resultantes que es el mismo de la solución preparada a partir de materiales certificadas por el NISTE.

Cuadro N° 14 Valores de pH de Soluciones Buffer Para Estandarización.

Temperatura °C	Tetraoxalato de Potasio 0.05m	Bifalato de Potasio 0.05m	Fosfato Equimolal 0.05m	Tetraborato de Sodio 0.01m	Hidroxido de Calcio Saturada a 25°
10	1.67	4.00	6.92	9.33	13.00
15	1.67	4.00	6.90	9.28	12.81
20	1.68	4.00	6.88	9.23	12.63
25	1.68	4.01	6.86	9.18	12.45
30	1.68	4.02	6.85	9.14	12.29
35	1.69	4.02	6.84	9.10	12.13
40	1.69	4.04	6.84	9.07	11.98
45	1.70	4.05	6.83	9.04	11.84
50	1.71	4.06	6.83	9.01	11.71
55	1.72	4.08	6.83	8.99	11.57
60	1.72	4.09	6.84	8.96	11.45

Tetraoxalato de potasio, 0.05m Disolver 12.61 g de $\text{KH}_3(\text{C}_2\text{O}_4)2.2\text{H}_2\text{O}$ en agua para hacer 1000 mL.

Biftalato de Potasio, 0.05m Disolver 10.12 g de $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$, previamente secado a 110° por una hora, en agua para hacer 1000 mL.

Fosfato Equimolal, 0.05m Disolver 3.53 g de Na_2HPO_4 y 3.39 g de KH_2PO_4 , cada uno secado previamente a 120° por dos horas, en agua para hacer 1000 mL.

Tretaborato de Sodio, 0.01m Disolver 3.80 g de $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ en agua para hacer 1000 mL proteger de la adsorción de dióxido de carbono.

A causa de las variaciones en las características y manejo de los pHmetros disponibles, no es aplicable dar directrices universales para determinaciones potenciométricas de pH. Los principios generales a seguir para cumplir las instrucciones provistas para cada instrumento por su fabricante, se establecen en los siguientes párrafos. Examinar los electrodos y, si estuviera presente el puente salino previo a su uso. Si es necesario, complementar la solución del puente salino, y observar otras precauciones indicadas por el fabricante del instrumento o del electrodo.

Para estandarizar el pHmetro, seleccionar dos soluciones buffer para estandarización, las cuales tienen una diferencia de pH entre si que no exceda de 4 unidades y que el pH esperado del material bajo prueba se encuentre entre ellos. Sumergir los electrodos en una de las soluciones buffer para estandarizar a la temperatura a la cual el material bajo prueba será medido.

fijar el control de "temperatura" a la temperatura de la solución, y ajustar el control de calibración para igualar el valor de pH observado con el tabulado.

Enjuagar los electrodos con varias porciones de la segunda solución buffer para estandarización, después sumergir los electrodos. En éste, a la misma temperatura como la del material a ser medido. El pH de la segunda solución buffer debe estar entre ± 0.07 unidades de pH del valor tabulado. si se observa una desviación grande, examinar los electrodos y, si están defectuosos, reemplazarlos. Ajustar el control de “temperatura” o “slope” para hacer el valor de pH observado idéntico con el tabulado. Repetir la estandarización hasta que ambas soluciones buffer para estandarización den valores observados de pH dentro de 0.02 unidades de pH de los valores de pH de los valores tabulados sin ajustar los controles. Cuando el sistema esta funcionando satisfactoriamente, enjuagar los electrodos y los beakers varias veces con porciones del material prueba, llenar el beaker con la muestra bajo prueba y leer el valor de pH. Usar agua libre de Dióxido de carbono para la solución o dilución del material de prueba en las determinaciones de pH. En todas las mediciones de pH, son aproximados se pueden usar papel indicador.

Para aclaración de la composición de soluciones buffer estándares, citados en Pruebas y Ensayos, ver soluciones Buffer en la sección de Soluciones Reactivos e Indicadores de la Farmacopea.⁽¹⁹⁾

Técnica general de determinación de pH de productos tópicos. (Ver diseño metodológico)

ANEXO 7

MÍNIMO LLENADO < 755> (USP 25)

TRADUCCIÓN

La siguiente prueba y especificaciones se aplican a artículos como cremas geles, lociones, ungüentos, pastas polvos gelatinas y aerosoles, incluyendo spray, tópicos presurizados y no presurizados que son envasados en contenedores que no rotulan mas de 150 g o 150 mL.

Procedimiento para otras formas dosificadas diferentes a aerosoles para contenedores que rotulan por peso, seleccionar una muestra de 10 contenedores llenos y remover la etiqueta cuando esta pueda alterar el peso durante la remoción del contenido del contenedor. Seguidamente limpiar y secar la parte externa del contenedor por medios adecuados, y pesar individualmente. Cuantitativamente remover el contenido de cada contenedor, cortando lateralmente para abrir y lavar con un solvente adecuado si es necesario, teniendo cuidado de retener el cierre y las otras partes de cada contenedor. Secar, y pesar nuevamente cada contenedor vacío juntamente con sus correspondientes partes. la diferencia de los dos pesos es peso neto del contenido del contenedor .para contenedores que rotulan por volumen, verter el contenido de cada uno de 10 contenedores dentro de 10 cilindros graduados y dejar que se caiga hasta la ultima gota del contenedor. Medir el volumen de cada uno de los 10 contenedores. El promedio del contenido neto de los 10 contenedores no debe ser menor del 90% de la cantidad que rotula donde la

cantidad que rotula es de 60 g o 60 mL o menos, o no menos del 95% de la cantidad que rotula en cuanto la cantidad rotulada es mayor de 60 g o 60 mL pero no más de 150 g o 150 mL. Si estos requerimientos no son cumplidos, determinar el contenido de 20 contenedores adicionales. El promedio del contenido neto de no más de 1 de los 30 contenedores es menor del 90% de cantidad rotulada cuando la cantidad rotulada es 60 g ó 60 mL o menos; ó menos del 95% de la cantidad rotulada cuando es mayor de 60 g ó 60 mL pero no más de 150 g ó 150 mL

Procedimiento para Aerosoles: Seleccionar una muestra de 10 contenedores llenos y eliminar cualquier etiqueta que podría alterar el peso durante la remoción del contenido presente en el contenedor. Seguidamente limpiar y secar el exterior del contenedor por medios adecuados, y pesar individualmente. Remover el contenido de cada contenedor por empleo de alguna técnica adecuada (ejemplo enfriar para reducir la presión interna, remueva la válvula y vierta). Remover algún residuo del contenedor con un solvente adecuado, después lavar con unas cuantas porciones de Metanol. Mantener como una unidad el contenedor, la válvula y todas las partes relacionadas, y calentarlos a 100° por 5 minutos. Enfriar, y pesar nuevamente cada contenedor junto con sus partes correspondientes. La diferencia entre el peso original y el peso del contenedor del aerosol vacío es el peso neto.

Determinar el peso neto de cada contenedor de prueba. Los requerimientos son cumplidos si el peso neto de cada uno de los 10 contenedores no es menor que la cantidad rotulada.

LÍMITES Y/O ESPECIFICACIONES:

El promedio del contenido neto de los 10 contenedores no debe ser menor de lo que rotula, y el contenido neto de cada uno de los contenedores no debe ser menor del 90% de la cantidad que rotula, donde la cantidad que rotula es de 60 g o 60 mL o menos, o no menos que el 95% de la cantidad que rotula, en donde la cantidad rotulada es mayor de 60 g o 60 mL pero no más de 150 g ó 150 mL. si estos requerimientos no son cumplidos, determinar el contenido de 20 contenedores adicionales. El promedio del contenido de los 30 contenedores no es menor que la cantidad rotulada, y el contenido neto de no más de 1 de los 30 contenedores es menor del 90% de la cantidad rotulada cuando la cantidad, rotulada es 60 g ó 60 mL o menos; o no menos del 95% de la cantidad, donde la cantidad rotulada es mayor de 60 g o 60 mL pero no más de 150 g ó 150 mL. (19).

Técnica general de determinación de mínimo llenado de productos tópicos. (ver diseño metodológico)

CALCULOS:

Peso Neto = Peso contenedor lleno – Peso contenedor vacío

ANEXO 8

DETERMINACION DEL TIPO DE EMULSION.

PRUEBA DE SOLUBILIDAD

TRADUCCION

Este método se fundamenta en el hecho de que es posible adicionar más de la fase continua dentro de una emulsión sin causar ninguna incompatibilidad.

En esencia la emulsión comienza a diluirse con el propio vehículo. sin embargo si un intento es echo para adicionar mas de la fase dispersa esto no se combina con la emulsión y se obtendrá un resultado obvio de incompatibilidad. por lo tanto una emulsión O/W puede ser diluida con agua y una emulsión W/O con aceite. cuando el aceite es adicionado a una emulsión O/W o agua a una emulsión W/O, lo adicionado no es incorporado dentro de la emulsión y se da una separación aparente ⁽²⁾.

Técnica de determinación de tipo de emulsión por prueba de solubilidad. (Ver diseño metodológico)

PRUEBA DE TINCION DE LA FASE CONTINUA

TRADUCCION.

El conocimiento de que un colorante soluble en agua podría disolverse en la fase acuosa de una emulsión ,mientras que un colorante soluble en aceite podrá combinarse con la fase aceitosa; esto provee un significado del tipo de emulsión en general, una pequeña cantidad de un colorante soluble en agua es

adicionado sobre una gota de emulsión y examinado al microscopio y se demuestra que el colorante combina con la fase continua la emulsión es de O/W. si el colorante no colorea la fase continua la prueba es repetida usando una pequeña cantidad de colorante soluble en aceite. Coloreando la fase continua confirma que la emulsión es del tipo W/O

Técnica de determinación de tipo de emulsión para la prueba de tinción de la fase continua. (Ver diseño metodológico)

ANEXO 9

COMPOSICION QUIMICA DE ACUERDO A LO QUE ROTULA CADA MUESTRA DE LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS TOPICOS ANALIZADO.

MUESTRA A

Cada 100 g de crema contiene:

Sulfadiazina sodica	3.400 g
Sulfacetamida.....	2.800 g
Sulfabenzamida.....	3.600 g
Excipiente c.s.p.....	100.000 g

MUESTRA B

Cada 100 g de crema contiene:

N-Benzoiilsulfanilamida.....	3.700 g
N-Acetilsulfanilamida.....	2.900 g
Sulfadiazina.....	3.500 g
Urea.....	1.000 g
Base hidrosoluble especial c.s.p...	100.000 g

MUESTRA C

Cada 100 g de crema contiene:

Sulfadiazina.....	3.978 g
Sulfacetamida.....	3.338 g
Sulfanilamida.....	3.684 g
Excipiente c.s.p.....	100.000 g

MUESTRA D

Cada gramo de crema contiene:

Clotrimazol.....	0.010 g
Sulfisoxazol.....	0.100 g
Alantoina.....	0.020 g
Excipiente c.s.p.....	70.000 g

MUESTRA E

Cada 100 g de crema contiene:

Sulfabenzamida.....	3.700 g
Sulfadiazina.....	3.500 g
Sulfacetamida.....	2.900 g
Urea.....	1.000 g
Excipiente c.s.p.....	100.000 g

MUESTRA F

Cada gramo de crema contiene:

Nistatina25,000 UI

Sulfacetamida.....100.000 mg

Metronidazole.....100.000 mg

Excipiente c.s.p.....70.000 g

MUESTRA G

Cada 100 g de crema contiene:

Sulfadiazina.....3.700 g

Sulfacetamida.....3.000 g

Sulfanilamida.....3.700 g

Urea.....1.000 g

Excipiente c.s.p.....100.000 g