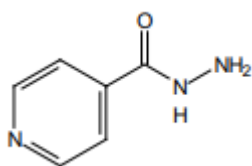


1 **ISONIAZIDA**

2
3 $C_6H_7N_3O$ PM: 137,14 54-85-3

4 **Definición** - Isoniazida es Hidrazida del
5 ácido 4-piridincarboxílico. Debe contener no
6 menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por
7 ciento de $C_6H_7N_3O$, calculado sobre la sustancia
8 seca y debe cumplir con las siguientes
9 especificaciones.

10 **Caracteres generales** - Cristales incoloros o
11 blancos o polvo cristalino blanco. Inodoro. Se
12 altera lentamente por exposición al aire y a la
13 luz. Fácilmente soluble en agua; moderadamente
14 soluble en etanol; poco soluble en cloroformo;
15 muy poco soluble en éter.

16 **Sustancia de referencia** - Isoniazida SR-
17 FA.

18 **CONSERVACIÓN**

19 En envases inactínicos de cierre perfecto.
20 Proteger de la luz.

21 **ENSAYOS**22 **Identificación**

23 **A** - Absorción infrarroja <460>. *En fase*
24 *sólida*.

25 **B** - Examinar los cromatogramas obtenidos
26 en *Valoración*. El tiempo de retención del pico
27 principal en el cromatograma obtenido a partir
28 de la *Preparación muestra* se debe corresponder
29 con el de la *Preparación estándar*.

30 **Determinación del punto de fusión** <260>
31 Entre 170 y 173 °C.

32 **Determinación del pH** <250>
33 Entre 6,0 y 7,5; determinado sobre una
34 solución 1 en 10.

35 **Determinación del residuo de ignición**
36 <270>
37 No más de 0,2 %.

38 **Pérdida por secado** <680>
39 Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe
40 perder más de 1,0 % de su peso.

41 **Límite de metales pesados** <590>
42 *Método II*. No más de 0,002 %.

43 **Solventes residuales** <715>
44 Debe cumplir con los requisitos.

45
46 **Límite de hidracina**

47 *Sistema cromatográfico* - Emplear un
48 equipo para cromatografía de líquidos con
49 un detector ultravioleta ajustado a 300 nm
50 y una columna de 25 cm x 4,6 mm con
51 fase estacionaria constituida por
52 octadecilsilano químicamente unido a
53 partículas porosas de sílice de 5 µm de
54 diámetro. El caudal debe ser
55 aproximadamente 1,0 mL por minuto.

56 *Fase móvil* - Acetonitrilo y agua
57 (60:40). Filtrar y desgasificar. Hacer los
58 ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema*
59 en 100. *Cromatografía*).

60 *Diluyente* - Agua y acetonitrilo
61 (50:50).

62 *Solución A* - Transferir 2,0 mL de
63 benzaldehído a un matraz aforado de 100
64 mL, completar a volumen con acetonitrilo
65 y mezclar.

66 *Solución estándar* - Pesar
67 exactamente alrededor de 20 mg de
68 sulfato de hidracina (equivalente a 4,925
69 mg de hidracina) y transferir a un matraz
70 aforado de 50 mL. Completar a volumen
71 con agua y mezclar. A 1,0 mL de esta
72 solución agregar 2,5 mL de *Solución A* y
73 agitar. Esperar 45 minutos para que se
74 complete la reacción de derivatización y
75 diluir a 25,0 mL con *Diluyente*. Transferir
76 7,5 mL de esta solución a un matraz
77 aforado de 10 mL, completar a volumen
78 con *Diluyente* y mezclar.

79 *Solución muestra* - Pesar exactamente
80 alrededor de 50 mg de Isoniazida,
81 transferir a un matraz aforado de 10 mL,
82 disolver en 1,0 mL de agua, agregar 5,0
83 mL de *Solución A* y agitar. Esperar 45
84 minutos para que se complete la reacción
85 de derivatización, completar a volumen
86 con *Diluyente* y mezclar.

87 *Aptitud del sistema* (ver 100.
88 *Cromatografía*) - Cromatografiar la
89 *Solución estándar*, registrar los
90 cromatogramas y medir las respuestas de
91 los picos según se indica en el
92 *Procedimiento*: la desviación estándar
93 relativa para inyecciones repetidas no
94 debe ser mayor de 5,0 %.

95 *Procedimiento* - Inyectar por separado
96 en el cromatógrafo volúmenes iguales
97 (aproximadamente 10 µL) de la *Solución*
98 *estándar* y la *Solución muestra*, registrar
99 los cromatogramas y medir las respuestas
100 de todos los picos. Calcular el porcentaje
101 de hidracina en la porción de Isoniazida en
102 ensayo, utilizando la concentración de
103 sulfato de hidracina en la *Solución*
104 *estándar*. No debe contener más de 15

105 ppm de hidracina.

106 **Sustancias relacionadas**

107 *Solución reguladora de fosfato y Fase móvil*

108 - Proceder según se indica en *Valoración*.

109 *Sistema cromatográfico* - Proceder según se indica en *Valoración*. Emplear un detector ultravioleta ajustado a 266 nm en lugar de a 254 nm.

113 *Solución de aptitud* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Isoniazida SR-FA, isoniacina, isonicotinamida, picolinohidracida e isonicotinitrilo en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 1,0 µg por mL de cada sustancia.

120 *Solución estándar* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Isoniazida SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 1,0 µg por mL.

125 *Solución muestra* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Isoniazida en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 1,0 mg por mL.

130 *Aptitud del sistema* - Cromatografiar la *Solución de aptitud* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución entre cualquier par de picos adyacentes no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

140 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Solución de aptitud*, la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular los porcentajes de cada una de las impurezas en la porción de Isoniazida en ensayo:

$$148 \quad \% \text{ impureza} = (r_i/r_E) \times (C_E/C_M) \times (1/F) \times 100$$

149 en la cual, r_i es la respuesta del pico de cada impureza en la *Solución muestra*; r_E es la respuesta del pico de isoniazida en la *Solución estándar*; C_E es la concentración de Isoniazida SR-FA, en mg por mL, en la *Solución estándar*; C_M es la concentración de isoniazida, en mg por mL, en la *Solución muestra*; y F es el factor de respuesta relativo a isoniazida según se indica en la siguiente tabla.
158 Descartar cualquier pico menor a 0,05 %.

Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativo	Criterio de aceptación (%)
Isoniacina	0,50	0,69	<0,1
Isoniazida	1,0	1,0	-
Isonicotinamida	1,4	0,70	<0,1
Picolinohidracida	2,1	1,2	<0,1
Isonicotinonitrilo individual	3,9	0,74	<0,1
desconocida	-	1,0	<0,10
Impurezas totales	-	-	<2,0

159

VALORACIÓN

160 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto.

169 *Solución reguladora de fosfato* - Disolver 13,6 g de fosfato monobásico de potasio en 600 mL de agua y completar a 1 litro con agua. Ajustar a pH 6,9 con hidróxido de sodio 10 M y mezclar. Agregar 30 mg de trietanolamina y mezclar.

176 *Fase móvil - Solución reguladora de fosfato y metanol (95:5)*. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

181 *Preparación estándar* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Isoniazida SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,32 mg por mL.

187 *Preparación muestra* - Pesar exactamente alrededor de 16 mg de isoniazida, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver con *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

193 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico de isoniazida no debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 0,73 %.

202 *Procedimiento* - Inyectar por separado

203 en el cromatógrafo volúmenes iguales
204 (aproximadamente 20 μL) de la *Preparación*
205 *estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los
206 cromatogramas y medir las respuestas de los
207 picos principales. Calcular la cantidad de
208 $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ en la porción de isoniazida en el
209 ensayo.