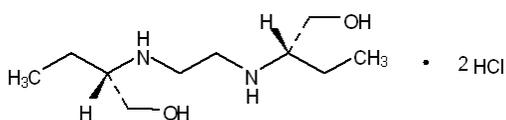


1 **ETAMBUTOL,**
2 **CLORHIDRATO DE**
3



4
5 $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ PM: 277,2 1070-11-7

6 **Definición** - Clorhidrato de Etambutol es Di-
7 clorhidrato de (+)-2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol.
8 Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más
9 de 101,0 por ciento de $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, calculado
10 sobre la sustancia seca y debe cumplir con las
11 siguientes especificaciones.

12 **Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco.
13 Fácilmente soluble en agua; soluble en etanol y
14 metanol; poco soluble en éter y cloroformo.

15 **Sustancia de referencia** -

16 Clorhidrato de Etambutol SR-FA

17 Impureza A de Etambutol SR-FA: Diclorhidrato
18 de ((2R,2'S)- 2,2'- [etano- 1,2-diilbis(azanodiil)]
19 dibutan-1-ol.

20 Impureza B de Etambutol SR-FA: Diclorhidrato
21 de ((2R,2'R)-2,2'-[etano-1,2-diilbis (azanodiil)]
22 dibutan-1-ol

23 **CONSERVACIÓN**

24 En envases bien cerrados.

25 **ENSAYOS**

26 **Identificación**

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

28 **B** - Una solución de Clorhidrato de Etambutol al
29 10 % debe responder al ensayo para *Cloruros* <410>.

30 **Determinación del pH** <250>

31 Entre 3,7 y 4,0, determinado sobre una solución
32 preparada a partir de 200 mg de Clorhidrato de
33 Etambutol, exactamente pesados y disueltos en 10
34 mL de agua libre de dióxido de carbono.

35 **Determinación de la rotación óptica** <170>

36 *Rotación específica:* Entre +6,0° y +6,7°.

37 *Solución muestra:* 100 mg por mL, en agua.

38 **Límite de 2-aminobutanol**

39 *Fase estacionaria* - Emplear una placa para
40 cromatografía en capa delgada (ver *100.*
41 *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para

42 cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

43 *Fase móvil* - Metanol, agua y amoníaco
44 concentrado (75:15:10).

45 *Revelador* - Disolver 200 mg de ninhidrina en
46 10 mL de etanol y agregar 2 mL de ácido acético
47 glacial.

48 *Solución muestra A* - Disolver 500 mg de
49 Clorhidrato de Etambutol en metanol y diluir a
50 10 mL con el mismo solvente.

51 *Solución muestra B* - Diluir 1 mL de *Solución*
52 *muestra A* a 10 mL con metanol.

53 *Solución estándar A* - Disolver 50 mg de 2-
54 aminobutanol en metanol y diluir a 10 mL con el
55 mismo solvente. Diluir 1,0 mL de esta solución
56 a 10 mL con metanol.

57 *Solución estándar B* - Disolver 50 mg de
58 Clorhidrato de Etambutol SR-FA y 5 mg de 2-
59 aminobutanol en metanol y diluir a 10 mL con el
60 mismo solvente.

61 *Procedimiento* - Aplicar por separado sobre
62 la placa 2 µL de las *Soluciones muestra A y B* y
63 2 µL de las *Soluciones estándar A y B*. Dejar
64 secar las aplicaciones y desarrollar los
65 cromatogramas hasta que el frente del solvente
66 haya recorrido aproximadamente tres cuartas
67 partes de la longitud de la placa. Retirar la placa
68 de la cámara y dejar secar al aire. Calentar la
69 placa a 110 °C durante 10 minutos, enfriar,
70 pulverizar sobre la placa con *Revelador* y
71 calentar a 110 °C durante 5 minutos. El ensayo
72 sólo es válido si se observan dos manchas bien
73 definidas en el cromatograma de la *Solución*
74 *estándar B*. La mancha correspondiente al 2-
75 aminobutanol en el cromatograma obtenido a
76 partir de la *Solución muestra A* no debe ser más
77 intensa que la mancha obtenida con la *Solución*
78 *estándar A* (1,0 %).

79 **Determinación del residuo de ignición**

80 <270>

81 No más de 0,1% determinado sobre 1 g de
82 muestra.

83 **Límite de metales pesados** <590>

84 *Método II.* No más de 0,002 %.

85 **Pérdida por secado** <680>

86 Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder
87 más de 0,5 % de su peso.

88 **Solventes residuales** <750>

89 Debe cumplir con los requisitos.

90 **Sustancias relacionadas**

91 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo
92 para cromatografía de líquidos con un detector

93 ultravioleta ajustado a 215 nm y una columna de
94 10 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por
95 octadecilsilano químicamente unido a partículas
96 porosas de sílice de 3 µm de diámetro. El caudal
97 debe ser aproximadamente 1 mL por minuto. La
98 temperatura del muestreador debe mantenerse a 10
99 °C y la temperatura de la columna debe mantenerse a
100 40 °C.

101 *Solución A* - Metanol y agua (50:50). Filtrar y
102 desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver
103 *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

104 *Solución B* - Metanol.

105 *Fase móvil* - Emplear mezclas variables de
106 *Solución A* y *Solución B* según se indica en la
107 siguiente *Tabla*.

108

| Tiempo (min) | Solución A (%) | Solución B (%) |
|-----------------|-------------------|-------------------|
| 0 | 82 | 18 |
| 30 | 82 | 18 |
| 35 | 0 | 100 |
| 37 | 0 | 100 |
| 38 | 82 | 18 |
| 50 | 82 | 18 |

109 *Solución madre de impurezas A* - Pesar
110 exactamente alrededor de 4 mg de Impureza A de
111 Etambutol SR-FA y agregar 4 mL de acetonitrilo y
112 0,1 mL de trietilamina. Someter a ultrasonido durante
113 5 minutos y agregar 15 µL de (R)-(+)-isocianato de
114 alfa-metilbencilo. Calentar la mezcla a 70 °C durante
115 20 minutos.

116 *Solución madre de impurezas B* - Pesar
117 exactamente alrededor de 4 mg de Impureza B de
118 Etambutol SR-FA y agregar 4 mL de acetonitrilo y
119 0,1 mL de trietilamina. Someter a ultrasonido durante
120 5 minutos y agregar 15 µL de (R)-(+)-isocianato de
121 alfa-metilbencilo. Calentar la mezcla a 70 °C durante
122 20 minutos.

123 *Solución de aptitud del sistema* - Pesar
124 exactamente alrededor de 4 mg de Clorhidrato de
125 Etambutol SR-FA y agregar 4 mL de acetonitrilo y
126 0,1 mL de trietilamina. Someter a ultrasonido durante
127 5 minutos y agregar 15 µL de (R)-(+)-isocianato de
128 alfa-metilbencilo. Calentar la mezcla a 70 °C durante
129 20 minutos. Agregar 40 µL de *Solución madre de*
130 *impurezas A* y 40 µL de *Solución madre de*
131 *impurezas B*.

132 *Solución madre del estándar* - Pesar exactamente
133 alrededor de 4 mg de Clorhidrato de Etambutol SR-

134 FA y agregar

135 4 mL de acetonitrilo y 0,1 mL de trietilamina.

136 Someter a ultrasonido durante 5 minutos y agregar

137 15 µL de (R)-(+)-isocianato de alfa-metilbencilo.

138 Calentar la mezcla a 70 °C durante 20 minutos.

139 *Solución estándar* - Transferir 0,5 mL de

140 *Solución madre del estándar* a un matraz aforado

141 de 100 mL y completar a volumen con

142 acetonitrilo.

143 *Solución muestra* - Pesar exactamente

144 alrededor de 4 mg de Clorhidrato de Etambutol y

145 agregar 4 mL de acetonitrilo y 0,1 mL de

146 trietilamina. Someter a ultrasonido durante 5

147 minutos y agregar 15 µL de (R)-(+)-isocianato de

148 alfa-metilbencilo. Calentar la mezcla a 70 °C

149 durante 20 minutos.

150 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*)

151 - Cromatografiar la *Solución de aptitud del*

152 *sistema*, registrar los cromatogramas y medir las

153 respuestas de los picos según se indica en el

154 *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de

155 impureza B de etambutol y etambutol no debe ser

156 menor de 1,2; la resolución *R* entre los picos de

157 etambutol y de impureza A de etambutol no debe

158 ser menor de 3,0; los tiempos de retención

159 relativos deben ser aproximadamente 0,91 para

160 impureza B de etambutol, 1,0 para etambutol y 1,3

161 para la impureza A de etambutol. Cromatografiar

162 la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas

163 y medir las respuestas de los picos según se indica

164 en el *Procedimiento*: la desviación estándar

165 relativa para inyecciones repetidas no debe ser

166 mayor de 5,0 %.

167 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el

168 cromatógrafo volúmenes iguales

169 (aproximadamente 10 µL) de la *Solución estándar*

170 y la *Solución muestra*, registrar los

171 cromatogramas y medir las respuestas de todos los

172 picos. Calcular el porcentaje de cada impureza

173 individual en la porción de Clorhidrato de

174 Etambutol en ensayo, relacionando las respuestas

175 de los picos de cada impureza obtenidos con la

176 *Solución muestra* y la respuesta del pico principal

177 obtenido con la *Solución estándar*. No debe

178 contener más de 1 % de impureza A de etambutol;

179 no más de 0,1 % de cualquier impureza individual

180 y no más de 1,0 % de impurezas totales. [NOTA:

181 considerar para el cálculo de impurezas

182 individuales e impurezas totales, los picos

183 comprendidos entre los tiempos de retención

184 relativos a etambutol de 0,75 y 1,5].

185

VALORACIÓN

186 Pesar exactamente alrededor de 200 mg de

187 Clorhidrato de Etambutol, disolver en 50 mL de

188 agua y agregar 1,0 mL de una solución de ácido

189 clorhídrico 0,1 M. Titular con hidróxido de sodio 0,1
190 M (SV) determinando el punto final
191 potenciométricamente. Registrar el volumen
192 consumido entre los dos puntos de inflexión. (ver
193 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de sodio
194 0,1 M equivale a 27,72 mg de $C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$.