



36  
2ej

# Universidad Nacional Autónoma de México

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES ZARAGOZA

Extracción y cuantificación de  
clorhidrato de etambutol USP en  
tabletas con problemas de estabilidad

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A  
BÉRTHA OCHOA REY



MEXICO, D. F.

1990

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# C O N T E N I D O

1.	Introducción .....	1
2.	Generalidades	
2.1	Aspectos Teóricos de la Extracción y Separación de Compuestos .....	4
2.1.1	Fundamento de la Extracción .....	5
2.1.2	Criterio de Selección del Solvente .....	6
2.1.3	Tipos de Extracción .....	6
2.1.4	Extracción Sólido - Líquido .....	7
2.1.5	Extracción Sólido - Sólido .....	12
2.1.6	Extracción Líquido - Líquido .....	14
2.1.7	Eficiencia de la Extracción .....	21
2.1.8	Preparación del Sólido .....	22
2.1.9	Métodos Operativos .....	22
2.2	Propiedades del Clorhidrato de Etambutol .....	23
2.2.1	Características Físicoquímicas .....	23
2.2.2	Síntesis Química .....	25
2.2.3	Aspectos Farmacológicos .....	27
2.2.4	Farmacocinética .....	28
2.3	Causas que originan la Inestabilidad de las tabletas de Clorhidrato de Etambutol .....	31

3.	Planteamiento del Problema .....	38
4.	Objetivos .....	40
5.	Hipotesis .....	41
6.	Equipo, Material y Reactivos .....	42
6.1	Pruebas de Interacción Principio activo - excipiente .....	45
6.2	Proceso de Extracción del Clorhí drato de Etambutol .....	48
6.3	Identificación del Clorhí drato de Etambutol .....	54
6.3.1	Temperatura de Fusión .....	54
6.3.2	Pruebas Físicoquímicas .....	54
6.3.3	Absorción en el Infrarrojo .....	55
6.3.4	Cromatografía en Capa Fina .....	55
6.3.5	Análisis térmico Diferencial .....	56
6.4	Perfil Analítico para Clorhidrato de Etambutol U.S.P .....	57
6.4.1	Descripción .....	57
6.4.2	Identificación .....	57
6.4.3	Rotación Específica .....	57
6.4.4	Perdida por Secado .....	57
6.4.5	Metales Pesados .....	58
6.4.6	Valoración .....	58
7.	Resultados .....	59

8.	Analisis de Resultados .....	72
9.	Conclusión .....	76
10.	Bibliografía .....	77

1. INTRODUCCION

De la Industria Químico Farmacéutica, se espera la elaboración de productos de alta calidad, los cuales cumplan con el fin al que han sido destinados: eficacia terapéutica, precisión de diagnóstico o efectividad de prevención y recuperación de la salud animal o humana. Es por ésto, que la Tecnología Farmacéutica desarrolla, métodos e investiga nuevas sustancias que conduzcan a la obtención de medicamentos, que se ajusten o superen las estrictas normas establecidas por los organismos oficiales competentes, a través de documentos como la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos (3), por ejemplo.

El gran crecimiento y el avance tecnológico en productos farmacéuticos, conducen a la búsqueda de nuevas técnicas de análisis y de producción, que sean a su vez, económicas y más eficientes, a fin de reducir los costos de operación y manufactura, obteniendo así, productos de calidad a menor costo.

El Control de Calidad, al que son sometidos productos y materias primas, debe ser, sumamente estricto y preciso, de manera que garantice su eficacia: aplicando métodos fisicoquímicos, es posible detectar materias primas y producto terminado que no se ajusten a las especificaciones establecidas, determinando si una nueva formulación conduce a obtener productos con las características esperadas, de no ser así, se hará un adecuado y profuso estudio de reformulación, a fin de seleccionar nuevos excipientes, que provean a la forma farmacéutica, de las características adecuadas, tanto de estabilidad fisicoquí-

mica como de potencia y eficacia terapéutica.

Una característica común en casi todos los planes de industrialización de países en desarrollo ha sido la presión del -- tiempo: la urgencia de llevar acabo ciertas etapas de indus--- trialización con rapidez capitalizando las oportunidades a cogta de sacrificar eficiencia, calidad, etc. por satisfacer cuanto antes la actividad económica. Esta presión ha llevado mu -- chas veces a tomar el camino fácil, aunque no necesariamente -- el mejor a largo plazo, sin pensar en otras opciones como la -- tecnología apropiada (9,10), por ello no solo es importante la investigación de técnicas que detecten productos obsoletos o -- de baja calidad, es además, necesaria la búsqueda de métodos -- para la recuperación de material útil que pueda ser reprocesa-- do, ya que la mayoría de los procesos químicos, una vez efec -- tuada la reacción, requiere de una separación de los subpro-- ductos y de las materias primas sin reaccionar, impurezas, etc. Para facilitar lo anterior, las materias primas con mayor pureza permiten una mejor separación y aunque el costo es mayor, se disminuye la cantidad de impurezas que hay que separar, lo -- que representa un ahorro superior al costo.

El presente estudio, se basa en el desarrollo de una metodología, para la recuperación del tuberculostático Clorhidrato -- de Etambutol, contenido en la forma farmacéutica tabletas, las cuales no cumplen con las especificaciones oficiales estable-- cidas (U.S.P XXI).

se optó por efectuar la extracción del principio activo, - por ser lo más conveniente para el laboratorio\*, ya que desechar el producto implica costos más elevados que la recuperación.

Se inicia el estudio, investigando las causas que originan la inestabilidad del producto, mediante mezclas principio activo - excipiente, determinando, por métodos cromatográficos, -- cual (es) excipiente(s) de la formulación es(son) el(los) que origina(n) la interacción, aclarando, que la finalidad que se pretende alcanzar no es referente a estudios de preformulación ya que estas pruebas implican un estudio más profundo para su realización, lo cual no se encuentra dentro de los objetivos - planteados, por lo que únicamente se efectuó para corroborarlo reportado en un estudio anterior (2), y visualizar la importancia de la realización de las pruebas de estabilidad en los estudios de preformulación para la elección de excipientes, - antes de la elaboración de cualquier forma farmacéutica o al modificarse una formulación.

Posteriormente se investigó, considerando los recursos del laboratorio \* un método de recuperación que permita la separación del principio activo . Se requirió la búsqueda de un sistema de disolventes adecuado, para separar al principio activo con grado farmacéutico (U.S.P), y así poder ser reutilizado, -- por el laboratorio para poder realizar una reformulación y en base a ello reprocesar al principio activo para la obtención del producto cuya nueva formulación sea estable y que así mismo cumpla con las especificaciones establecidas por la U.S.P XXI.

\* Vitrium División Farmacéutica S.A de C.V

## 2. GENERALIDADES

### 2.1 Aspectos teóricos de la Extracción y Separación de Compuestos .

La extracción es un método de separación que involucra la transferencia de una sustancia, que se encuentra distribuida entre dos fases.

Es un proceso que forma parte de un grupo importante de operaciones unitarias o de transferencia de materia. Estas se caracterizan por : tratar de separar la mezcla original en sus componentes puros. La separación se lleva a cabo, por migración a escala molecular de uno o más componentes, con respecto al resto, debido a diferencias de concentración.

Este mecanismo de transferencia se llama difusión, la cual debe distinguirse de las operaciones de separación mecánicas tales como : filtración, centrifugación, decantación, etc.

Una característica importante de la extracción, es la adición directa de un solvente que va a efectuar la separación, generando dos fases debido a las diferencias de concentración entre ambas, que es la fuerza impulsora para la transferencia de materia (11) .

En la Industria Químico Farmacéutica, la extracción es un proceso de gran utilidad, que permite la recuperación para un proceso, a partir de productos terminados que no posean las características establecidas por las normas oficiales.

A fin de extraer un principio activo de una forma farmacéutica se debe tomar en cuenta (3) :

- a) Propiedades fisicoquímicas de los componentes activos del medicamento.
- b) Desarrollar un método de recuperación.
- c) Considerar los recursos materiales y económicos con los que cuenta el laboratorio.

#### 2.1.1 Fundamento de la Extracción :

El proceso de extracción esta basado, en la distribución de un compuesto entre dos fases en equilibrio, las cuales son dos solventes inmiscibles o bien una fase líquida y una sólida.

El principio general de este proceso se conoce como: ley de distribución la cual establece que la sustancia por extraer se distribuye entre ambas fases, de tal manera la concentración en una fase con respecto a la concentración en la segunda fase es una constante o coeficiente de distribución ó partición y es una -- constante que indica la proporción de concentraciones de la distribución de un soluto en tres fases inmiscibles a temperatura constante.

$$K = \frac{\text{Concentración del compuesto en la fase A}}{\text{Concentración del compuesto en la fase B}}$$

Este equilibrio de partición o distribución, se lleva a cabo por migración en escala molecular de uno o más componentes de la mezcla debido a diferencias de composición entre ambas fases, que es la fuerza impulsora para la transferencia de materia, es decir

que la separación depende de la separación del compuesto en cada una de las dos fases ya que, generalmente el compuesto a extraer es insoluble o parcialmente soluble en una de las dos fases, pero es muy soluble en la segunda fase la cual separa selectivamente al compuesto de interés.

Mediante el valor del coeficiente de distribución o partición, es posible determinar la cantidad de compuesto que puede ser separado en cierta cantidad de ambas fases.

#### 2.1.2 Criterio de selección del solvente :

- a) Debe ser selectivo hacia el soluto.
- b) Debe disolver la mayor cantidad de soluto.
- c) Ser inmiscible con la otra fase.
- d) Ser químicamente inerte, es decir que no reaccione con los componentes de la mezcla.
- e) Debe tener alta recuperabilidad lo cual permita reutilizar el solvente.

#### 2.1.3 Tipos de Extracción :

La tabla de la página siguiente resume los tipos de separación más comunes, clasificados de acuerdo a la entrada de materiales y a la clase de separación, (mécánica o molecular).

	Sólido-Líquido	Sólido-Sólido	Líquido-Líquido
<b>Separaciones Mecánicas</b>	*Sedimentación *Filtración *Centrifugación *Colección de polvos	*Cribado *Flotación	*Decantación
<b>Separaciones Moleculares</b>	*Secado	*Extracción por Disolvente	*Evaporación *Destilación *Cristalización *Lixiviación *Extracción con disolventes. *Separaciones por membrana.

#### 2.1.4 Extracción Sólido - Líquido :

En este tipo de extracción, se lleva a cabo la separación selectiva de uno o más componentes mezclados en una fase sólida y que pueden ser extraídos por disolución con un disolvente.

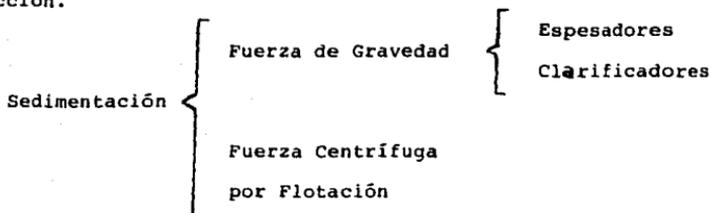
La importancia de la extracción sólido - líquido es que esta involucra la separación selectiva de compuestos que constituyen a la mezcla sólida.

La separación Sólido - Líquido puede llevarse a cabo por sedimentación, filtración o prensado, utilizando las siguientes fuerzas y los equipos correspondientes :

a) Sedimentación

En este equipo la acción de la fuerza de gravedad actúa teniendo como objetivo ya sea un concentrado de sólidos o un líquido más limpio de sólidos; esta última operación recibe el nombre de Clarificación.

Generalmente se hace en tanques abiertos provistos de una propela como sistema de agitación y mezclado lo cual facilita la extracción.



b) Filtración

Esta operación está basada en el aprovechamiento de diferencia de fases mediante la aplicación de una diferencia de presiones.

Esto es, la separación mecánica de partículas sólidas contenidas en un fluido por el paso a través de un medio filtrante.

Existen muchos tipos de filtros, y la mejor opción debe escogerse atendiendo a la naturaleza de las partículas, al tipo de operación, a la cantidad, al interés en el producto (fluido, sólido o ambos) . Cualquier tipo de filtro puede catalogarse de la

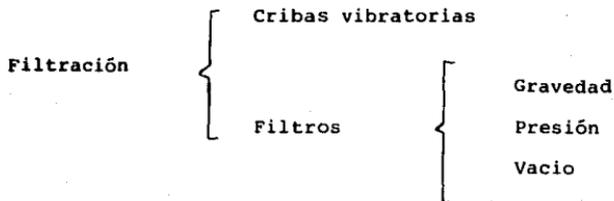
siguiente manera :

- Filtros por gravedad
- Filtros por presión
- Filtros a vacío

Al efectuar el filtrado, junto al medio filtrante se forma una torta de sólido que a su vez sirve de filtro.

La selección del medio filtrante se hace considerando : el tamaño mínimo de partícula retenida, la permeabilidad o resistencia al flujo, la resistencia a la rotura, a agentes químicos, la estabilidad dimensional y la facilidad de limpieza.

La única fuerza propulsora en la obtención de filtrado es la presión y como variables inversamente proporcionales esta la viscosidad del filtrado y la torta que se forma. Si se mantiene constante la presión, la velocidad de filtración va disminuyendo conforme aumenta el espesor de la torta, por lo que es importante ir retirando la torta.



### c) Prensado

Tiene la misma finalidad que el filtrado : separar líquido de un sistema líquido - sólido, pero con la diferencia de que en el prensado, el sólido es directamente comprimido para expulsar líquido.

La eliminación de agua por vía mecánica es más económica, por eso cuando las características del material lo permiten, es conveniente eliminar el exeso de agua utilizando directamente presión.

En términos generales, un incremento de presión en el sistema causa un incremento en la densidad de la parte sólida por lo que se debe tener en cuenta que el contenido de agua llega a un punto en donde ya no es costeable eliminarla por presión, por eso, el prensado se considera muchas veces como un paso previo al secado.

### d) Centrifugación

Los equipos centrífugos tienen por objeto aumentar la fuerza de gravedad provocando un diferencial mayor en las operaciones de sedimentación y filtrado.

### e) Secado

Es la separación de un líquido que humedece a un sólido; se diferencia de la evaporación por la menor cantidad de líquido que separa. Esta operación se lleva a cabo suministrando al sólido energía en forma de calor, suficiente para que el líquido que lo humedece pase a la fase vapor. Cuando se seac un sólido, se pro-

ducen dos fenómenos simultáneos : transferencia de masa y transferencia de calor.

La calidad de secado es función del equilibrio alcanzado. La presión de vapor de la humedad contenida en el sólido depende de la naturaleza de la humedad, del sólido y de la temperatura .

#### f) Colección de Polvos

Uno de los equipos más usados para coleccionar polvos es el ciclón. Se trata de una cámara en la que la aceleración de la gravedad es reemplazada por aceleración centrífuga.

El mejor mecanismo de colección que se puede seleccionar es determinado por el tamaño de la partícula, la concentración y la eficiencia que se quiera tener.

### 2.1.5 Extracción Sólido - Sólido :

Los diferentes procedimientos para separar sólidos de sólidos dependen del tamaño de partícula más apropiado para efectuar ese tipo separación.

Usualmente el procedimiento más eficiente para separar determinados productos no es accesible para los tamaños en que se encuentran, por tanto, es frecuente encontrar pasos previos de molienda, por ejemplo.

A continuación se describen los tipos de separación sólido - sólido más representativos :

#### a) Cribado

El cribado consiste en separar sólidos de diferentes tamaños por medio de una malla.

Hay una gran variedad de métodos en función de los equipos usados, que incluyen :

- Mallas con agitación y giro
- Mallas con vibración
- Mallas con rotación
- Mallas con impactos
- Cernido y Tamizado

Existe gran cantidad de mallas de diferentes grados, gruesos o tamaños construidas de diferentes materiales. Aunque la primera consideración se refiere al tamaño de abertura, las condiciones de abrasión y corrosión del material son también de gran importancia. Para determinar el tipo adecuado de malla que debe usarse hay que considerar las siguientes características del proceso y de la malla :

Características del proceso	Malla
Tamaño del producto .....	Tamaño o abertura de la malla.
Peso y abrasión .....	Grueso del alambre.
Capacidad de producción .....	Tamaño total de la malla
Características químicas.....	Material de construcción de la malla.

Al especificar el tamaño de la abertura de la malla debe tenerse presente que una abertura cuadrada tiene un área mayor que una abertura redonda de diámetro igual al lado del cuadrado.

#### b) Flotación

Es un proceso de separación para sólidos sumamente finos. Por medio de agentes promotores o colectores se provoca, mediante mecanismos de flotación (aire y agitación).

#### c) Extracción con disolventes

La extracción con disolventes para separar sólidos de sólidos se usa cuando se trata de separar un sólido soluble de otro material insoluble.

Típicamente se usa en extracción industrial de productos químicos a partir de distintos vegetales o minerales, donde la solubilidad selectiva se convierte en el criterio primordial .

### 2.1.6 Extracción Líquido - Líquido :

La separación Líquido - Líquido puede dividirse en dos grandes categorías :

1) **Métodos Directos** : No requieren de otros elementos para lograr la separación .

- Métodos Directos
- a) Evaporación
  - b) Destilación
  - c) Cristalización
  - d) Separación por membrana
  - e) Lixiviación

2) **Métodos Indirectos**: Requieren la introducción de otra sustancia para llevar a cabo la separación.

- Métodos Indirectos
- a) Extracción con disolventes
  - b) Extracción con Reacción
  - c) Absorción y Desorción
  - d) Intercambio Iónico

Métodos Directos

- a) Evaporación

Este método se lleva a cabo por diferencia de volatilidades de las mezclas a separar, por lo tanto, su fundamento consiste en la separación de sustancias por conversión de una o más de ellas en compuestos volátiles.

En ciertos casos, la sustancia volátil o un compuesto volátil

de una sustancia puede eliminarse de la mezcla sin recuperación; aquí, el propósito es la eliminación de una sustancia indeseable.

En otros casos, la sustancia volátil puede eliminarse y recuperarse y emplear la técnica para eliminación de la sustancia volátil o de un componente de la muestra relacionada con esta sustancia volátil..

La diferencia en los puntos de ebullición es un buen indicador de diferencia de volatilidades. Si existe esta diferencia, existe buena oportunidad de separar por vaporización; si la diferencia no es grande, se puede lograr un enriquecimiento suficiente para los fines que tenga el producto.

#### b) Destilación

Es el método más frecuente e importante para la separación y purificación de líquidos. Generalmente se emplea para separar un líquido de sus impurezas no volátiles.

Se emplean diferentes métodos de destilación dependiendo, del punto de ebullición del líquido que se va destilar:

- Destilación Simple
- Destilación al Vacío
- Destilación Fraccionada
- Destilación a Presión Reducida
- destilación por Arrastre de Vapor

#### c) Cristalización

Es el proceso de separación en el cual se lleva a cabo la purificación de un sólido de una disolución mediante la concentración

ón de esta hasta llegar al punto de saturación en el cual adopta el sólido separado su correspondiente forma cristalina, con la eliminación de sus impurezas.

#### d) Separación por Membrana

La separación por membranas esta adquiriendo cada día mayor importancia en usos industriales, dado los logros alcanzados en diferentes tipos de membranas y que permiten la separación de materiales mezclados o disueltos en un disolvente sin requerir un cambio de fases. En contraste con los procesos de evaporación o cristalización, los procesos que utilizan membranas no requieren de la energía que representa el calor latente de vaporización o cristalización. Teniendo en cuenta que los costos por energía en separación representan un elevado porcentaje del costo total, la posibilidad de ahorro en costos de operación hace atractiva la separación por membranas. Sin embargo, se debe tener presente que el mantenimiento y la renovación de membranas no siempre es muy económico.

Hay muchas clases de separación a través de membranas, pero todas tienen ciertos aspectos en común. En todas un fluido que contiene dos o más componentes está en contacto con un lado de la membrana que es más permeable a un componente que el o los otros, es decir, se trata tan solo de una membrana selectiva.

El otro lado de la membrana selectiva está en contacto con el fluido que recibe los componentes a través de la membrana debe haber una fuerza propulsora, que puede ser una diferencia de concentraciones.

### e) Lixiviación o Percolación

Se refiere a la circulación del líquido a través de un lecho fijo del sólido. Este procedimiento conjuntamente con el de maceración, constituyen métodos de extracción especificados por las farmacopeas para la elaboración de preparaciones extractivas como las tinturas y extractos.

Esencialmente este método consiste en tratar la droga pulverizada por un solvente que pasa en forma continua y descendente, por gravitación.

### Métodos Indirectos

#### a) Extracción con disolventes

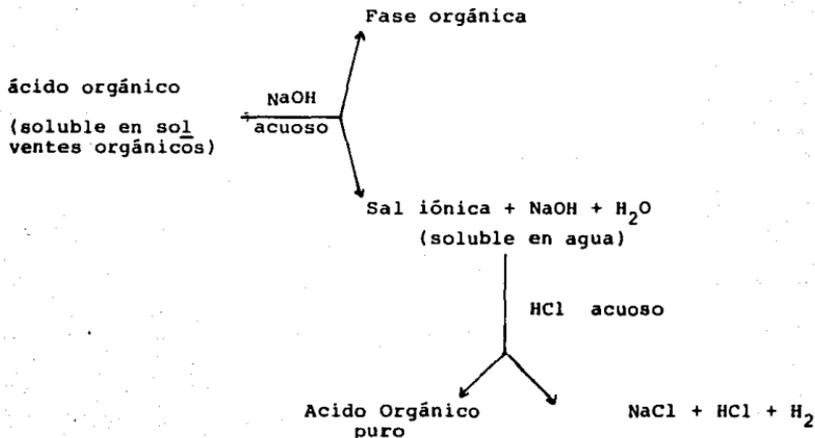
La extracción de un soluto de una fase líquida por otra fase líquida es una de las técnicas de separación más rápida y simple en química analítica.

En contraste con la separación por precipitación, la extracción con disolventes tiene como ventaja importantes separaciones más netas y más limpias que las que se obtienen por precipitación en la cual se corre el riesgo de que el precipitado se contamine lo que no se observa en la separación por extracción.

En la extracción Líquido - Líquido se ponen en contacto dos disolventes mutuamente inmiscibles, uno de los cuales contiene al soluto el cual se distribuye entre las dos fases.

## b) Extracción con Reacción

En este tipo de separación se encuentra la extracción Acido - Base en la cual es posible extraer compuestos cuya característica sea ácido o base ( insolubles en agua, pero solubles en solventes orgánicos) mediante la adición de soluciones alcalinas o ácidas para formar la sal iónica insoluble en solventes orgánicos , pero solubles en agua.



## c) Absorción y Desorción

La Absorción de gas es la operación en la que un gas soluble contenido en una mezcla de gases es absorbido en un líquido, y la Desorción es la operación inversa en la que un gas volátil disuelto en un líquido es transferido a la fase gaseosa. La eficiencia

cia de estas operaciones depende de la solubilidad relativa de los gases en el líquido elegido como disolvente.

Los sistemas de Absorción - Desorción tienen una gran ventaja cuando la solubilidad de los compuestos varía en forma inversa con la temperatura.

#### d) Intercambio Iónico

Ciertos minerales y resinas en contacto con una solución acuosa presentan la propiedad de intercambiar iones con esa solución.

En la medida en que un tipo de ión es intercambiado de preferencia a otro tipo, el fenómeno de intercambio iónico procura una base para la separación de especies iónicas.

Los intercambiadores iónicos pueden clasificarse en dos tipos principales:

- 1) Intercambiadores Catiónicos
- 2) Intercambiadores Aniónicos

Los intercambiadores Catiónicos poseen grupos funcionales ácidos, como el grupo ácido sulfónico ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ), cuyos iones de hidrógeno reemplazables son intercambiados por otros cationes en la solución de la muestra. Un ejemplo de este proceso se representa por la siguiente ecuación :

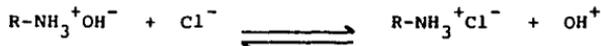


En el que R significa toda la molécula de la resina de intercambio iónico salvo el grupo ácido sulfónico, y  $\text{Na}^+$  representa

el catión separado de la fase de solución. A medida que transcurre la reacción de intercambio, en dirección directa, la solución adquiere iones de hidrógeno en lugar de otros cationes.

Los intercambiadores aniónicos son resinas que tienen grupos funcionales básicos, de los que es ejemplo el grupo  $\text{-NH}_3^+\text{OH}^-$ .

El ión hidroxilo que está en la superficie de la partícula de resina, puede entrar en reacción de intercambio con otro anión en la solución de la muestra, como ilustra el equilibrio :



En esta reacción la liberación de iones de hidróxido hace que aumente el pH de la fase inicial de solución.

### 2.1.7 Eficiencia de la Extracción :

En el proceso de extracción la EFICIENCIA de la separación de un compuesto que se encuentra en una mezcla sólida es determinado por el porcentaje del compuesto aislado de la mezcla y se define de la siguiente manera :

$$\text{EFICIENCIA} = \frac{\text{Peso del compuesto aislado}}{\text{Peso del compuesto en la mezcla}} \times 100$$

La eficiencia depende de los siguientes factores :

- a) La solubilidad del compuesto en el disolvente de extracción.
- b) Volumen del disolvente que es usado en la extracción.
- c) Número de tiempos en el que el proceso de extracción se lleva a cabo.

Los factores que producen las condiciones de no equilibrio y disminución de la eficiencia son :

- a) Tamaño de la partícula del sólido en la mezcla.
- b) Insuficiente tiempo de contacto del disolvente con el sólido.
- c) Insuficiente mezcladodel disolvente y el sólido.

Aunque la extracción es un método de separación eficaz, frecuentemente no es posible obtener un compuesto en forma totalmente pura ya que, componentes que forman parte de la mezcla sólida pueden ser solubles en el disolvente de extracción por lo que es necesario recurrir a otras técnicas de separación tales como : recristalización, destilación, evaporación, etc. las cuales son usualmente requeridas para la purificación de compuestos después de la extracción y que han sido detallados con anterioridad.

### 2.1.8 Preparación del Sólido :

En la extracción Sólido - Líquido, un rendimiento satisfactorio depende, en gran medida del tratamiento previo dado al sólido. En general, la reducción del tamaño de partícula implica una mayor velocidad de extracción, pues el soluto distribuido dentro del sólido debe recorrer una distancia menor para migrar hacia la solución extractiva.

Otra razón muy importante para proceder a la reducción del tamaño de partícula es que en muchos casos, las partículas están integradas con cantidades variables de material insoluble por lo cual el disolvente no pueden acceder fácilmente al sitio donde se encuentra el soluto a extraer. La ruptura de las partículas producirá entonces una aceleración de la extracción, pues el material soluble se hace más accesible al disolvente.

### 2.1.9 Métodos Operativos :

Las técnicas de operación más usadas son las siguientes :

- 1) Dispersión del líquido sobre el sólido.
- 2) Inmersión total del sólido en el líquido.



- Solubilidad : Determinaciones realizadas a una temperatura de 20 °C indican que es soluble en :

1 parte de agua y dimetilsulfido  
 30 partes de alcohol  
 850 partes de cloroformo  
 9 partes de emtanol  
 Casi insoluble en eter y acetona

- Cte. de disociación: 6.3 (en agua)

- Espectro Infrarrojo : Las principales bandas de absorción en la región infrarrojo son :  
 3310, 3180, 2990, 2900, 1475, 1385,  
 1374, 1360, 1228, 1148, 1095, 1068,  
 1055, 1015, 990, 885, 846, 839, 816  
 y 728  $\text{cm}^{-1}$

El espectro infrarrojo para el Clorhidrato de Etambutol es obtenido mediante una pastilla de bromuro de potasio y es presentado en la figura No. 1 .

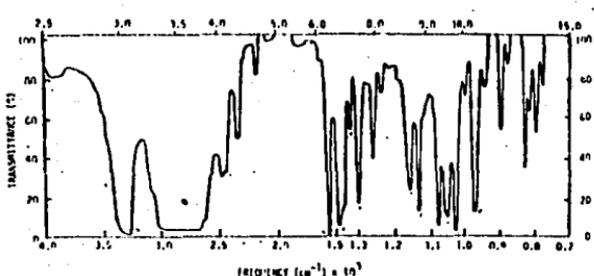


Figura No. 1 : Espectro Infrarrojo del Clorhidrato de Etambutol en bromuro de potasio.

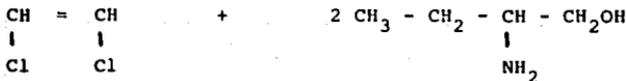
- Rotación optica : La rotación específica para el Clorhidrato de Etambutol en agua es de + 7.6°
- Temperatura de Fusión : 198.5 - 200.3 °C

### 2.2.2 Síntesis Química :

La síntesis química del Clorhidrato de Etambutol fué descrita por Wilkinson y Col. llevandose acabo en los - Laboratorios Lederle (25).

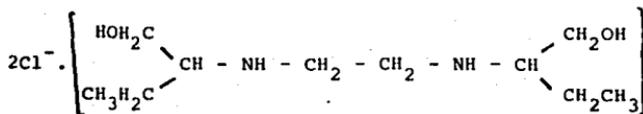
Existen dos rutas para llegar a este compuesto :

- a) A partir de dicloruro de etileno con un exeso de - (+)-2-amino-1-butanol y mediante un breve calentamiento; esta reacción da un rendimiento del 42 % de Clorhidrato de Etambutol.



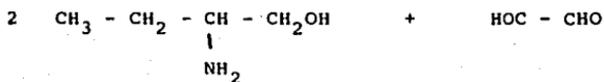
Dicloruro  
de etileno

(+)-2-amino-1-butanol



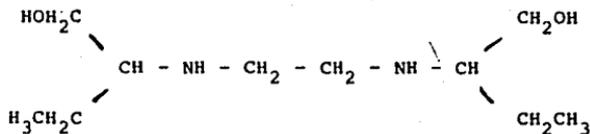
Etambutol

b) A partir de (+)-2-amino-1-butanol y oxalaldehido (glio--  
 xal biformal) mediante una alquilación reductiva utili  
 zando borohidruro de sodio como reductor, esta reac --  
 ción dá muy buenos resultados.



(+)-2-amino-1-butanol

Glioxal



Etambutol

### 2.2.3 Aspectos Farmacológicos :

#### - Acción Antituberculosa :

El Clorhidrato de Etambutol es considerado como fármaco primario en el tratamiento de la tuberculosis, ejerce una acción tuberculostática sobre Mycobacterium tuberculosis a una concentración de 1 - 5 mcg./ml. el efecto no es inmediato, se presenta después de una hora o días.

Cuando el Clorhidrato de Etambutol se adiciona a cultivos de Mycobacterium tuberculosis en fase de crecimiento exponencial, éste es inhibido en un lapso de 24 horas.

En el hombre, el Clorhidrato de Etambutol es considerado como un fármaco muy eficaz, incluso en pacientes cuyos bacilos son resistentes a otros fármacos utilizados con la misma finalidad.

- Mecanismo de acción :

El mecanismo de acción es desconocido, aunque se han formulado varias hipótesis al respecto :

- a) Inhibe la síntesis de ARN (ácido ribonucleico) pero no se sabe cual de las clases del mismo.
- b) Inhibe alguna enzima relacionada con el metabolismo normal de la fosfatasa e interfiere de este modo con la síntesis y utilización de ATP (trifosfato de adenosina) y otros nucleótidos importantes.
- c) Provoca destrucción del ARN bacilar, ésta afirmación está basada en el hecho de que antes de la exposición al fármaco, el microorganismo contiene material granular nuclear ligado a la división celular y después de esto desaparece dicho material. Por lo que la inhibición de la síntesis de ARN parece ser la acción primaria del Clorhidrato de Etambutol.

2.2.4 Farmacocinética :

- Absorción :

El Clorhidrato de Etambutol, se absorbe muy bien en tracto gastrointestinal, aproximadamente en un 75 - 80 % (22).

La concentración plasmática máxima se alcanza en un

lapso de 2 a 4 horas con una dosis de 15 a 25 mg./Kg. y el valor de dicha concentración va de 2 - 5 mcg./ml. (24,27).

- **Distribución :**

El Clorhidrato de Etambutol se distribuye por todos los tejidos a partir del torrente circulatorio, pasa a líquido cefalorraquídeo, no atraviesa las membranas que cubren el encéfalo y la médula espinal (meninges), a menos que exista una inflamación de éstas (20,26).

En tejido sanguíneo se reparte entre plasma y eritrocitos, concentrándose la mayor parte de éstos por lo que pueden considerarse como un depósito del fármaco, donde se reparte lentamente hacia el plasma (26).

No se acumula en los tejidos excepto en caso de fallas en la función renal normal.

El volumen de distribución ( $V_d$ ) no se conoce (24), pero se puede deducir que es elevado debido a la distribución tan eficaz que presenta en los tejidos.

En recientes estudios (1981) realizados en ratones demuestran que el fármaco se distribuye eficazmente en higado, riñón, corazón, pulmón y bazo, no así en cerebro.

Las concentraciones más elevadas se detectan en higado, riñón y pulmón (21).

- Eliminación :

El Clorhidrato de Etambutol se elimina principalmente por la orina, encontrándose un 50 % de fármaco a las 24 horas de su administración y a los 6 días un 65 - 70 %

El tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ), se estima que es de 3 a 4 horas (22,26).

En heces fecales se encuentra aproximadamente un 20 % y 8 - 15 % como metabolitos terapéuticos inactivos (26,27) los metabolitos se forman después de una biotransformación parcial, mediante una oxidación enzimática a cargo de la alcohol deshidrogenasa que convierte el Etambutol en Etambutaldehído y posteriormente la aldehído-deshidrogenasa convierte a éste en ácido 2,2'(etilendiamino)dibutírico (26).

2.3 Causas que originan la inestabilidad  
en las tabletas de Clorhidrato de  
Etambutol.

Para productos farmacéuticos y cosméticos, la estabilidad se define como el tiempo de almacenaje y uso, durante el cual una formulación contenida en su envase específico permanece con las características físicas, químicas, toxicológicas y de biodisponibilidad establecidas (12, 13). Para lograrlo, es importante efectuar estudios de estabilidad acelerada de mezclas fármaco - excipiente (estudios de preformulación), diseñados para la selección de excipientes adecuados que puedan ser usados para la selección del medicamento, y que prácticamente no sufra alteraciones, es decir, que sea lo suficientemente estable durante el período o fecha de caducidad establecido ( $t_{0.90}$ ) ya que, el período de estabilidad aceptable es determinado desde su fecha de manufactura hasta que su actividad química o biológica no es menor al 90 % de lo que se indica en la etiqueta para la potencia la cual, está proporcionada por las características físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas del producto las cuales, no sufren cambio en este período.

Es necesario regular los estudios de estabilidad de acuerdo a las actuales posibilidades de la Industria Farmacéutica en México teniendo como principal objetivo, que los productos que sean lanzados al mercado, se mantengan en óptimas condiciones durante su vida útil y mientras el paciente los esté utilizando (17).

Dentro de los medicamentos se deben establecer protocolos es  
pecificos dependiendo de cada forma farmacéutica.

El fabricante es el responsable de la estabilidad del medica  
mento en el mercado y las autoridades son las encargadas de vigi  
lar que esto se cumpla adecuadamente (17).

Todos los análisis que se lleven a cabo durante el estudio de  
estabilidad de cualquier forma farmacéutica, deben hacerse con  
métodos analíticos confiables.

Esto significa que el método analítico, que se presente a la  
Secretaría de Salud, junto con los datos de estabilidad, deberán  
tener las siguientes características :

- Sensible
- Lineal
- Exacto
- Preciso
- Reproducible
- Específico

Para poder obtener una fecha de caducidad tentativa de 24 me-  
ses a temperatura ambiente, se requerirán datos analíticos de  
3 lotes piloto, en el material de empaque, (envase primario),  
con que el producto saldrá al mercado a 35 °C - 37 °C (a 75 % de  
humedad relativa), 45 °C y 60 °C (los productos que lo soporten)  
por un período de 3 meses, durante el cual el principio activo  
no deberá perder más de un 10 % de la potencia mostrada en el  
análisis inicial.

Y el aspecto no deberá haber sufrido ningún cambio apreciable.

Con el objeto de comprobar y ampliar la fecha de caducidad  
tentativa, se requerirá de tres lotes de producción de preferen-

cia con lotes diferentes de principio activo, fabricados bajo las mismas condiciones, con la misma formulación y envasados en el mismo material de empaque, (el del mercado), que se mantengan a temperatura ambiente y a  $35^{\circ}\text{C} - 37^{\circ}\text{C}$ .

Con toda esta información será complementada con observaciones físicas de los lotes a las temperaturas mencionadas.

En algunos casos será conveniente el llevar a cabo pruebas de campo en ciudades del país con climas extremos de temperatura y humedad (17).

La inestabilidad en tabletas bajo condiciones normales de almacenaje, pueden presentar las siguientes alteraciones (13) :

a) Inestabilidad Química :

Puede deberse a diversas causas tales como :

- Degradación del principio activo.
- Degradación de excipientes.
- Interacción entre principio activo - excipiente

b) Inestabilidad Física :

Se manifiesta por cambios en las propiedades de la forma farmacéutica

- Características organolépticas
- Dureza
- Friabilidad
- Disolución
- Desintegración, etc.

Los factores que influyen en la inestabilidad fisicoquímica de los medicamentos son (12,13) :

- s) Temperatura
- b) pH
- c) Humedad
- d) Oxígeno
- e) Luz, etc.

Existen antecedentes (2,17) de la incompatibilidad por condenzación entre la Lactosa y compuesto con grupos amino ( como el Clorhidrato de Etambutol) para formar productos de color café. Esta reacción ocurre más rápidamente con Lactosa amorfa cristalina y con Spray Dried (que contiene aproximadamente 10% de Lactosa amorfa ).

La " Reacción de obscurecimiento ", es basicamente catalizada y por lo tanto, puede ser acelerada si los lubricantes empleados son alcalinos.

La Lactosa puede desarrollar coloración amarillo - café debido a la formación de un compuesto llamado 5-hidroximetil-2-furaldehido (17).

La Lactosa es uno de los excipientes más empleados en la elaboración de tabletas, ya que mejora las características de flujo y favorece la compresión, pero posee una cualidad desfavorable indicada anteriormente .

Las tabletas en estudio, presentan inestabilidad fisicoquimi- ca, ya que no cumplen con las especificaciones establecidas de

apariciencia, color y olor debido a que se detectó un cambio en la coloración de blanco a café-amarillo, su apariencia moteada y olor desagradable, pero el contenido de principio activo se mantuvo dentro de lo especificado.

Las condiciones que favorecen la formación del producto de de gradación 5-hidroximetil-2-furaldehido son :

- a) Una de vías de formación de los derivados del furano, es a partir de productos naturales como los carbohidratos (14, 15, 16) entre los que se encuentra la Lactosa.
- b) La reacción es favorecida por la humedad (5).
- c) Se lleva acabo bajo condiciones alcalinas (14, 15, 16), esta blecidas por el Clorhidrato de Etambutol y el Estearato de magnesio empleado como lubricante (17).

Previamente se ha estudiado la interacción de la Lactosa con el Clorhidrato de Etambutol (2: Vidal, M) mediante Análisis Térmico Diferencial ya que, gracias a este método es posible determinar con facilidad y rapidez los posibles excipientes incompatibles en una formulación, registrando la variación del punto de fusión de las sustancias en función de la temperatura o del tiempo, cuando ocurren cambios físicos o químicos en una muestra con respecto a una referencia al ser sometidas a un proceso de calentamiento a velocidad controlada.

Este método aplicado a estudios de estabilidad compara la conducta térmica (temperatura de fusión), de un fármaco puro y la

de cada uno de los excipientes con los de las mezclas fármaco-excipiente, si resulta una conducta térmica inesperada con respecto a la de un compuesto de referencia, es posible detectar la presencia de una posible interacción e incompatibilidad (2).

Utilizando esta técnica, se realizaron estudios de interacción Clorhidrato de Etambutol-Lactosa en tabletas (2), y se reporta lo siguiente :

En la figura No. 2, puede observarse que la mezcla Clorhidrato de Etambutol-Lactosa (curva b), comparada con las endotermas de fusión de la Lactosa (curva c) a 218 °C y con la del Clorhidrato de Etambutol (curva d) a 303 °C, se observa la desaparición de las endotermas de fusión antes mencionadas, así como la aparición de nuevas curvas de fusión a 171 °C y 180 °C originadas por descomposición. Esto es más evidente en la curva a en la cual el contenido de Lactosa en la mezcla se incrementa

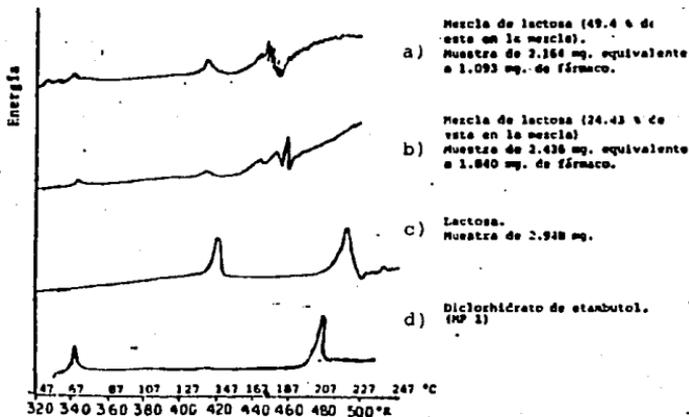


Fig. 2 Termogramas de las mezclas de diclorhidrato de etambutol-excipientes bajo las siguientes condiciones instrumentales: velocidad de calentamiento 10°C/min.; rango de sensibilidad 4 mcal/seg.; velocidad de carta 1 pulg./min.

Los antecedentes reportados, son una base para determinar las causas que originan la interacción entre algunos de los componentes del producto en estudio.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Jefatura de Control de Calidad detectó problemas de estabilidad en tabletas de Clorhidrato de Etambutol (producto terminado), las cuales no cumplen con las especificaciones de apariencia, color y olor establecidas por la U.S.P. XXI lo que, indica inestabilidad entre los componentes que constituyen a la formulación del producto: Lactosa y Clorhidrato de Etambutol, originando un producto de degradación de la Lactosa, sin afectar al principio activo (2, 5, 17), por lo que se estudió la posibilidad de recuperar al Clorhidrato de Etambutol U.S.P por un método adecuado para iniciar una reformulación y reproceso del producto.

Se consideraron los siguientes factores para decidir por el desarrollo de un método del principio activo :

- a) El Clorhidrato de Etambutol no sufre degradación, lo cual puede favorecer su posible recuperación.
- b) No fué conveniente desechar el producto rechazado, del cual se tenían aproximadamente 2 toneladas, equivalente a 1,430 Kg. de Clorhidrato de Etambutol U.S.P, materia prima que es producida en México unicamente por un proveedor, el cual cotiza en \$ 350,000 M.N por kilogramo de principio activo, por lo que el costo total aproximado seria de \$ 500,000,000 M.N razón por la que el laboratorio decidió desarrollar un método de recuperación en el cual la principal inversión económica consistiria en la compra de disolventes que pueden ser recuperados por destilación (aunque no en su totalidad) y respec

to a la compra de maquinaria, no sería necesaria debido a que el laboratorio cuenta con molinos, tanques, cristalizadores y hornos útiles para el método desarrollado el cual debe ser de acuerdo a los recursos del laboratorio.

- c) Se solicitó la colaboración del proveedor para la recuperación, el cual únicamente garantizó un 25% del principio activo recuperado con una pureza aproximada del 80% lo que tampoco fué conveniente.

Lo anterior, son factores que favorecen al método de recuperación, el cual requiere menor inversión económica que el costo originado por la compra del Clorhidrato de Etambutol y por lo tanto, ofrece mayor beneficio al laboratorio.

#### 4. OBJETIVOS

4.1 Corroborar cual(s) excipiente(s) es(son) el(los) responsable(s) del problema de inestabilidad presentado en las tabletas de Clorhidrato de Etambutol.

4.2 Desarrollar la metodología adecuada para la recuperación del Clorhidrato de Etambutol U.S.P contenido en tabletas que presentan inestabilidad, que pueda efectuarse a nivel industrial de acuerdo a las condiciones y recursos del laboratorio, así mismo, que proporcione buen rendimiento y una pureza con grado farmacéutico (U.S.P) por lo que debe cumplir con las especificaciones oficiales establecidas (U.S.P XXI) para su reutilización.

## 5. HIPOTESIS

En la recuperación de todo principio activo contenido en una forma farmacéutica es importante considerar dos aspectos importantes :

- a) Las propiedades fisicoquímicas del principio activo.
- b) Recursos con los que cuenta el laboratorio

Por lo que todo método de extracción esta basado en la solubilidad de los componentes por separar y ha sido considerada una propiedad importante que sirve como indicador de su pureza y como factor determinante de su actividad fisiológica.

En base a lo anterior, y a que se tiene como antecedente (2, 5, 17) que el Clorhidrato de Etambutol no sufre degradación en el producto en el cual está contenido, se espera que este factor favorezca el desarrollo de un método a nivel industrial que permita la recuperación del principio activo grado U.S.P para iniciar una reformulación y reproceso del producto.

## 6. EQUIPO, MATERIAL Y REACTIVOS

- Equipo :
- Balanza analítica marca Mettler, mod. H 10 TW
  - Estufa para calentamiento marca Lab-Line, cap. 4l X 30 cm., mod. HCF-41
  - Camara de humedad de 25 X 30 cm.
  - Bomba de vacio
  - Parrilla de calentamiento y agitación marca thermolyne, mod. HP-2305-B
  - Aparato para determinación de punto de fusión Fisher Jones.
  - Equipo de destilación
  - Espectrofotómetro Infrarrojo, marca Perkin - Elmer mod. 1320
  - Polarímetro marca Erma, mod.1587
  - Potenciometro marca Beckman, mod. 3500

- Material:
- Placas cromatográficas de silica gel de 25 X 25 cm.
  - Microjeringa de 10 microlitros, marca Hamilton
  - Camara de elución para cromatografía
  - Vasos de precipitados
  - Bureta de 25 ml.
  - Matracas Kitazato
  - Matracas erlenmeyer
  - Mortero

- Embudos de filtración rápida
- Papel filtro Whatman
- Tubos de ensaye
- Pipetas graduadas de 1,3 y 5 ml.
- Soporte universal
- Pinzas para bureta
- Agitadores magnéticos
- Tubos Nessler
- Matraces volumétricos
- Pipetas volumétricas
- Probetas

- Reactivos:**
- Agua desionizada
  - Acetato de etilo R.A
  - Acido Acético R.A
  - Acido Clorhídrico R.A
  - Solución de cadmio-ninhidrina
  - Clorhidrato de Etambutol, std. de referencia U.S.P
  - 5-hidroximetil-2-furaldehído R.A
  - Metanol grado Industrial y grado reactivo
  - Acetona grado industrial y grado reactivo
  - Nitrato de plata, S.R
  - Acetato mercúrico, S.R
  - Cristal violeta, S.I
  - Acido Perclórico, solución 0.1 N, S.V

- Sulfato de cobre, solución acuosa al 10 % (m/v)
- Hidroxido de sodio 0.1 N, S.V
- Metanol, solución acuosa 0.1 % (v/v)
- Bromuro de potasio, R.A
- Acido nítrico, R.A
- Hidroxido de amonio 6.0 N, S.V
- Hidroxido de sodio, solución 1 en 50
- Sulfato de hierro, R.A
- Acido perclórico 0.1 N, S.V

**Maquinaria:** - Tanque de acero inoxidable, cap. 200 lts.

- Agitador de propela
- Molino coloidal
- Matraces de 50 lts.
- Horno
- Charolas de aluminio

6.1 Pruebas de InteracciónPrincipio Activo-Excipiente (2)**Método :**

Para corroborar que existe interacción química entre el Clorhidrato de Etambutol y uno de los excipientes que constituyen la formulación (2, 5, 17 ), se realizaron mezclas de principio activo + excipiente y mezclas entre excipientes, las cuales se enlistan a continuación :

Etambutol . HCl + Lactosa  
+ Almidón  
+ Avicel pH 101  
+ Estearato de Magnesio

Lactosa + Almidón  
+ Avicel pH 101  
+ Estearato de Magnesio

Almidón + Avicel pH 101  
+ Estearato de magnesio

Avicel pH 101 + Estearato de magnesio

Cada una de las mezclas se efectuó en proporción 1 ; 1 y fueron sometidas a diferentes temperaturas : temperatura ambiente, 45 °C, 60 °C y 60 °C/5% de humedad relativa durante tres meses, verificando mediante cromatografía en capa fina la presencia de algún cambio.

La metodología a seguir para efectuar la cromatografía en capa fina es la siguiente (2) :

Fase Móvil : Acetato de etilo, Acido acético, Acido Clorhídrico, Agua en proporción 1 : 7 : 1 ; 1 (v/v)

Fase Estacionaria : Silica Gel

Std. de referencia de Clorhidrato de Etambutol U.S.P : Solución al 5 % en metanol (m/v)

Contaminante de 5-hidroximetil-2-furaldehidó : Solución al 2 % en metanol (m/v)

Problema : Solución al 10 % en metanol de cada una de las mezclas anteriormente indicadas.

Metodología : Aplicar 5 microlitros de cada una de las soluciones preparadas en el siguiente orden:  
Solución Std. de referencia, solución

contaminante y solución problema para cada una de las siguientes condiciones a las que fueron sometidas; correr en la fase móvil, secar la placa a 105 °C/ 5 minutos , enfriar y rociar con solución reveladora de Cadmio-ninhidrina, secar la placa a 105 °C/5 minutos. Enfriar y rociar con solución reveladora de Cadmio Ninhidrina, secar y calentar a 105 °C .

**Solución reveladora de Cadmio-Ninhidrina. :**

Disolver 0.5 gramos de ninhidrina en acetona hasta 100 ml.

6.2 Proceso de Extracción del  
Clorhidrato de Etambutol.

En la mayoría de los procesos químicos, una vez efectuada la reacción, se requiere de una separación de los subproductos, de las materias primas sin reaccionar, impurezas o el catalizador, por lo que la separación de productos es determinante en la economía del proceso (19).

Para iniciar el desarrollo del proceso de extracción, se consideró que las tabletas están constituidas por la siguiente formulación :

Cada tableta de 560 mg. contiene :

Clorhidrato de Etambutol U.S.P .....	400.0 mg.
Lactosa hidratada U.S.P .....	94.0 mg.
Almidón de maiz U.S.P .....	21.5 mg.
Avicel pH 101 U.S.P .....	38.5 mg.
Estearato de Magnesio U.S.P .....	6.0 mg.

En base a las propiedades fisicoquímicas del Clorhidrato de Etambutol y los excipientes que constituyen a la formulación, así como las propiedades del 5-hidroximetil-2-furaldehido (contaminante), se efectuaron pruebas de solubilidad para la elección del(los) disolvente(s) de extracción, las cuales se indican en la tabla No. 1 :

	AGUA	METANOL	ETANOL	ACETONA	ETER	DMS	CLORO FORMO
ETAMBUTOL CLORHIDRATO	1	2	4	4	3	1	4
LACTOSA	2	4	4	5	5	-	5
ALMIDON	5	5	5	5	5	-	5
AVICEL PH 101	5	5	5	5	5	5	5
ESTEARATO DE MAGNESIO	5	5	5	5	5	5	5
5-HIDROXIMETIL-2- FURALDEHIDO	2	3	3	2	2	-	2

Tabla No. 1 : Pruebas de solubilidad para Clorhidrato de Etambutol y Excipientes.

1 : muy soluble; 2 : soluble; 3 : poco soluble; 4 : escasamente soluble; 5 : insoluble; DMS : dimetil - sulfoxido.

**Antecedentes :**

Mediante las pruebas de solubilidad realizadas y los recursos del laboratorio, se eligieron como disolventes de extracción a:

- Metanol, por ser el disolvente en el cual es soluble el Clorhidrato de Etambutol, aunque el contaminante 5-hidroximetil-2-furaldehido es poco soluble y puede interferir en la separación pero los demás componentes de la formulación son insolubles, además es un disolvente de fácil recuperación.
- Acetona, disolvente en el cual el Clorhidrato de Etambutol es escasamente soluble, el contaminante 5-hidroximetil-2-furaldehido es soluble lo cual favorece la separación, los excipientes son insolubles y también es fácilmente recuperable.

El método de recuperación para Clorhidrato de Etambutol se inició a nivel piloto por las siguientes razones :

- a) Facilitar el desarrollo del método.
- b) Determinar las condiciones óptimas del proceso.
- c) Tener información acerca del comportamiento del proceso.
- d) Información sobre la mejor secuencia de separación y purificación del principio activo.
- e) Información sobre el grado de pureza del Clorhidrato de Etambutol recuperado y rendimiento aproximado del proceso de separación.
- f) Producción de cierta cantidad del principio activo para pro-

bar su aceptación, y de ser así, llevar el proceso a nivel industrial.

En base a que la metodología desarrollada a nivel piloto permitió la obtención de cierta cantidad de Clorhidrato de Etambutol con grado de pureza aceptable (U.S.P), se procedió a efectuar un escalamiento del proceso a nivel industrial descrito a continuación .

#### Metodología :

Pesar 50 Kg. de tabletas (equivalente a 37.5 Kg. de Clorhidrato de Etambutol) y triturar a través de un molino coloidal hasta obtener un polvo fino el cual se transfiere a un tanque mezclador de acero inoxidable de 200 lts. provisto de un agitador de helice, adicionar 80 lts. de metanol y agitar durante 30 min..

Filtrar la suspensión obtenida a través de un filtro a vacío: el filtrado obtenido, se destila (por destilación simple) para reutilizar el metanol, el sólido separado (Etambutol . HCl + contaminante), se recristaliza de la siguiente manera : adicionar 50 lts. de metanol y agitar mecánicamente durante 30 min.,-- posteriormente filtrar a vacío, recibiendo el filtrado en 25 lts. de acetona, obteniendo en solución el contaminante disuelto en acetona más el Clorhidrato de Etambutol cristalizado el cual se separa mediante una segunda filtración y el filtrado se destila por destilación simple para reutilizar al disolvente (acetona).

El etambutol . HCl recristalizado, secar a 60 °C por 2 horas, y realizar una prueba de identificación y de pureza (sección 6.3)

si ambas determinaciones (o una de ellas) no cumplen con la espe  
cificación establecida, recristalizar el sólido siguiendo el pro  
ceso descrito anteriormente.

Si ambas pruebas corresponden a lo indicado, continuar la rea  
lización del perfil analítico del producto (sección 6.4) durante  
el cual, si alguna prueba no cumple con los requerimientos es ne  
cesaria la purificación del principio activo (recristalización),  
de no ser así, indica que el Clorhidrato de Etambutol separado  
es grado farmacéutico U.S.P .

El diagrama No. 1 describe el proceso de extracción realizado.

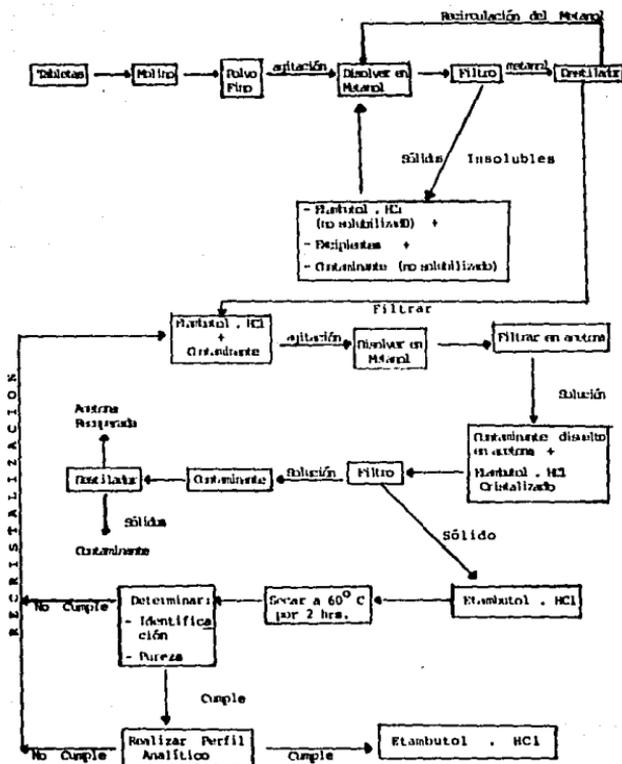


Diagrama No. 1 : Proceso de Extracción y Recuperación del Clorhidrato de Etambutol realizado a nivel Industrial





centración de 0.1 % (m/v) en metanol, correr en la fase móvil, secar a 105 °C por 5 minutos, enfriar y revelar con solución de cadmio ninhidrina, secar a 105° /5 minutos.

Fase Movil : Acetato de etilo; Acido Acético Glacial y Acido Clorhidrico (v/v).

#### 8.3.5 Análisis térmico Diferencial (ATD) :

El termograma obtenido para Clorhidrato de Etambutol, presenta una curva que debe coincidir con la temperatura de fusión del std. de referencia U.S.P (el termograma aparece en la sección de resultados página 70).

6.4 Perfil Analítico para  
Clorhidrato de Etambutol  
U.S.P (12).

6.4.1 Descripción :

Polvo de color blanco, cristalino, inodoro, con fuerte sabor amargo; es higroscópico, estable al calor, en solución soporta hasta 121 °C durante diez minutos.

6.4.2 Identificación :

- a) Absorción al espectro infrarrojo con bromuro de potasio, previamente secado presenta máximos solo en algunas longitudes de onda similares a los que presenta el Clorhidrato de Etambutol U.S.P std. de referencia.
- b) Una solución 1 en 10 responde a la prueba para cloruros: solución de cloruros con nitrato de plata S.R produce un precipitado de color blanco insoluble en ácido nítrico pero soluble en un pequeño exceso de hidróxido de amonio 6 N.

6.4.3 Rotación Específica:

entre + 6.0° y + 6.7° , calculado sobre base seca.

6.4.4 Pérdida por secado :

Secar a 105 °C por dos horas; pierde no más de 0.5 % de su peso.

#### 6.4.5 Metales pesados :

El límite no es mayor a 0.002 % , determinado por el método II.

#### 6.4.6 Valoración :

El Clorhidrato de Etambutol U.S.P contiene no menos del 98.0 % y no más del 100.5 % calculado sobre base seca.

Se disolvió aproximadamente 200 mg. de Clorhidrato de Etambutol perfectamente pesados, se transfirió a un matraz erlenmeyer conteniendo una mezcla de 100 ml. de ácido acético glacial y 5 ml. de acetato mercúrico S.R y dos gotas de cristal violeta S.I y finalmente se tituló con ácido perclórico 0.1 N S.V tratando de la misma manera un blanco para realizar las correcciones necesarias.

Calculos : cada mililitro de ácido perclórico 0.1 N, es equivalente a 13.86 mg. de  $C_{10}H_{24}N_2.HCl$  .

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Pruebas de interacción principio activo-excipiente

Los resultados obtenidos en las pruebas de interacción principio activo - excipiente, se presentan en la tabla No. 2 la cual, muestra los cambios observados en cada una de las mezclas sometidas a diferentes condiciones de temperatura, por un período de 15 días y mediante cromatografía en capa fina (ccf) se corroboró, comparando la solución problema con una solución std. U.S.P del principio activo, con una solución testigo del excipiente y con la solución contaminante de 5-hidroximetil-2-furaldehido. Lo anterior se ilustra en la figura No. 3 en la cual se muestran las cromatoplasmas obtenidas para determinar si existió o no interacción química.

MEZCLA	CONDICIONES				c.c.f	R <sub>f</sub>
	T.A	45°C	60°C	60°/HR		
Etambutol . HCl + Avicel pH 101 3 A	-	-	-	-	-	0.501
Etambutol . HCl + Almidón 3 B	-	-	-	-	-	0.482
Etambutol . HCl + Lactosa 3 C	+	+	+	+	+	0.497
Etambutol . HCl + Estearato de 3 D Magnésio	-	-	-	-	-	0.499
Lactosa + Almidón 3 E	-	-	-	-	-	0.355
Lactosa + Avicel pH 101 3 F	-	-	-	-	-	0.350
Lactosa + Estearato de 3 G Magnésio	-	-	-	-	-	0.352
Almidón + Avicel pH 101 3 H	-	-	-	-	-	0.389
Almidón + Estearato de 3 I Magnésio	-	-	-	-	-	0.394
Avicel pH 101 + Estearato de 3 J Magnésio	-	-	-	-	-	0.415

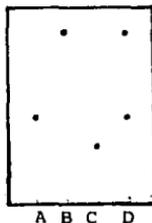
Tabla No. 2 : Pruebas de interacción principio activo-excipientes sometidas a : Temperatura ambiente(T.A), 45°C, 60°C y 60°C/5%HR (humedad relativa) determinados por cromatografía en capa fina (c.c.f). (-): no existe interacción, (+): existe interacción.

3 A



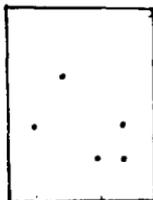
A = std. Etambutol  
 B = Avicel pH 101  
 C = Contaminante  
 D = Mezcla principio activo-excipiente

3 B



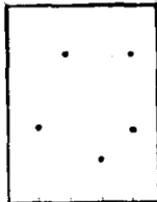
A = std. Etambutol  
 B = Almidón  
 C = Contaminante  
 D = mezcla principio activo-excipiente

3 C



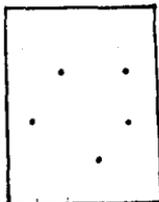
A = std. Etambutol  
 B = Lactosa  
 C = Contaminante  
 D = Mezcla principio activo-excipiente

3 D



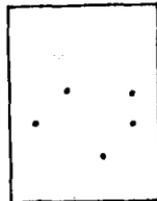
A = std. Etambutol  
 B = Estearato de magnesio  
 C = Contaminante  
 D = Mezcla principio activo-excipiente

3 E

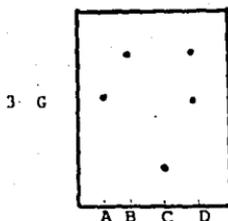


A = Lactosa  
 B = Almidón  
 C = Contaminante  
 D = mezcla entre excipientes

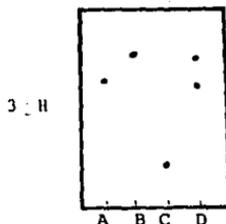
3 F



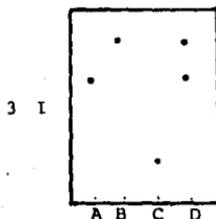
A = Lactosa  
 B = Avicel pH 101  
 C = Contaminante  
 D = Mezcla entre excipientes



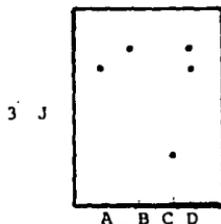
A = Lactosa  
 B = Estearato de magnesio  
 C = Contaminante  
 D = Mezcla entre excipientes



A = Almidón  
 B = Avicel pH 101  
 C = Contaminante  
 D = Mezcla entre excipientes



A = Almidón  
 B = estearato de magnesio  
 C = Contaminante  
 D = Mezcla entre excipientes



A = Avicel pH 101  
 B = Estearato de magnesio  
 C = Contaminante  
 D = Mezcla entre excipientes

Figura, No. 3 : Cromatoplasmas obtenidas en las Pruebas de Interacción principio activo-excipiente

## 7.2 Extracción del Clorhidrato de Etambutol

En la tabla No. 3, aparecen los resultados promedio obtenidos de un total de 30 extracciones de Clorhidrato de Etambutol U.S.P realizado por el método de recuperación desarrollado a nivel piloto.

La tabla No. 4, indica los resultados promedio obtenidos en 30 extracciones del principio activo, el cual se recuperó por el mismo método desarrollado y que se llevó a un escalamiento a nivel industrial.

Cantidad inicial de tabletas (gr.) equivalente a "x" mg. de Etambutol . HCl	Cantidad Extraída (mg.)	Eficiencia (%)	Identidad	Temperatura de Fusión. (°C)	Pureza (%)
1.0134 = 723.85	625.32	98.13	+	199 - 201	98.35
1.0016 = 715.42	646.16	99.50	+	198 - 200.5	98.12
1.0042 = 724.42	632.01	98.80	+	198 - 201	98.43
1.1014 = 786.71	697.10	97.93	+	199.5-202	98.35
1.1200 = 800.00	717.76	99.20	+	198.8-200	99.10
1.0236 = 731.14	622.50	98.32	+	198.- 199.5	99.60
1.0324 = 737.42	671.50	98.70	+	199 - 201.6	98.51
1.0168 = 726.28	633.31	97.90	+	198 - 199.2	99.86
1.0636 = 759.71	660.80	98.63	+	198.7-200	99.8
		$\bar{X}=98.56$			$\bar{X}=98.9$

Tabla No. 3 : Extracción del Clorhidrato de Etambutol realizada a nivel piloto. Identidad (+) : corresponde a las pruebas de identidad especificadas para el principio activo.

Cantidad inicial de tabletas (Kg.) equivalente a "X" Kg. de Etambutol . HCl	Cantidad Extraída (Kg.)	Eficiencia (%)	Identidad	Temperatura de Fusión (°C)	Pureza (%)
70.5 = 50.357	44.56	88.50	+	198 - 200	98.40
71.3 = 50.930	44.69	87.75	+	198.5-201	98.63
70.95= 50.678	44.55	87.90	+	199.2-200	98.00
70.32= 50.23	43.24	86.10	+	199-201.3	98.32
71.60= 51.14	45.83	89.62	+	198.9-201	99.15
70.80= 50.57	44.63	88.25	+	198.5-202	98.51
70.33= 50.235	44.66	88.90	+	199-202.5	98.15
71.00= 50.714	45.31	89.35	+	198-199.5	99.10
70.25= 50.178	44.40	88.5	+	198.8-201	99.3
		$\bar{X}=88.4$			$\bar{X}=98.6$

Tabla No. 4 : Escalamiento de la extracción del Clorhidrato de Etambutol realizada a nivel industrial.  
Identidad(+):corresponde a las pruebas de identidad especificadas para el principio activo.

### 7.3 Identificación del Clorhidrato de Etambutol

. Los resultados obtenidos en las diferentes pruebas de identificación -- del Clorhidrato de Etambutol extraído a nivel industrial, se muestran en la tabla No. 5

En la figura No. 4, aparecen los espectros en el Infrarrojo obtenidos durante las pruebas de identificación del principio activo.

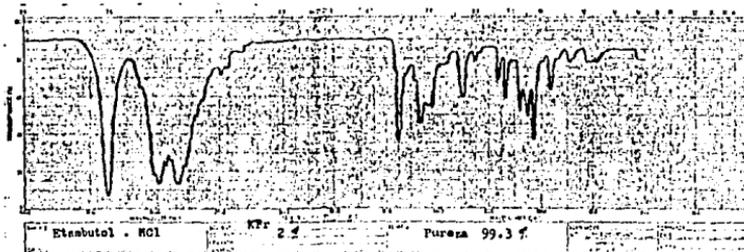
En la figura No. 5, aparece el espectro en el Infrarrojo del std de referencia U.S.P DEL Clorhidrato de Etambutol, utilizado en la comparación de los espectros del principio activo obtenido durante la extracción.

En la figura No. 6, se muestra un termograma por analisis térmico diferencial obtenido para el Clorhidrato de Etambutol.

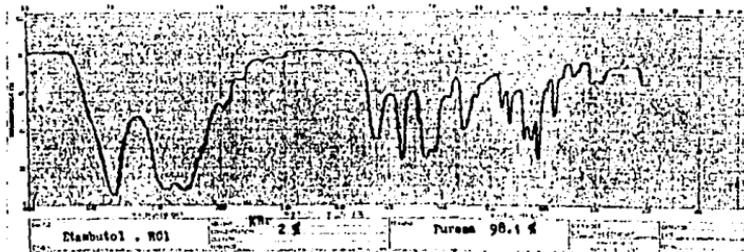
Temperatura de Fusión ( $^{\circ}\text{C}$ )	Pruebas Fisicoquímicas	Estelectroscopía en el Infrarrojo	Cromatografía en Capa Fina ( $R_f$ )
199.3-202.4	+	+	0.510
198.8-199.5	+	+	0.495
198.0-199.3	+	+	0.512
199.1-202.5	+	+	0.501
198.3-200.6	+	+	0.490
199.4-202.1	+	+	0.520
198.7-199.6	+	+	0.510
199.0-200.5	+	+	0.505
198.5-200.1	+	+	0.498

Tabla No. 5 : Pruebas de Identificación para el Clorhidrato de Etambutol recuperado a nivel industrial.  
 (+) : indica que la prueba realizada corresponde a la especificación establecida para el principio activo.

4 A



4 B



4 C

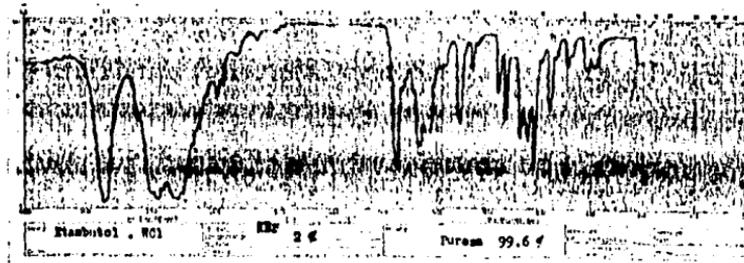


Figura 4 : Espectros en el Infrarrojo del Clorhidrato de Etambutol U.S.P recuperados a nivel industrial.

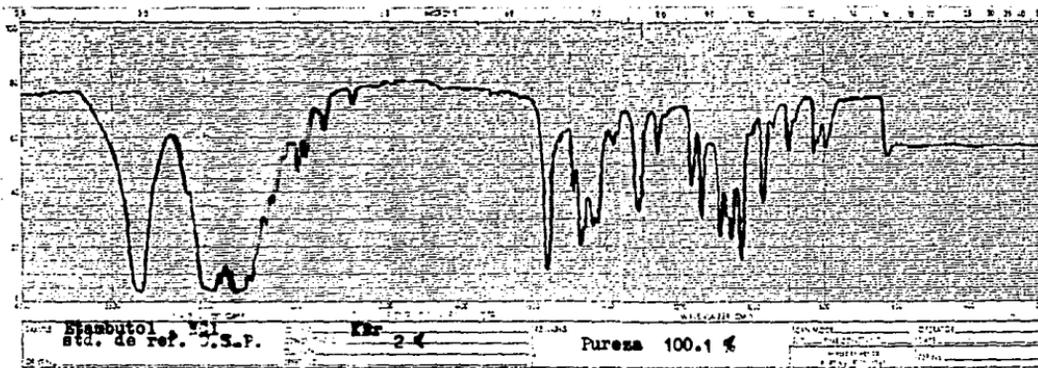


Figura No. 5 : Espectro Infrarrojo del Clorhidrato de Etambutol U.S.P.  
std. de referencia en bromuro de potasio.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

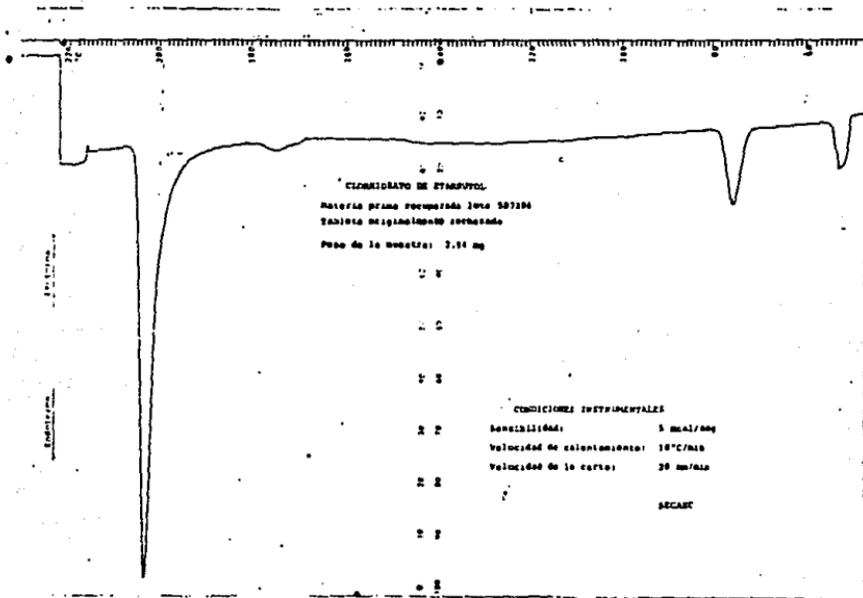


Figura No. 6 : termograma de Clorhiderato de Etambutol U.S.P recuperado a nivel industrial .

**7.4 Perfil Analítico para Clorhidrato  
de Etambutol U.S.P**

La tabla No. 6 muestra los resultados promedio de 30 datos obtenidos en la realización del perfil analítico para el Clorhidrato de Etambutol extraído a nivel industrial.

PRUEBA	RESULTADO	LIMITE U.S.P XXI
Descripción	Pasa la Prueba	Polvo cristalino de color blanco, inodoro, con fuerte sabor amargo.
Identificación	a) I.R : + b) Cloruros: +	a) muestra=std.ref. b) produce precipitado color blanco.
Rotación Específica	6.33	entre $+ 6.0^{\circ}$ y $+ 6.7^{\circ}$
Pérdida por Secado	0.39 %	no mayor a 0.5 %
Metales Pesados	Pasa la Prueba	no mayor a 0.002 %
Valoración	98.0 % y 100.5 %	98.8 %

Tabla No. 6 : Perfil Analítico para Clorhidrato de Etambutol U.S.P extraído a nivel industrial.(+) : indica que la prueba realizada corresponde a la especificación establecida para el principio activo.

## 8. ANALISIS DE RESULTADOS

En base a los resultados obtenidos en las pruebas de interacción principio activo - excipiente (tabla No. 2), se observó que únicamente hubo -- cambio en la mezcla constituida por Clorhidrato de Etambutol y Lactosa, en la cual existió interacción bajo todas las condiciones a las que fué sometida : a temperatura ambiente, se observó que existió diferencia en la coloración de blanco a amarillo ligero; a 45 ° C la coloración fué amarillo intenso; a 60 °C se observó la presencia de coloración café claro con ligero olor desagradable y a 60 °C / 5% humedad relativa se detectó un cambio -- notable en la coloración, la cual se caracterizó por una tonalidad café --- oscura y un intenso olor desagradable. Los resultados anteriores se corroboraron mediante cromatografía en capa fina ( figura No. 3) aplicando las muestras de la siguiente manera : solución std. de referencia de Clorhidrato de Etambutol U.S.P, solución testigo de Lactosa, solución contaminante de 5-hidroximetil-2-furaldehído y la solución problema (mezcla de principio activo y lactosa, figura 3 C), y se observó que la solución problema presentó dos bandas de separación las cuales al ser comparadas, una correspondió al Clorhidrato de Etambutol y otra al producto de degradación 5-hidroximetil-2-furaldehído y no se detectó ninguna que correspondiera a la Lactosa, corroborando así, lo reportado a las referencias 2, 5 y 18 que señalan la incompatibilidad entre la Lactosa y las aminas, para formar el producto de degradación de la Lactosa y las aminas, para formar el producto de degradación de la Lactosa antes mencionado, cuya formación fué favorecida por la temperatura y la humedad y sus características corresponden a las reportadas en la referencia 8.

Una vez que se comprobó que el Clorhidrato de Etambutol no sufre degradación en la forma farmacéutica en la que está contenida, se procedió a se-

leccionar el disolvente para su extracción empleando el metanol y acetona, por ser selectivos, económicos y fácilmente recuperables.

El desarrollo del método, se inició con pequeñas cantidades de muestra y los resultados obtenidos aparecen en la tabla No. 3 en la cual se observa que el rendimiento de la extracción fué del 98.5 % obteniendo una pureza del principio activo del 98.9 % en base a lo anterior, se llevó el método de extracción a un escalamiento a nivel industrial obteniendo los resultados que aparecen en la tabla No. 4, la cual muestra que las pruebas de identidad y la temperatura de fusión corresponde al Clorhidrato de etambutol del cual se recuperó un 88.4 % con una pureza del principio activo del 98.9 % .

Una vez extraído el principio activo, se procedió a realizar una serie de pruebas de identidad, las cuales aparecen en la tabla No. 5 en la que se presentan resultados positivos, los cuales corresponden al Clorhidrato de Etambutol recuperado, y la figura No. 4, se muestran algunos espectros en el Infrarrojo del principio activo extraído los cuales se obtuvieron mediante la preparación de una pastilla al homogenizar 2 mg. de la muestra con 100 mg. de bromuro de potasio anhidro, comprimiendo el polvo en una matriz por presión.

El espectro correspondiente a la figura 4 A, comparada con el std. de referencia (figura No. 5), muestra que la intensidad de los picos obtenidos es menor, lo que puede deberse a que la pastilla preparada no cumple con el caso ideal : una película transparente y de pequeño grosor constituye la obtención de un espectro bien definido.

En el espectro de la figura 4 B, se observa una diferencia con respecto al std. de referencia, lo cual puede deberse a la presencia de pequeñas impurezas en la muestra, apareciendo un pico adicional aproximadamente

1650  $\text{cm}^{-1}$  , posible razón por la cual la muestra tiene un 98 % de pureza.

En general comparando ,los espectros obtenidos ( figuras 4 A, 4B y 4C) las bandas de absorción corresponden a las mismas longitudes de onda que presenta el std. de referencia U.S.P (figura No.5) ya que en ellos aparecen las bandas de absorción correspondientes a los grupos funcionales -- caracterizan a la molecula de Clorhidrato de Etambutol a las siguientes longitudes de onda : 3350, 3000, 2700, 1454, 1310, 1080, las demás bandas corresponden al esqueleto de la molecula.

Posteriormente, se presenta un termograma (figura No. 6), obteniendo por analisis térmico diferencial de una muestra tomada del Clorhidrato de Etambutol recuperado, observando que en el inicio de la transformación el desplazamiento indica la formación de un angulo lo más cercano a  $90^{\circ}$  y el descenso se observa que es lo más perpendicular posible formando un pico estrecho, lo cual indica que la sustancia recuperada es más pura (99 %)

El analisis de esta figura, permite observar que la isoterma obtenida en el termograma correspondiente a la temperatura de fusión reportado para el compuesto (aproximadamente  $199^{\circ}\text{C}$ ) .

Lo anterior, indica que el método de extracción permite la separación del principio activo de los excipientes que constituyen a la formulación, por lo que se obtiene al compuesto con un grado de pureza aceptable (98.6 %) para su reproceso.

## 9. CONCLUSION

De acuerdo a los resultados obtenidos y al análisis de los mismos, se concluye que los objetivos planteados para el presente estudio fueron alcanzados en su totalidad, ya que en base a los antecedentes (2, 5 y 18) publicados, se verificó la inestabilidad fisicoquímica de la formulación para el producto terminado debido a que posiblemente no se consideró la gran importancia que tiene la realización de los estudios de preformulación durante el desarrollo de todo medicamento, ya que antes de establecer cualquier formulación y ser presentada, debe ser sometida a estudios de estabilidad, con lo cual podrá ser usado con la seguridad de que se producen medicamentos de mejor calidad y de que la dosis efectiva de los principios activos será la indicada brindando mayores beneficios a la comunidad sin producir reacciones de degradación que traeran como consecuencia la formación de sustancias tóxicas, lo que generalmente impide que la presentación y apariencia física del nuevo medicamento no se conserve en un período de tiempo determinado.

La degradación de uno de los excipientes favoreció el desarrollo de un método de extracción que permitió la recuperación del Clorhidrato de Etambutol a nivel industrial que se ajustó a los recursos del laboratorio, proporcionando una eficiencia del 88.4 % con una pureza del 98.6 % y cumpliendo con las especificaciones oficiales establecidas para el compuesto, por lo que se recuperó al Clorhidrato de Etambutol grado farmacéutico (U.S.P) .

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Florey K. "Analytical Profiles of Drug Substances", Vol.7, Academic Press, N.Y (1978), pág. 231 - 249.
2. Vidal M. Ma. de los Angeles. " Estudio de la Interacción Fármaco - excipiente por Calorimetría de exploración Diferencial (DSC) en tabletas de Diclorhidrato de Etambutol ". U.N.A.M , (E.N.E.P ZARAGOZA), México D.F., 1982 .
3. Arcos Juana Angelica. " Métodos de Recuperación de Ingredientes Activos en Medicamentos Obsoletos ". U.N.A.M (Facultad de Química), México D.F. , 1979.
4. Torres Saeiz de la Peña Patricia. " determinación de Etambutol por Métodos Comparativos en principios activos y en tabletas ".
5. Lachman L. Lieberman H. " The Theory and Practice of Industrial Pharmacy ", 2a. ed. (1976), pág. 334 .
6. Pharmaceutical Codex, eleventh edition, London, The Pharmaceutical Press, (1979), pág. 334 y 335 .
7. Clarke E.G.C. " Isolation and Identification Of Drugs ", vol. I, London, The Pharmaceutical Press, (1974), pág. 332

8. The Index Merck, tenth edition, Published (1983), pág. 539, 540 y 4847 .
9. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 4a. ed. México (1974), pág. 80 y 376 .
10. The United States Pharmacopeia XXI, (1985), pág. 408.
11. Kirk - Othmer. "Encyclopedia of Chemical Technology ", vol. 9, John Wiley and Sons, N.Y. pág. 721
12. Pope D.G. Ph.D , M.P.S. " Accelerated Stability Testing for prediction of drug product stability ". Feature, pág. 54, part. I, noviembre de (1980), pág. 48, part. II, diciembre (1980).
13. Valadez M.L. Olivera G.H. "Estabilidad de Medicamentos" . Rev. Nac. Cienc. farm. (1), número 6, julio (1969), pág. 19 .
14. Dunlop P. " The Furane ". N.Y. (1970), pág. 405 y 410 .
15. W.N. Hawot and G.H. Jones " The conversion of sucrose into Furan compound " part. I Journal of the Chemical Society (1944), pág. 667

16. Elderfield. " Heterocyclic Compounds ".vol. I, N.Y. 1950, pág. 121 - 124
17. Rev. Mex. Cienc. Farm., vol. 18, No. 3, septiembre (1987).
18. Handbook of Pharmaceutical excipients. American pharmaceutical Association (1988), pág. 161
19. Giral José. " Ingenieria de Procesos ", U.N.A.M (1988) .