

Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Fundación Oswaldo Cruz

# Farmacopea Brasileña

Volumen 2 - Monografías

Esta tradução é um produto de termo de cooperação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), e não substitui a versão em português.

This translation is a product of a cooperation agreement between Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA) and Pan American Health Organization (PAHO), and does not replace the portuguese version.

Esta traducción es un producto del acuerdo de cooperación entre la Agencia Brasileña de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) y la Organización Panamericana de Salud (OPAS), y no sustituye la versión en portugués.

5ª edición

Brasilia

2010

Copyright © 2010 Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria y Fundación Oswaldo Cruz/Editora  
Todos los derechos reservados. Está permitida la reproducción parcial o total de esta obra, siempre que sea citada la fuente.

5ª edición



**Presidente de la República**

Luiz Inácio Lula de la Silva

**Ministro de Estado de la Saúde**

José Gomes Tiemporão

**Director-Presidente**

Dirceu Raposo de Mello

**Adjunto del Director-Presidente**

Pedro Ivo Sebba Ramalho

**Directores**

Dirceu Aparecido Brás Barbano

José Agenor Álvares da Silva

Maria Cecília Martins Brito

**Adjunto de Directores**

Luiz Roberto da Silva Klassmann

Neilton Araujo de Oliveira

Luiz Armando Erthal

**Chefe de Gabinete**

Iliana Alves Canoff

**Elaboración y edición:**

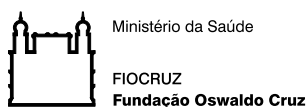
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

71205-050, Brasília – DF

Tel.: (61) 3462-6000

Sitio web: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)



**Presidente**

Paulo Gadelha

**Vicepresidente de Ensino, Información y Comunicação**

Maria del Carmo Leal



**Directora**

Maria do Carmo Leal

**Editor Ejecutivo**

João Carlos Canossa Mendes

**Editores Científicos**

Nísia Trindade Lima y Ricardo Ventura Santos

**Consejo Editorial**

Ana Lúcia Teles Rabello

Armando de Oliveira Schubach

Carlos E. A. Coimbra Jr.

Gerson Oliveira Penna

Gilberto Hochman

Joseli Lannes Vieira

Lígia Vieira da Silva

Maria Cecília de Souza Minayo

---

Brasil. Farmacopea Brasileira, volumen 2 / Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Brasília: Anvisa, 2010.  
904p., 2v/il.

1. Sustancias farmacéuticas químicas, vegetales y biológicas. 2. Medicamentos y relacionados. 3. Especificaciones y método de análisis. I Título.

ISBN 978-85-88233-41-6

---

## **RESOLUCIÓN DE LA DIRECCIÓN COLEGIADA - RDC N° 49, DE 23 DE NOVIEMBRE DE 2010**

Aprueba la Farmacopea Brasileña, 5ª edición y da otras providencias.

La Dirección Colegiada de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, en el uso de la atribución que le otorga el inciso IV del art. 11 del Reglamento aprobado por el Decreto n°. 3.029, de 16 de abril de 1999, y teniendo en vista lo dispuesto en el inciso II y §§ 1° y 3° del art. 54 del Reglamento Interno aprobado en los términos del Anexo I de la Ordenanza N° 354 de la ANVISA, del 11 de agosto del 2006, reeditada en el DOU (Diario Oficial de la Unión) de 21 de agosto de 2006, y además lo que consta del art. 7° inciso XIX de la Ley n°. 9.782, del 26 de enero de 1999, en reunión realizada el 11 de noviembre del 2010, adopta la siguiente Resolución de la Dirección Colegiada y yo, Director Presidente, determino su publicación:

Art. 1° Queda aprobada la Farmacopea Brasileña, 5ª edición, constituida del Volumen 1 - Métodos Generales y textos y Volumen 2 - Monografías.

Art. 2° Los insumos farmacéuticos, los medicamentos y otros productos sujetos a la vigilancia sanitaria deben atender a las normas y especificaciones establecidas en la Farmacopea Brasileña.

Párrafo único. En la ausencia de monografía oficial de materia prima, formas farmacéuticas, relacionados y métodos generales en la quinta edición de la Farmacopea Brasileña, para el control de insumos y productos farmacéuticos se admitirá la adopción de monografía oficial, en su última edición, de códigos farmacéuticos extranjeros, en la forma dispuesta en normas específicas.

Art. 3° Está prohibida la impresión, distribución, reproducción o venta de la Farmacopea Brasileña, 5ª edición sin la previa y expresa anuencia de la ANVISA.

Párrafo único. Sin perjuicio de lo dispuesto en el encabezado de este artículo, la ANVISA dispondrá gratuitamente en su sitio web copia de la quinta edición y de sus actualizaciones.

Art. 4° Queda autorizada la Fundación Oswaldo Cruz, por medio de la Editora Fiocruz, para la comercialización de los ejemplares de la quinta edición de la Farmacopea Brasileña.

Art. 5° Quedan revocadas todas las monografías y métodos generales de las ediciones anteriores de la Farmacopea Brasileña.

Art. 6° Esta Resolución entrará en vigor noventa (90) días después de su publicación.

Brasilia, 24 de noviembre del 2010

**DIRCEU RAPOSO DE MELLO**

Director Presidente de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria

Publicada en el DOU N° 224, 24 de noviembre del 2010

---

# ÍNDICE

---

## Volumen 1

- 1 PREFACIO
- 2 HISTÓRICO
- 3 FARMACOPEA BRASILEÑA
- 4 GENERALIDADES
- 5 MÉTODOS GENERALES
  - 5.1 Métodos generales aplicados a medicamentos
  - 5.2 Métodos físicos y físico químicos
  - 5.3 Métodos químicos
  - 5.4 Métodos de farmacognosia
  - 5.5 Métodos biológicos, ensayos biológicos y microbiológicos
  - 5.6 Métodos inmunoquímicos
  - 5.7 Métodos físicos aplicados a materiales quirúrgicos y hospitalarios
- 6 RECIPIENTES PARA MEDICAMENTOS Y RELACIONADOS
  - 6.1 Recipientes de vidrio
  - 6.2 Recipientes plásticos
- 7 PREPARACIÓN DE PRODUCTOS ESTÉRILES
  - 7.1 Esterilización y garantía de esterilidad
  - 7.2 Indicadores biológicos
  - 7.3 Proceso aséptico
  - 7.4 Salas limpias y ambientes controlados asociados
  - 7.5 Procedimientos de liberación
- 8 PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS APLICABLES A LOS ENSAYOS BIOLÓGICOS
  - 8.1 Glosario de símbolos
  - 8.2 Fundamentos
  - 8.3 Valores atípicos
  - 8.4 Ensayos directos
  - 8.5 Ensayos indirectos cuantitativos
  - 8.6 Promedios móviles
  - 8.7 Ensayos indirectos “todo o nada”
  - 8.8 Combinación de estimativas de potencia
  - 8.9 Tablas estadísticas
  - 8.10 Ejemplos de cálculos estadísticos aplicados en ensayos biológicos
- 9 RADIOFÁRMACOS



<b>10</b>	EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA Y BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS	
<b>11</b>	AGUA PARA USO FARMACÉUTICO	
<b>12</b>	SUSTANCIAS QUÍMICAS DE REFERENCIA	
<b>13</b>	SUSTANCIAS COLORANTES	
<b>14</b>	REACTIVOS	
<b>14.1</b>	Indicadores y soluciones indicadoras	
<b>14.2</b>	Reactivos y soluciones reactivas	
<b>14.3</b>	Soluciones volumétricas	
<b>14.4</b>	Tampones	
	<b>ANEXO A - TABLA PERIÓDICA DE LOS ELEMENTOS QUÍMICOS - NOMBRES, SÍMBOLOS Y MASAS ATÓMICAS</b>	
	<b>ANEXO B - UNIDADES DEL SISTEMA INTERNACIONAL (SI) USADAS EN FARMACOPEIAS Y EQUIVALENCIAS CON OTRAS UNIDADES</b>	
	<b>ANEXO C - SOLVENTES PARA CROMATOGRAFÍA</b>	
	<b>ANEXO D - ALCOHOLIMETRÍA</b>	

## **Volume 2**

<b>ESTRUCTURA GENERAL DE LAS MONOGRAFÍAS</b>	555
<b>MONOGRAFÍAS</b>	557
<b>ÍNDICE ALFABÉTICO</b>	1383



# ESTRUCTURA GENERAL DE LAS MONOGRAFÍAS

Farmacopea Brasileña, 5ª edición 83

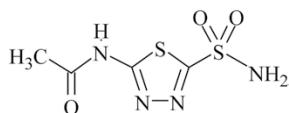
a

1

## ACETAZOLAMIDA

2

Acetazolamidum



3

$C_4H_6N_4O_3S_2$ ; 222,25

4

acetazolamida; 00063

5

*N*-[5-(Aminossulfonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

6

[59-66-5]

6

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_4H_6N_4O_3S_2$ , con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en cloroformo, éter etílico y tetracloruro de carbono. Soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

### IDENTIFICACIÓN

7

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de acetazolamida SQR<sub>1</sub> preparado de manera idéntica. En el caso que el espectro de la muestra no se presente idéntico al del estándar, disolver, separadamente, la muestra y el estándar en etanol, evaporar hasta sequedad y repetir la prueba con los residuos.

8

**B.** El espectro de absorción en el ultravioleta (5.2.14) en la banda de 230 nm a 260 nm, de solución a 0,003% (p/v) en hidróxido de sodio 0,01 M, exhibe máximo en 240 nm y la absorbancia es de 0,49 a 0,52. El espectro de absorción en el ultravioleta, en la banda de 260 nm a 350 nm, de solución a 0,00075% (p/v) en hidróxido de sodio 0,01 M, exhibe máximo en 292 nm y la absorbancia es de 0,43 a 0,46.

9

**C.** En tubo de ensayo, añadir 20 mg de la muestra, 4 mL de ácido clorhídrico 2 M y 0,2 g de zinc en polvo. Colocar tira de papel de acetato de plomo sobre la abertura del tubo. Ocurre desprendimiento de ácido sulfhídrico y oscurecimiento del papel.

**D.** Disolver 25 mg de la muestra en mezcla de 0,1 mL de hidróxido de sodio SR y 5 mL de agua. Añadir 1 mL de sulfato cúprico SR. Se produce precipitado azul verdoso.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 1 g de la muestra en 10 mL de hidróxido de sodio M. La solución obtenida no es más

opalescente que la *Suspensión de referencia II* (5.2.25) y no es más intensamente colorida que la *Solución de referencia de color* (5.2.12), preparada como descrito a continuación.

**Solución de referencia de color:** mezclar 4,8 mL de *Solución base de cloruro férrico*, 1,2 mL de *Solución base de cloruro de cobalto* y 14 mL de ácido clorhídrico a 1% (v/v). Diluir 12,5 mL de esa solución con 87,5 mL de ácido clorhídrico a 1% (v/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de amoníaco, acetato de etilo y alcohol isopropílico (20:30:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución a 5 mg/mL de la muestra en mezcla de etanol y acetato de etilo (1:1).

**Solución (2):** diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con mezcla de etanol y acetato de etilo (1:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (1,0%).

**Metales pesados** (5.3.2.3). Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos** (5.3.2.2). Disolver 0,96 g de la muestra en 20 mL de agua, calentar a la ebullición hasta completa disolución. Enfriar con agitación y filtrar. Proseguir conforme descrito en Ensayo límite para sulfatos, utilizando 1 mL de ácido sulfúrico estándar. Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Pérdida por desecación** (5.2.9). Determinar en 1 g de la muestra, en estufa, entre 100 °C y 105 °C. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas** (5.2.10). Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

### DETERMINACIÓN

Disolver 0,2 g de la muestra en 25 mL de dimetilformamida. Titular con hidróxido de sodio etanólico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sodio etanólico 0,1 M SV equivale a 22,225 mg de  $C_4H_6N_4O_3S_2$ .

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, protegidos de la luz.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CLASE TERAPÉUTICA

Diurético.

1 Nombre de la monografía

2 Denominación Común Internacional - DCI (International Nonproprietary Name - INN)

3 Fórmula molecular y masa molecular (g/mol)

4 Denominación Común Brasileña - DCB y número DCB

5 Nombre químico (según las reglas de la Iupac)

6 Registro CAS

7 Reactivos (descripción en el capítulo 14)

8 Sustancia Química de Referencia - SQR (lista completa: [www.anvisa.gov.br/farmacopeia](http://www.anvisa.gov.br/farmacopeia))

9 Número del método general



## AGUACATERO

### *Persea folium*

*Persea americana* Mill. – LAURACEAE

La droga vegetal está constituida por las hojas secas conteniendo, como mínimo, 0,4% de flavonoides totales expresados en apigenina y 0,14% de aceite volátil.

#### SINONIMIA CIENTÍFICA

*Persea gratissima* Gaertn. f.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La hoja es inodora y de sabor suavemente astringente.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Hojas simples, elípticas, oblongas u ovalacuminadas, semicoriáceas, de márgenes enteras, más o menos onduladas; lámina con 8,0 cm a 20,0 cm de largo y 4,0 cm a 9,0 cm de ancho; pecíolo de hasta 5 cm de largo y 3 mm a 4 mm de ancho en la base; cuando frescas son de color verde oscuro en la parte adaxial, poco brillantes y casi lisas, y de parte abaxial de color verde más claro, opaca y un tanto áspera; hojas secas de coloración hasta castaño claro. Nervadura principal ominente en la parte abaxial, con nervaduras secundarias oblicuas, también prominentes, dando origen a las nervaduras terciarias que si anastomosan en fina trama.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

La lámina foliar es hipostomática y de simetría dorsiventral. La epidermis, en vista frontal, en la parte adaxial, está formada por células poligonales, con células de paredes levemente sinuosas y raros tricomas tectores unicelulares, cortos a largos, de paredes espesas; en la parte abaxial generalmente es formada por células menores, rectangulares o redondeadas, con paredes periclinales levemente convexas. La cutícula es granulosa y los estomas son anomocíticos, con 3 a 4 células subsidiarias. Tricomas tectores son frecuentes en hojas jóvenes y raros en hojas adultas. En sección transversal, la epidermis es uniestratificada en ambas partes, con cutícula espesa. En la parte adaxial las células son alargadas en el sentido transversal. El mesófilo es formado por una o de las capas de células palizadas, alargadas, presentando muchos idioblastos secretores de mucílago y aceite volátil, voluminosos y redondeados. El parénquima esponjoso presenta pocas capas de células irregulares, con grandes espacios intercelulares. Puede ocurrir una conformación diferenciada del mesófilo, junto a los idioblastos secretores, formada por células parenquimáticas alargadas y achatadas tangencialmente, de paredes espesas. La nervadura principal muestra un haz vascular colateral desarrollado, envuelto por una cubierta esclerenquimática, prácticamente continua. Pequeños cristales fusiformes, de oxalato de calcio, ocurren en células parenquimáticas próximas a las nervaduras. En la base de la lámina foliar, de los otros haces colaterales pequeños ocurren junto al borde, dirigidos para la parte adaxial.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo cumple con todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: coloración verde oscura; fragmentos de la epidermis dirigida para la parte adaxial con células poligonales isodiamétricas, recubierta por cutícula espesa; fragmentos de la epidermis dirigida para la parte abaxial, con células menores; fragmentos de la epidermis dirigida para la parte abaxial con estomas anomocíticos; fragmentos de la epidermis dirigida para la parte abaxial con tricomas tectores; tricomas tectores enteros acompañados de células de la epidermis o aislados; fragmentos de tricomas tectores; fragmentos del mesófilo con idioblastos secretores redondeados; fragmentos de nervadura, como descrita, acompañados de células conteniendo cristales fusiformes.

#### IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF254, con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de acetato de etilo, ácido fórmico y agua (80:10:10) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de la *Solución (1)*, recién preparada, descrita a continuación.

*Solución (1)*: preparar tintura 20% (p/v) de las hojas pulverizadas con etanol a 65% (v/v) por maceración o percolación.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con lanisaldehído SR. Examinar bajo luz visible. Observar cinco manchas principales de coloración amarillenta: en la parte superior del cromatograma, una mancha aislada y de los manchas bien próximas un poco abajo; en la parte mediana del cromatograma, de los otras manchas próximas. En la parte inferior del cromatograma, observar una mancha de coloración rosa y otra, más abajo, de coloración azulada.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2,0%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 12,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 5,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.4.2.6).** Como máximo 10,0%.

#### DETERMINACIÓN

##### Aceites volátiles

Proceder conforme descrito en Determinación de aceites volátiles en drogas vegetales (5.4.2.7). Utilizar balón de 1000 mL conteniendo 500 mL de agua como líquido de destilación. Utilizar planta seca raspada y no golpeada. Proceder inmediatamente a la determinación del aceite volátil a partir de 100 g de la droga raspada. Destilar por 4 horas.

**Flavonoides totales**

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible (5.2.14)*. Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución stock*: pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de la droga pulverizada (800 µm) y colocar en balón de fondo redondo de 100 mL. Añadir a la droga 1 mL de solución acuosa de metenamina a 0,5% (p/v), 30 mL de solución de etanol a 50% (v/v) y 2 mL de ácido clorhídrico. Calentar en manta de calefacción por 30 minutos, bajo reflujo. Filtrar la mezcla a través de algodón para balón volumétrico de 100 mL. Retornar el residuo de la droga y el algodón al balón de fondo redondo, añadir más 30 mL de solución de etanol a 50% (v/v) y calentar nuevamente, bajo reflujo, durante 15 minutos. Filtrar nuevamente a través de algodón para el mismo balón volumétrico de 100 mL. Repetir la operación, retornar nuevamente el residuo de la droga y el algodón para el balón de fondo redondo, añadir 30 mL de solución de etanol a 50% (v/v), calentar bajo reflujo, por 15 minutos y filtrar para el mismo balón volumétrico de 100 mL. Después de enfriamiento, completar el volumen del balón volumétrico de 100 mL con solución de etanol a 50% (v/v).

*Solución muestra*: añadir 10 mL de la *Solución stock* en balón volumétrico de 25 mL con 2 mL de solución de cloruro de aluminio a 5% (p/v) en solución de etanol a 50% (v/v)

y completar el volumen con solución de etanol 50% (v/v). Después de 30 minutos hacer la lectura.

*Solución blanco*: añadir 10 mL de la *Solución stock* en balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de etanol a 50% (v/v).

Medir la absorbancia de la *Solución muestra* a 425 nm, utilizando la *Solución blanco* para ajuste del cero. El tenor de flavonoides totales, expresados en apigenina por 100 g de droga seca, es calculado según la expresión:

$$\text{TFT} = \frac{\text{Abs} \times 250}{(\text{m} - \text{PD}) \times 336,5}$$

en que

TFT = tenor de flavonoides totales;

Abs = absorbancia de la *Solución muestra*;

250 = factor de dilución;

m = masa de la droga (g);

PD = pérdida por desecación;

336,5 = absorptividad específica de la apigenina.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y del calor.

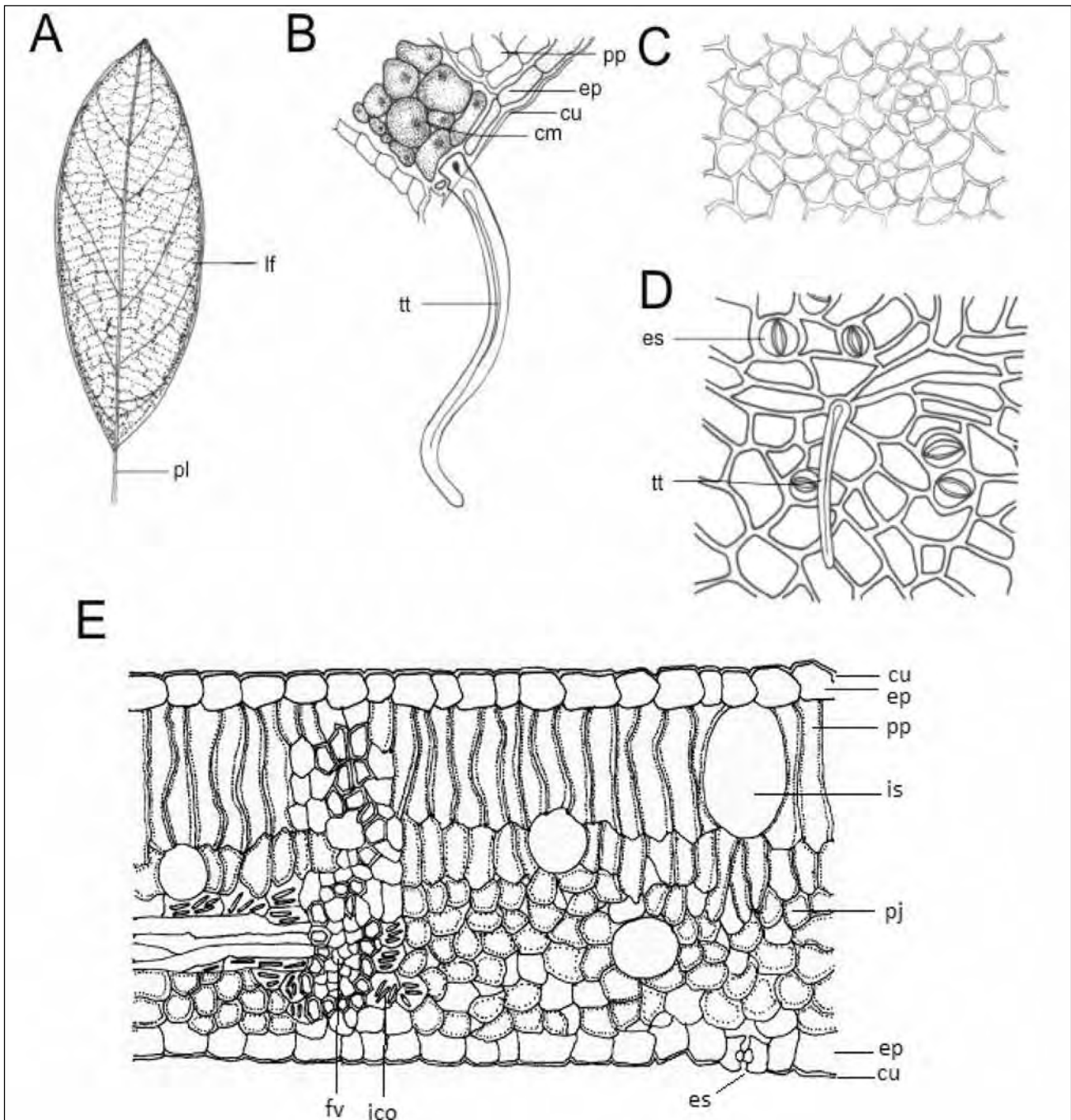
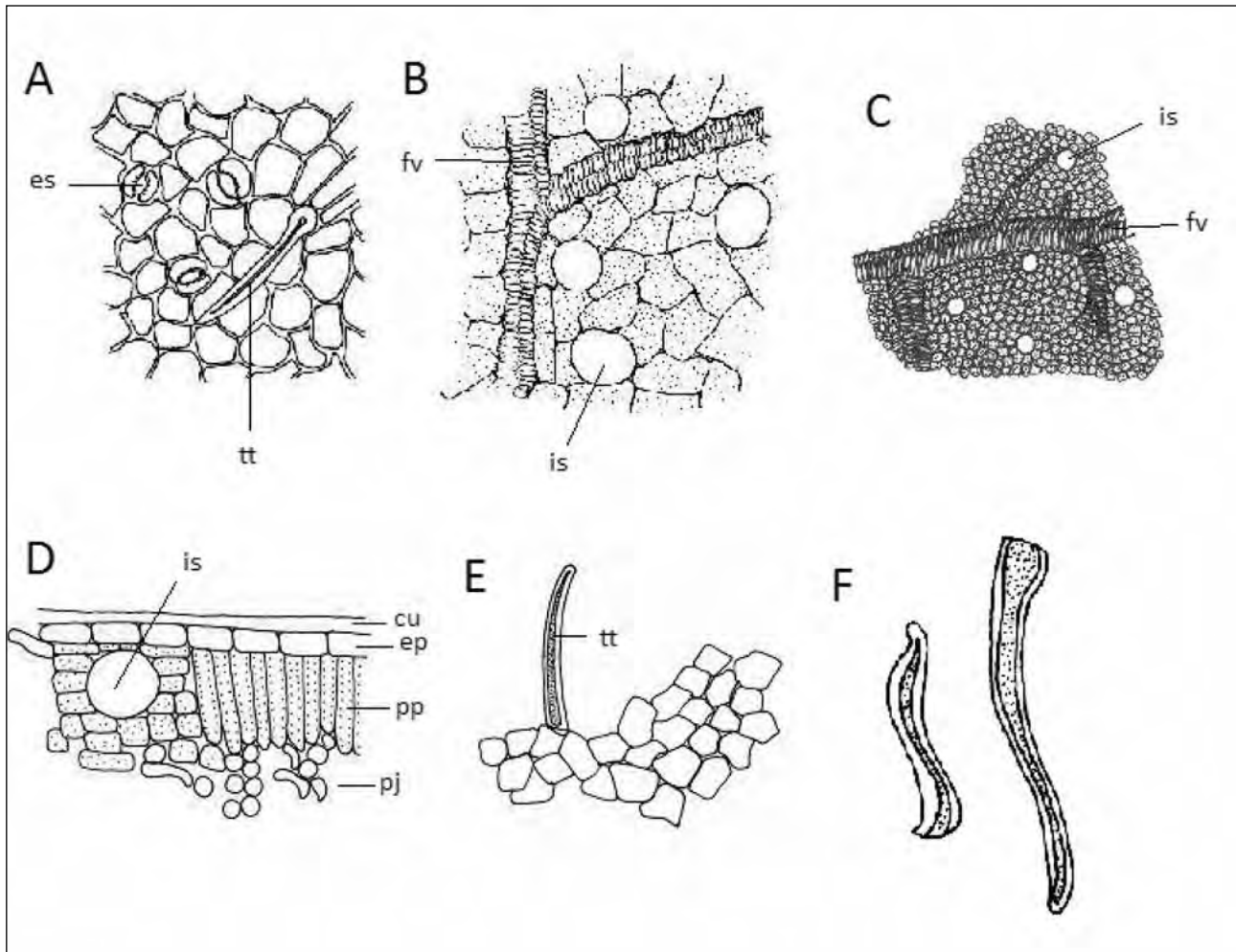


Figura 1 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Persea americana* Mill.

Complemento de la explicación de la **Figura 1**.

A – hoja en vista frontal: lámina foliar (lf); peciolo (pl). B – detalle parcial de la epidermis dirigida para la parte abaxial, en sección transversal: parénquima palizada (pp); epidermis (ep); cutícula (cu); célula conteniendo mucílago (cm); tricoma tector (tt). C – detalle parcial de la epidermis dirigida para la parte adaxial, en vista frontal. D – detalle parcial de la epidermis dirigida para la parte abaxial, en vista frontal: estoma (es); tricoma tector (tt). E – detalle de porción de la lámina foliar, en sección transversal: cutícula (cu); epidermis (ep); parénquima palizada (pp); idioblasto secretor (is); parénquima esponjoso (pj); estoma (es); idioblasto con cristales de oxalato de calcio (ico); haz vascular (fv).





**Figura 2** – Aspectos de la microscopía del polvo en *Persea americana* Mill.

Complemento de la explicación de la **Figura 2**.

A – fragmento de la epidermis dirigida para la parte abaxial: estoma (es); tricoma tector (tt). B y C – fragmentos de la lámina foliar, en vista frontal, con destaque para haz vascular y idioblastos secretores: haz vascular (fv); idioblasto secretor (is). D – fragmento de la lámina foliar en sección transversal, mostrando idioblasto secretor acompañado de células con conformación diferenciada: idioblasto secretor (is); cutícula (cu); epidermis (ep); parénquima palizada (pp); parénquima esponjoso (pj). E – fragmento de la epidermis: tricoma tector (tt). F – fragmentos de tricoma.



**ACETATO DE DEXAMETASONA CREMA**

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{24}H_{31}FO_6$ .

**IDENTIFICACIÓN**

El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la Solución muestra, obtenida en el método de Determinación, corresponde a aquel del pico principal de la Solución estándar.

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA**

**Conteo de microorganismos viables totales (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

Investigación y *Identificación* de patógenos (5.5.3.1.3). Cumplela prueba.

**DETERMINACIÓN**

Proceder conforme descrito en Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 240 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílicequímicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a la temperatura de 40 °C; flujo de la Fase móvil de 1,2 mL/minuto.

Fase móvil: mezcla de metanol y agua (65:35).

Solución estándar: pesar, exactamente, cerca de 20 mg de acetato de dexametasona SQR y transferir para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 50 mL de metanol y dejar en ultrasonido para disolver. Completar el volumen con metanol y mezclar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con Fase móvil y homogeneizar.

Solución muestra: transferir cantidad de la muestra, cuidadosamente pesada, equivalente a 2 mg de acetato de dexametasona. Añadir 40 mL de metanol y dejar en ultrasonido, agitando con varilla de vidrio, hasta disolver. Transferir cuantitativamente para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20  $\mu$ L de la Solución estándar. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2%.

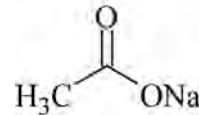
Procedimiento: inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de las Soluciones estándar y muestra, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{24}H_{31}FO_6$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas para la Solución estándar y Solución muestra.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados y al abrigo del calor excesivo.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**ACETATO DE SODIO**  
**Natrii acetat**

$C_2H_3NaO_2$ ; 82,03

$C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$ ; 136,08

acetato de sodio; 00087

acetato de sodio trihidratado; 00088

Sal de sodio del ácido acético (1:1)

[127-09-3]

Sal de sodio del ácido acético hidratado (1:1:3)

[6131-90-4]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_2H_3NaO_2$ , con relación a la sustancia desecada.

**DESCRIPCIÓN**

**Características físicas.** Cristales incoloros, transparentes, el polvo cristalino blanco, granular, o copos blancos. Inodoro y con leve olor acetoso, tiene sabor salino ligeramente amargo. Eflorece al aire caliente y seco.

**Solubilidad.** Muysoluble en agua, soluble en etanol.

**IDENTIFICACIÓN**

**A.** Responde a las reacciones del ion acetato (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

**ENSAYOS DE PUREZA**

**Aspecto de la solución.** La solución acuosa a 10% (p/v) es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**pH (5.2.19).** Preparar una solución que contenga 5% (p/v) de  $C_2H_3NaO_2$  y proceder conforme descrito en *Determinación del pH*. Entre 7,5 y 9,2.

**Materia insoluble.** Disolver el equivalente a 20 g de acetato de sodioanhidro, con agua a 150 mL. Preparar esa solución en un matraz y calentar hasta ebullición. Cubrir el matraz con vidrio de reloj y dejarlo en baño maría por una hora. Filtrar en un filtro previamente pesado, lavar y secar a 105 °C hasta peso constante. Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Calcio y magnesio.** Pesar el equivalente a 0,2 g de acetato de sodioanhidro y disolver en 20 mL de agua. Añadir 2 mL de los siguientes reactivos: hidróxido de amonio 6 M,

oxalato de amonio SR y fosfato de sodio dibásico a 12% (p/v). Ninguna turbidez es desarrollada durante 5 minutos.

**Potasio.** Pesar el equivalente a 3 g de acetato de sodio anhidro y disolver en 5 mL de agua. Acidificar la solución con algunas gotas de ácido acético M, y añadir cinco gotas de cobaltinitrito de sodio SR. Ningún precipitado es formado.

**Arsénico (5.3.2.5).** Disolver el equivalente a 1 g de acetato de sodioanhidro en 35 mL de agua y proceder conforme Ensayo límite para arsénico. Como máximo 0,0003% (3 ppm).

**Cloruro (5.3.2.1).** El equivalente a 1 g de acetato de sodio anhidro no presenta más cloruro que el equivalente a 0,5 mL de ácido clorhídrico 0,02 M SV. Como máximo 0,035% (350 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Proceder conforme descrito en Método I utilizando 10 mL de la solución obtenida en Aspecto de la solución. Utilizar 1 mL de Solución estándar de hierro (10 ppm). Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el Método I. Disolver el equivalente a 4,2 g de acetato de sodioanhidro para balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con agua y proceder conforme descrito en Ensayo límite para metales pesados utilizando Solución estándar de plomo (2 ppm Pb). Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** El equivalente a 10 g de acetato de sodio anhidro no presenta más sulfatos que el equivalente a 0,50 mL de ácido sulfúrico 0,01 M SV. Como máximo 0,005% (50 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa a 105 °C, hasta peso constante. La forma hidratada pierde de 38% a 41% de su peso; la forma anhidrapierde como máximo 1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso* (5.3.3.5). Pesar cantidad equivalente a 0,2 g de acetato de sodio previamente desecado y disolver en 25 mL de ácido acético glacial, calentar si necesario para completa solubilización. Añadir de los gotas de 1-naftolbenzéina. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV. Hacer una determinación en blanco y realizar las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 8,203 mg de  $C_2H_3NaO_2$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

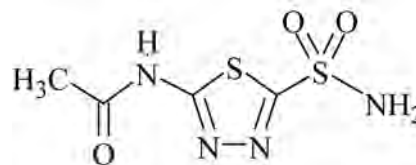
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Ayudante farmacéutico utilizado en soluciones para diálisis.

## ACETAZOLAMIDA Acetazolamidum



$C_4H_6N_4O_3S_2$ ; 222,25  
acetazolamida; 00063

*N*-[5-(Aminossulfonyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida  
[59-66-5]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_4H_6N_4O_3S_2$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en cloroformo, éter etílico y tetracloruro de carbono. Soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de acetazolamida SQR, preparado de manera idéntica. En el caso que el espectro de la muestra no se presente idéntico al del estándar, disolver, separadamente, la muestra y el estándar en etanol, evaporar hasta sequedad y repetir la prueba con los residuos.

**B.** El espectro de absorción en el ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 260 nm, de solución a 0,003% (p/v) en hidróxido de sodio 0,01 M, exhibe máximo en 240 nm y la absorbancia es de 0,49 a 0,52. El espectro de absorción en el ultravioleta, en la banda de 260 nm a 350 nm, de solución a 0,00075% (p/v) en hidróxido de sodio 0,01 M, exhibe máximo en 292 nm y la absorbancia es de 0,43 a 0,46.

**C.** En tubo de ensayo, añadir 20 mg de la muestra, 4 mL de ácido clorhídrico 2 M y 0,2 g de zinc en polvo. Colocar tira de papel de acetato de plomo sobre la abertura del tubo. Ocurre desprendimiento de ácido sulfhídrico y oscurecimiento del papel.

**D.** Disolver 25 mg de la muestra en mezcla de 0,1 mL de hidróxido de sodio SR y 5 mL de agua. Añadir 1 mL de sulfato cúprico SR. Se produce precipitado azul verdoso.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 1 g de la muestra en 10 mL de hidróxido de sodio M. La solución obtenida no es más opalescente que la *Suspensión de referencia II (5.2.25)* y no es más intensamente colorida que la *Solución de referencia de color (5.2.12)*, preparada como descrito a continuación.

*Solución de referencia de color:* mezclar 4,8 mL de *Solución base de cloruro férrico*, 1,2 mL de *Solución base de cloruro de cobalto* y 14 mL de ácido clorhídrico a 1% (v/v). Diluir 12,5 mL de esa solución con 87,5 mL de ácido clorhídrico a 1% (v/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de amoníaco, acetato de etilo y alcohol isopropílico (20:30:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 5 mg/mL de la muestra en mezcla de etanol y acetato de etilo (1:1).

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con mezcla de etanol y acetato de etilo (1:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (1,0%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Disolver 0,96 g de la muestra en 20 mL de agua, calentar a la ebullición hasta completa disolución. Enfriar con lagitación y filtrar. Proseguir conforme descrito en Ensayo límite para sulfatos, utilizando 1 mL de ácido sulfúrico estándar. Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra, en estufa, entre 100 °C y 105 °C. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Disolver 0,2 g de la muestra en 25 mL de dimetilformamida. Titular con hidróxido de sodio etanólico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sodio etanólico 0,1 M SV equivale a 22,225 mg de C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

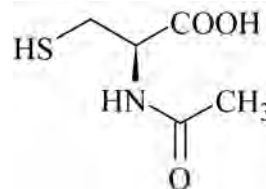
En recipientes herméticos, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Diurético.

ACETILCISTEINA  
Acetylcysteinum

C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S; 163,19  
acetilcisteína; 00067  
N-Acetil-L-cisteína  
[616-91-1]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi incoloro.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua y etanol, prácticamente insoluble en cloruro de metileno.

## Constantes físico químicas.

*Banda de fusión (5.2.2):* 104 °C a 110 °C.

*Poder rotatorio específico (5.2.8):* +21° a +27°, con relación a la sustancia desecada. En balón volumétrico de 25 mL, añadir 1,25 g de la muestra, 1 mL de edetato disódico a 1% (p/v), 7,5 mL de hidróxido de sodio SR y homogeneizar. Completar el volumen con tampón fosfato pH 7,0.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de acetilcisteína SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver cerca de 1 g de la muestra en 20 mL de agua y añadir 0,05 mL de nitroprusiato de sodio 5% (p/v) y 0,05 mL de hidróxido de amonio. Se desarrolla coloración violeta oscura.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución de la muestra a 5% (p/v) es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 2,0 a 2,8. Determinar en solución a 1% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Humedecer 2 g de la muestra, cuidadosamente, gota a gota, con 2 mL de ácido nítrico y proseguir conforme descrito en *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra, en estufa a 70 °C, bajo presión reducida, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 2 g de muestra. Como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Pesar, exactamente, cerca de 0,14 g de la muestra, diluir en 60 mL de agua y añadir 10 mL de ácido clorhídrico 2 M. Enfriar en baño de hielo, añadir 10 mL de yoduro de potasio SR y titular con yodo 0,05 M SV, determinando el punto final potenciométricamente o utilizando 1 mL de almidón SI como indicador. Cada mL de yodo 0,05 M SV equivale a 16,319 mg de  $C_5H_9NO_3S$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 214 nm; columna de 300 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* disolver 6,8 g de fosfato de potasio monobásico en 1000 mL de agua. Filtrar y ajustar el pH en 3,0 con ácido fosfórico.

*Solución estándar interno:* transferir, aproximadamente, 1 g de DL-fenilalanina para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con metabissulfito sódico a 0,05% (p/v) recientemente preparado. Homogeneizar.

*Solución muestra:* pesar, exactamente, cerca de 1 g de la muestra y transferir para balón volumétrico de 100 mL. Completar el volumen con metabissulfito sódico a 0,05% (p/v) y homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución y 5 mL de la *Solución estándar interno* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con metabissulfito sódico a 0,05% (p/v).

*Solución estándar:* transferir, exactamente, cerca de 0,1 g de acetilcisteína SQR para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con metabissulfito sódico a 0,05% (p/v). Transferir 5 mL de esta solución y 5 mL de la *Solución estándar interno* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con metabissulfito sódico a 0,05% (p/v), obteniendo solución a 0,5 mg/mL.

Inyectar 5 µL de la *Solución estándar*. La resolución entre los picos correspondientes a la acetilcisteína y la DL-fenilalanina no es menor de 6. El desvío estándar relativo de

las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 5 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos correspondientes a la acetilcisteína y la DL-fenilalanina. Calcular el tenor de  $C_5H_9NO_3S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas para la relación acetilcisteína/DL-fenilalanina con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

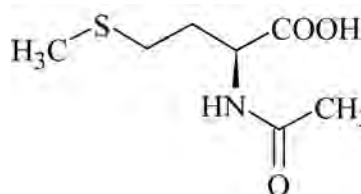
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Mucolítico.

### ACETILMETIONINA Acetylmethioninum



$C_7H_{13}NO_3S$ ; 191,25  
acetilmethionina; 00074  
N-Acetil-L-metionina  
[65-82-7]

Contiene, por lo menos, 98,0% de  $C_7H_{13}NO_3S$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco, de leve olor peculiar desagradable y sabor levemente amargo.

**Solubilidad.** Soluble en agua, acetona y etanol hirviendo.

## Constantes físico químicas.

*Banda de fusión (5.2.2):* 114 °C a 116 °C.

## IDENTIFICACIÓN

Disolver 10 mg de muestra en 1 mL de agua destilada y añadir, sucesivamente, bajo agitación, 1 mL de hidróxido de sodio 5 M, 1 mL de glicerol y 0,3 mL de nitroprusseto de sodio 5% (p/v). Calentar entre 35 °C y 40 °C, durante 10 minutos, y enfriar en baño de hielo, durante 2 minutos. Añadir 1,5 mL de ácido clorhídrico SR y agitar. Se desarrolla coloración rojo-púrpura.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 0,2 g de la muestra en 2 mL de agua destilada. La solución obtenida es límpida (5.2.25). Añadir 38 mL de agua destilada y reservar esta solución para los demás ensayos.

**Hierro (5.3.2.4).** Utilizar el *Método I*. Determinar en 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Como máximo 0,005% (50 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Determinar en 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Como máximo 0,015% (150 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Determinar en 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 4 horas, hasta peso constante. Como máximo 2,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,3 g de muestra y transferir para un Erlenmeyer con tapa. Añadir 100 mL de agua, 5 g de fosfato de potasio dibásico, 2 g de fosfato de potasio monobásico y 2 g de yoduro de potasio. Agitar hasta disolución completa. Añadir 50 mL de yodo 0,05 M SV, agitar y dejar en reposo por 30 minutos. Titular el exceso de yodo con tiosulfato de sodio 0,1 M SV, añadir 3 mL de almidón SI próximo al punto final, y proseguirla titulación hasta la desaparición del color azul. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de yodo 0,05 M SV equivale a 9,562 mg de  $C_7H_{13}NO_3S$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

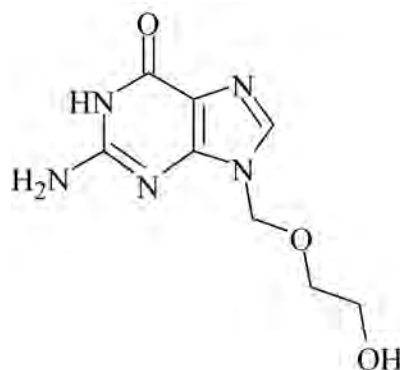
En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Lipotrópico.

ACICLOVIR  
Aciclovirum

$C_8H_{11}N_5O_3$ ; 225,20  
aciclovir; 00082

2-Amino-1,9-dihidro-9-[(2-hidroxi-etoxi)metil]-6H-purin-6-ona  
[59277-89-3]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_8H_{11}N_5O_3$ , con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, fácilmente soluble en dimetilsulfóxido y muy poco soluble en etanol. Soluble en soluciones diluidas de ácidos minerales y hidróxidos alcalinos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de aciclovir SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en el ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 350 nm, de solución a 0,015% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, exhibe máximos en 255 nm y un hombro inclinado en torno de 274 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de aciclovir SQR.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de cloroformo, metanol y hidróxido de amonio (80:20:2), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de



las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* transferir 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 10 mL, disolver en dimetilsulfóxido y completar el volumen con el mismo solvente, para obtener solución a 10 mg/mL.

*Solución (2):* solución de aciclovir SQR a 0,2 mg/mL en dimetilsulfóxido.

*Solución (3):* solución de aciclovir SQR a 0,1 mg/mL en dimetilsulfóxido.

*Solución (4):* solución de aciclovir SQR a 0,05 mg/mL en dimetilsulfóxido.

*Solución (5):* solución de aciclovir SQR a 0,01 mg/mL en dimetilsulfóxido.

*Procedimiento:* realizar el cromatograma. Retirar la placa, secar las manchas con corriente de aire seco. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquellas obtenidas con la *Solución (2)*, *Solución (3)*, *Solución (4)* y *Solución (5)*. La suma de las impurezas observadas no excede de 2,0%.

**Límite de guanina.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*. Calcular el tenor de guanina en la muestra a partir de las respuestas obtenidas para el pico relativo a la guanina en la *Solución estándar* y en la *Solución muestra*. Como máximo 0,7%.

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 6,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 0,15 g de la muestra en 60 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 22,52 mg de  $C_8H_{11}N_5O_3$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m a 10  $\mu$ m); flujo de la *Fase móvil* de 3 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua y ácido acético glacial (100:0,1).

*Solución de guanina:* transferir, exactamente, cerca de 8,75 mg de guanina para balón volumétrico de 500 mL y disolver en 50 mL de hidróxido de sodio 0,1 M. Completar el volumen con agua y homogeneizar.

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 200 mL con auxilio de 20 mL de hidróxido de sodio 0,1 M. Añadir 80 mL de agua, dejar en ultrasonido por 15 minutos y agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar el volumen con agua y homogeneizar. Transferir 10 mL para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con hidróxido de sodio 0,01 M y homogeneizar.

*Solución estándar:* transferir, exactamente, cerca de 25 mg de aciclovir SQR para balón volumétrico de 50 mL, disolver en 5 mL de hidróxido de sodio 0,1 M, completar el volumen con agua y homogeneizar. Transferir 10 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL, añadir 2 mL de la *Solución de guanina*, completar el volumen con hidróxido de sodio 0,01 M y homogeneizar, para obtener concentración de 0,1 mg/mL de aciclovir SQR y 0,7  $\mu$ g/mL de guanina.

Los tiempos de retención relativa son cerca de 0,2 para guanina y 1 para aciclovir. El factor de cola para los picos analizados no es mayor que 2,0. La resolución entre el aciclovir y la guanina no es menor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L, de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_8H_{11}N_5O_3$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, en temperatura inferior a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiviral.

## ACICLOVIR COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_8H_{11}N_5O_3$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de la solución muestra obtenida en *Determinación*, exhibe máximo en 255 nm y un hombro inclinado en torno de 274 nm.

**B.** Proceder conforme descrito en *Límite de guanina*. La mancha principal obtenida con la *Solución (2)* corresponde en posición, color y intensidad a la mancha obtenida con la *Solución (3)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* pá, 50 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 255 nm (5.2.14) utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_{11}N_5O_3$  disuelto en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de aciclovir SQR en la concentración de 0,001 % (p/v). Alternativamente, realizar los cálculos considerando a (1%, 1 cm) = 560, en 255 nm, en ácido clorhídrico 0,1 M.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_8H_{11}N_5O_3$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de hidróxido de amonio 13,5 M, metanol y cloruro de metileno (2:20:80), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar, por 15 minutos, cantidad del polvo equivalente a 0,25 g de aciclovir con 10 mL de dimetilsulfóxido. Filtrar.

*Solución (2):* diluir 0,7 volúmenes de *Solución (1)* para 100 volúmenes con dimetilsulfóxido.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,7%).

**Límite de guanina.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando celulosa F<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de alcohol *n*-propílico, hidróxido de amonio 13,5 M y sulfato de amonio a 5% (p/v) (10:30:60), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,25 g de aciclovir para balón volumétrico de 50 mL. Añadir 25 mL de hidróxido de sodio 0,1 M, agitar por 10 minutos y completar el volumen con hidróxido de sodio 0,1 M. Dejar decantar el material no disuelto, antes de la aplicación en la placa.

*Solución (2):* transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con hidróxido de sodio 0,1 M.

*Solución (3):* disolver 5 mg de aciclovir SQR en 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 M.

*Solución (4):* disolver 5 mg de guanina en 100 mL de hidróxido de sodio 0,1 M.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria, correspondiente a la guanina, obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* no es más intenso que aquella obtenida en el cromatograma con la *Solución (4)* (1,0%). Descartar las manchas presentes en el punto de aplicación del solvente.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de aciclovir para balón volumétrico de 100 mL, añadir 60 mL de hidróxido de sodio 0,1 M, dejar en ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con hidróxido de sodio 0,1 M. Homogeneizar y filtrar. Transferir 15 mL de lo filtrado para balón volumétrico de 100 mL, añadir 50 mL de agua, 5,8 mL de ácido clorhídrico 2 M y completar el volumen con agua. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con ácido acético 0,1 M y homogeneizar, obteniendo solución a 0,0015% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 255 nm (5.2.14), utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_{11}N_5O_3$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando A(1%, 1 cm) = 560, en 255 nm, en ácido clorhídrico 0,1 M.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, en temperatura inferior a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### ACICLOVIR CREMA

Contiene, por lo menos 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_8H_{11}N_5O_3$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 230 nm a 350 nm, de la solución muestra obtenida en *Determinación*, exhibe máximo en 255 nm y un hombro inclinado en torno de 274 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de aciclovir SQR.

**B.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Límite de guanina*, corresponde en posición y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de guanina.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando celulosa  $F_{254}$ , como soporte. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar cantidad de crema equivalente a 30 mg de aciclovir, transferir para tubo de centrifuga graduado, añadir 3 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y agitar para obtener la dispersión de la crema. Añadir 5 mL de mezcla de cloroformo y alcohol *n*-propílico (1:2), agitar, centrifugar y utilizar la capa superior.

*Solución (2):* transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con hidróxido de sodio 0,1 M.

*Solución (3):* disolver 6 mg de aciclovir SQR en 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 M.

*Solución (4):* disolver 6 mg de guanina en 100 mL de hidróxido de sodio 0,1 M.

Desarrollar el cromatograma, inicialmente, utilizando acetato de etilo como fase móvil y dejar recorrer por toda extensión de la placa. Retirar la placa y dejar secar al aire. Desenvolver nuevamente el cromatograma utilizando, como fase móvil, mezcla de alcohol *n*-propílico, hidróxido de amonio 13,5 M y sulfato de amonio a 5% (p/v) (10:30:60). Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secun-

daria, correspondiente a la guanina, obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* no es más intenso que aquella obtenida en el cromatograma con la *Solución (4)* (1%). Descartar las manchas presentes en el punto de aplicación del solvente.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo de microorganismos viables totales (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

Investigación y *Identificación* de patógenos (5.5.3.1.3). Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Transferir cantidad de muestra equivalente a 7,5 mg de aciclovir para embudo de separación con auxilio de 50 mL de ácido sulfúrico 0,5 M y agitar. Añadir 50 mL de acetato de etilo, agitar, esperar la separación de las fases y coleccionarla fase acuosa inferior. Lavar la fase orgánica con 20 mL de ácido sulfúrico 0,5 M, coleccionarla fase acuosa y juntar al combinado anterior. Transferir los combinados acuosos para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ácido sulfúrico 0,5 M. Homogeneizar y filtrar, descartando los primeros mililitros del filtrado. Transferir 10 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua. Preparar solución de aciclovir SQR en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 255 nm (**5.2.14**), utilizando ácido sulfúrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_{11}N_5O_3$  no crema, a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

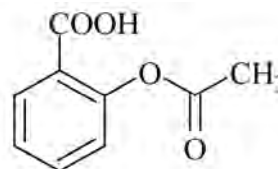
En recipientes bien cerrados, en local seco y temperatura entre 15 °C y 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

*Acidum acetylsalicylicum*



$C_9H_8O_4$ ; 180,16  
ácido acetilsalicílico; 00089  
Ácido 2-(acetiloxi)benzoico  
[50-78-2]

Contiene, por lo menos, 99,5% y, como máximo, 101,0% de  $C_9H_8O_4$ , con relación a la sustancia desecada.



## DESCRIPCIÓN

**Características físico químicas.** Polvo cristalino blanco o cristales incoloros, geralmente inodoro. Punto de fusión (5.2.2): si funde en torno de 143 °C.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, muy soluble en etanol, soluble en éter etílico.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ácido acetilsalicílico SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Mezclar pequeña cantidad de la muestra con agua, calentar por algunos minutos. Enfriar. Añadir una o de las gotas de cloruro férrico SR. Se desarrolla coloración rojo violeta.

**C.** Pesar 0,2 g de la muestra. Añadir 4 mL de hidróxido de sodio 2 M y hervir por 3 minutos. Enfriar. Añadir 5 mL de ácido sulfúrico M. Se produce precipitado cristalino. Filtrar, lavar el precipitado con agua y secar en estufa a 105 °C. El precipitado presenta banda de fusión (5.2.2) entre 156 °C y 161 °C.

**D.** Calentare el filtrado obtenido en la prueba C. de Identificación con 2 mL de etanol y 2 mL de ácido sulfúrico. Se forma acetato de etilo, de olor característico.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 1 g de la muestra en 9 mL de etanol. La solución es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme *Espectrofotometría de absorción no visible* (5.2.14). Transferir 0,3 g de la muestra para balón volumétrico de 100 mL y disolver con 10 mL de hidróxido de tetrabutamonio 0,1 M en etanol. Después 10 minutos, añadir 8 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, 20 mL de tetraborato sódico a 1,9% (p/v) y homogeneizar. Añadir 2 mL de 4-aminoantipirina a 1% (p/v), agitando constantemente, y 2 mL de ferrocianuro de potasio a 1% (p/v). Después 2 minutos, diluir para 100 mL con agua. Dejar en reposo por 20 minutos. Medir la absorbancia de la solución resultante en 505 nm, en cubetas de 1 cm, utilizando agua para ajuste del cero. La absorbancia no debe ser mayor que 0,25.

**Ácido salicílico.** Pesar, Pesar, exactamente, 0,1 g de la muestra, disolver en 5 mL de etanol, añadir 15 mL de agua helada y una o de las gotas de cloruro férrico 0,5% (p/v). Dejar en reposo por 1 minuto. Transferir para tubo de Nessler. Para el preparado de la solución estándar, disolver 5 mg de ácido salicílico en 100 mL de etanol. Transferir 1 mL de esta solución para tubo de Nessler y añadir una o de las gotas de cloruro férrico 0,5% (p/v), 0,1 mL de ácido

acético, 4 mL de etanol y 15 mL de agua. El color de la solución muestra no es más intenso que el de la solución estándar. Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 2 g de la muestra en 25 mL de acetona y añadir 1 mL de agua. Añadir 1,2 mL de tioacetamida SR y 2 mL de tampón acetato pH 3,5. Dejar en reposo por 5 minutos. Cualquier coloración desarrollado no es más oscura del que la de un estándar preparado con 25 mL de acetona, 2 mL de *Solución estándar de plomo* (10 ppm Pb), 1,2 mL de tioacetamida SR y 2 mL de tampón acetato pH 3,5. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra, en desecador, a la temperatura ambiente, bajo presión reducida, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 1 g de muestra, transferir para Erlenmeyer de 250 mL con tapa y disolver en 10 mL de etanol. Añadir 50 mL de hidróxido de sodio 0,5 M SV. Dejar en reposo por 1 hora. Añadir 0,2 mL de fenoltaleína SI como indicador y titular con ácido clorhídrico 0,5 M SV. Realizar ensayo en blanco y efectuar las correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido de sodio 0,5 M SV equivale a 45,040 mg de  $C_9H_8O_4$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes perfectamente cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Analgésico; antipirético; antiinflamatorio no esteroide; antiagregante plaquetario; utilizado también para alivio de la jaqueca y en cardiopatía isquémica.

---

## ÁCIDO ACETILSALICÍLICO COMPRIMIDOS

---

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_9H_8O_4$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,5 g de ácido acetilsalicílico para tubo de centrifuga y agitar con 10 mL de etanol por algunos minutos. Centrifugar. Retirar el sobrenadante límpido y evaporar a la sequedad en baño maría a 60 °C, por 1 hora. Secar el residuo en estufa al vacío a 60 °C, por 1 hora. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo disperso en bromuro de potasio, presenta máximos

de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ácido acetilsalicílico SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,5 g de ácido acetilsalicílico y disolver en 10 mL de hidróxido de sodio 5 M. Hervir por 2 o 3 minutos. Enfriar. Añadir un exceso de ácido sulfúrico M. Se produce precipitado cristalino y olor característico de ácido acético. Añadir cloruro férrico SR a la solución. Se desarrolla coloración violeta intenso.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Como máximo 5 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba. Para comprimidos de 100 mg, proceder conforme descrito en *Determinación*, empleando soluciones volumétricas a 0,1 M.

#### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* tampón acetato 0,05 M pH 4,5, 500 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y, si necesario, diluir en tampón acetato 0,05 M pH 4,5 hasta concentración adecuada. Medir inmediatamente las absorbancias de las soluciones en 265 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_9H_8O_4$  disuelto en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de ácido acetilsalicílico SQR en la concentración de 0,008% (p/v), preparada en el momento del uso. Se puede usar etanol para disolver el estándar antes de la dilución en tampón acetato 0,05 M pH 4,5. El volumen de etanol no puede exceder 1% del volumen total de la solución estándar.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_9H_8O_4$  se disuelven en 30 minutos.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Ácido salicílico.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,2 g de ácido acetilsalicílico para un balón volumétrico de 100 mL. Añadir 4 mL de etanol y agitar. Diluir a 100 mL con agua enfría, manteniendo la temperatura inferior a 10 °C. Filtrar inmediatamente y transferir 50 mL del filtrado para tubo

de Nessler. Preparar la solución de ácido salicílico SQR a 0,01% (p/v). Transferir 3 mL de esta solución para un tubo de Nessler, añadir 2 mL de etanol y agua en cantidad suficiente para 50 mL. Añadir 1 mL de sulfato férrico amoniacal SR2 a las soluciones estándar y muestra. El color violeta producida con la solución muestra no debe ser más intenso que el obtenido con la solución estándar.

#### determinación

Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,5 g de ácido acetilsalicílico para Erlenmeyer de 250 mL y añadir 30 mL de hidróxido de sodio 0,5 M SV. Hervir cuidadosamente por 10 minutos y titular el exceso de álcali con ácido clorhídrico 0,5 M SV, utilizando rojo de fenol SI como indicador. Realizar el ensayo en blanco y efectuar las correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido de sodio 0,5 M SV equivale a 45,040 mg de  $C_9H_8O_4$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

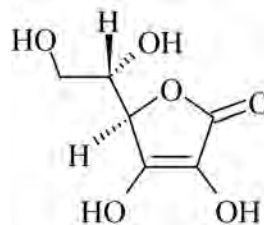
En recipientes perfectamente cerrados y protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### ÁCIDO ASCÓRBICO

#### Acidum ascorbicum



$C_6H_8O_6$ ; 176,12  
ácido ascórbico; 00104  
Ácido L-ascórbico  
[50-81-7]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de  $C_6H_8O_6$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, cristalino blanco, o ligeramente amarillento. En el estado sólido es estable al aire, pero en solución si oxida rápidamente. Su solución acuosa es límpida.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, poco soluble en etanol y acetona, insoluble en éter etílico, cloroformo, éter de petróleo y benceno.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 189 °C a 192 °C, con descomposición.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +20,5° a +21,5°, determinado en solución a 10% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ácido ascórbico SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** A una alícuota de la solución a 2% (p/v) añadir tartarato cúprico alcalino SR y dejar en reposo la temperatura ambiente. Se observa cambio de coloración debido a la reducción lenta del tartarato cúprico. Bajo calefacción, a reducción es más rápida.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,2 a 2,5. Determinar en solución acuosa a 5% (p/v).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 1 g en 25 mL de agua. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra, en desecador al vacío, sobre ácido sulfúrico, por 24 horas. Como máximo 0,4%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Disolver, exactamente, cerca de 0,2 g de la muestra en una mezcla de 100 mL de agua y 25 mL de ácido sulfúrico *M*. Añadir 3 mL de almidón SI y titular inmediatamente con yodo 0,05 *M* SV. Cada mL de yodo 0,05 *M* SV equivale a 8,806 mg de  $C_6H_8O_6$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Vitamina.

## ÁCIDO ASCÓRBICO COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_6H_8O_6$ .

## IDENTIFICACIÓN

Pesar y pulverizar los comprimidos. A partir del polvo, preparar solución a 2% (p/v) de ácido ascórbico en etanol, homogeneizar y filtrar. Proseguir conforme descrito en las pruebas A. y B. de *Identificación* en la monografía de Ácido ascórbico, utilizando 2 mL de la solución obtenida.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Como máximo 30 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con agua hasta concentración adecuada. Homogeneizar y filtrar. Transferir volumen equivalente a cerca de 2 mg de ácido ascórbico para Erlenmeyer de 50 mL, añadir 5 mL de ácido metafosfórico acético SR y titular con solución estándar de diclorofenol indofenol hasta coloración rosa persistente por 5 segundos. Realizar ensayo en blanco con la mezcla de 5,5 mL de ácido metafosfórico acético SR y 15 mL de agua. Calcular la cantidad de ácido ascórbico disuelta, a partir del título de la solución estándar de diclorofenol indofenol.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_6H_8O_6$  se disuelven en 45 minutos.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 0,2 g de ácido ascórbico. Proseguir conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Ácido ascórbico*.

**B.** Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Utilizar cantidad de polvo equivalente a 0,15 g de ácido ascórbico. Disolver en mezcla de 30 mL de agua y 20 mL de ácido sulfúrico *M*. Titular con sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV, utilizando ferriína SI, como indicador. Cada mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV equivale a 8,806 mg de  $C_6H_8O_6$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos y opacos.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

### ÁCIDO ASCÓRBICO

#### SOLUCIÓN INYECTABLE

---

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_6H_8O_6$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice  $GF_{254}$ , como soporte, y mezcla de etanol y agua (120:20), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: diluir la solución inyectable en agua, para obtener solución de ácido ascórbico a 5 mg/mL.

*Solución (2)*: solución acuosa a 5 mg/mL de ácido ascórbico SQR.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** Diluir la solución inyectable en etanol, hasta concentración de 2% (p/v) y filtrar. Proseguir conforme descrito en la prueba B. de *Identificación* de la monografía de Ácido ascórbico.

**C.** Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 50 mg de ácido ascórbico para tubo de ensayo. Añadir 0,2 mL de ácido nítrico 2 M y 0,2 mL de nitrato de plata 0,1 M. Se produce precipitado gris.

**D.** Responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 6,1 a 7,1.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de oxalato.** Diluir volumen de la solución inyectable equivalente a 50 mg de ácido ascórbico con agua para 5 mL. Añadir 0,2 mL de ácido acético glacial y 0,5 mL de cloruro de calcio SR. No se produce turbidez en el intervalo de 1 minuto.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 1,2 UE/mg de ácido ascórbico.

## DETERMINACIÓN

Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a cerca de 0,2 g de ácido ascórbico para Erlenmeyer. Añadir 100 mL de agua exenta de dióxido de carbono y proseguir conforme descrito en *el Determinación* de la monografía de *Ácido ascórbico* a partir de “y 25 mL de ácido sulfúrico M...”. Cada mL de yodo 0,05 M SV equivale a 8,806 mg de  $C_6H_8O_6$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio tipo I, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

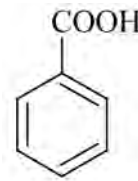
Observar la legislación vigente.

---

### ÁCIDO BENZOICO

#### Acidum benzoicum

---



$C_7H_6O_2$ ; 122,12  
ácido benzoico; 00115  
Ácido benzoico  
[65-85-0]

Contiene, por lo menos, 99,5% y, como máximo, 100,5% de  $C_7H_6O_2$ , con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, cristalino o cristales incoloros, inodoro o con ligero olor muy característico.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en agua, soluble en agua hirviendo, fácilmente soluble en etanol, éter etílico y ácidos grasos.

## Constantes físico químicas

**Banda de fusión (5.2.2):** 121 °C a 124 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Preparar una solución saturada de ácido benzoico en agua y filtrar de los veces. A una porción del filtrado, añadir solución de cloruro férrico SR. Ocurre formación de un precipitado anaranjado. A otra porción de 10 mL del filtra-

do, añadir 1 mL de ácido sulfúrico 3 M y enfriar la mezcla. Ocurre la formación de un precipitado blanco, soluble en éter etílico, en aproximadamente 10 minutos.

**B.** Disolver 5 g de muestra en 100 mL de etanol. Responde a las reacciones del ion benzoato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 5 g de muestra en 100 mL de etanol. La solución obtenida es límpida (5.2.25).

**Sustancias oxidables.** Disolver 2 g de muestra en 10 mL de agua hirviendo, enfriar y filtrar. Añadir, al filtrado, 1 mL de ácido sulfúrico 5% (v/v) y 0,2 mL de permanganato de potasio 0,02 M. Se forma coloración rosa persistente por lo menos, 5 minutos.

**Sustancias carbonizables.** Disolver 0,5 g de muestra en 5 mL de ácido sulfúrico SR. Después 5 minutos, la solución no es más intensamente colorada que la solución preparada por la dilución de 12,5 mL de la *Solución de color H* (5.2.12) para 100 mL con ácido clorhídrico SR.

## Compuestos halogenados y haletos.

*Nota:* todos los elementos de vidrioutilizados deben esté exentos de cloruro. Una manera de conseguir esto es llenar los elementos de vidrio con una solución de ácido nítrico a 50% (p/v) y dejar los en baño de ultrasonido por una noche. El día siguiente, lavar los elementos de vidrio con agua y guardar los llenos con agua. Es recomendado que si tengan los elementos de vidrio reservados para la ejecución de esa prueba.

*Solución (1):* disolver 6,7 g de muestra en una mezcla de 40 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y 50 mL de etanol y completar para el volumen de 100 mL con agua. En 10 mL de esa solución, añadir 7,5 mL de solución de hidróxido de sodio SR, 0,125 g de aleación de níquel aluminio y calentar en baño maría por 10 minutos. Dejar enfriar a la temperatura ambiente, filtrar y lavar con tres porciones, de 3 mL cada, de etanol. Lavar con 25 mL de agua.

*Solución (2):* preparar esa solución de manera similar a la *Solución (1)*, sin embargo, sin utilizar la muestra.

*Solución (3):* solución estándar de cloruro (8 ppm Cl).

En cuatro frascos volumétricos de 25 mL, añadir, separadamente, 10 mL de la *Solución (1)*, 10 mL de la *Solución (2)*, 10 mL de la *Solución (3)* y 10 mL de agua. En cada frasco, añadir 5 mL de sulfato férrico amoniacal SR1, 2 mL de ácido nítrico SR y 5 mL de tiocianato de mercurio SR. Completar el volumen de cada frasco para 25 mL con agua. Dejar en reposo en baño maría a 20 °C por 15 minutos. Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible* (5.2.14). Medir la absorbancia de la *Solución (1)* en 460 nm, utilizando la *Solución (2)* para ajuste del cero. Medir la absorbancia de la *Solución (3)* en 460 nm, utilizando la solución obtenida con 10 mL de agua para ajuste del cero. La absorbancia de la *Solución (1)* no

es mayor del que la absorbancia de la *Solución (3)* (300 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Pesar 5 g de muestra y disolver en 100 mL de etanol. Preparar la solución estándar utilizando etanol como solvente. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Disolver la muestra en una mezcla de metanol y piridina (1:2). Como máximo 0,7%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,05%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 200 mg de la muestra y disolver en 20 mL de etanol. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV, utilizando rojo de fenol SI hasta formación de coloración violeta, correspondiente al punto final de la titulación. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 12,212 mg de  $C_7H_6O_2$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados y opacos.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antimicrobiano.

## ÁCIDO BÓRICO

### Acidum boricum

$H_3BO_3$ ; 61,83  
ácido bórico; 00116  
Ácido bórico  
[10043-35-3]

Contiene, por lo menos, 99,5% y, como máximo, 100,5% de  $H_3BO_3$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco, untuoso al tacto, o cristales brillantes incoloros.

**Solubilidad.** Soluble en agua, fácilmente soluble en agua hirviendo y glicerol a 85% (v/v), soluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

Disolver, bajo calefacción suave, 0,1 g de la muestra en 5 mL de metanol. Añadir 0,1 mL de ácido sulfúrico y llevar la solución a la ignición. Se observa llama con bordes verdes.



## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 3,3 g de la muestra en 80 mL de agua hirviendo. Enfriar y diluir para 100 mL con agua exenta de dióxido de carbono. La solución obtenida es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 3,8 a 4,8. Determinar en la solución obtenida en *Aspecto de la solución*.

**Solubilidad en etanol.** Disolver 1 g de la muestra en 10 mL de etanol hirviendo. La preparación es incolora (5.2.12) y no más opalescente que la *Suspensión referencia II (5.2.25)*.

**Impurezas orgánicas.** Calentar progresivamente la muestra hasta antes del punto de fundición. No ocurre oscurecimiento.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Disolver 1 g de la muestra en 23 mL de agua, añadir 2 mL de ácido acético *M* y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para metales pesados*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar en 2,7 g de la muestra. Como máximo 0,045% (450 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Desecar sobre gel de sílice por 5 horas. Como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 1 g de la muestra y disolver en 100 mL de agua conteniendo 15 g de manitol, bajo calefacción. Titular con hidróxido de sodio *M SV*, utilizando 0,5 mL de fenolftaleína *SI* como indicador, hasta que si torne rosa. Cada mL de hidróxido de sodio *M SV* equivale a 61,832 mg de  $H_3BO_3$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

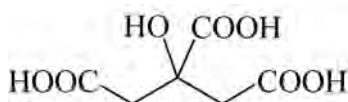
Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Antiséptico y adyuvante farmacéutico.

### ÁCIDO CÍTRICO

*Acidum citricum*



$C_6H_8O_7$ ; 192,12

$C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ ; 210,14

ácido cítrico; 00134

Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanoicarbóxico

[77-92-9]

Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanoicarbóxico hidratado (1:1)

[5949-29-1]

Contiene, por lo menos, 99,5% y, como máximo, 100,5% de  $C_6H_8O_7$  con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físico químicas.** Cristales incoloros y translúcidos, el polvo cristalino, blanco. Eflorescente al aire caliente y seco. La forma hidratada es ligeramente deliquescente en aire húmedo. Punto de fusión (5.2.2): 153 °C, con descomposición.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, fácilmente soluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada a 105 °C por de las horas, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ácido cítrico SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver 1 g de la sustancia en 10 mL de agua. La solución es fuertemente ácida.

**C.** Disolver 0,5 g de la sustancia en 5 mL de agua y neutralizar con hidróxido de sodio *M*. Añadir 10 mL de cloruro de calcio *SR* y calentar hasta ebullición. Un precipitado blanco es formado.

**D.** Responde a las reacciones del ion citrato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 2 g de la muestra en agua y completar el volumen para 10 mL con el mismo solvente. La solución obtenida es límpida (5.2.24) y incolora (5.2.12).

**Sustancias fácilmente carbonizables.** Transferir, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra pulverizada para un tubo de ensayo previamente lavado con ácido sulfúrico, conteniendo 5 mL de ácido sulfúrico. Calentar durante una hora a 90 °C. La solución debe quedarse solamente amarilla y no parda.

Ácido oxálico. Pesar el equivalente a 0,8 g de ácido cítrico y disolver en 4 mL de agua. Añadir 3 mL de ácido clorhídrico y 1 g de zinc granulado. Hervir por 1 minuto y enfriar por 2 minutos. Transferir el sobrenadante líquido para un tubo de ensayo conteniendo 0,25 mL de solución de cloruro de fenilhidracina a 1% (p/v) y calentar hasta ebullición. Enfriar rápidamente, transferir para un tubo graduado y añadir igual volumen de ácido clorhídrico y 0,25 mL de ferricianuro de potasio *SR*. Agitar y dejar en reposo por 30 minutos. El color rosa desarrollado en la solución no debe

ser más intenso que el desarrollado por el estándar de ácido oxálico preparado de la misma manera usando 4 mL de una solución de ácido oxálico a 0,01% (p/v).

**Aluminio (5.3.2.10).** Pesar, exactamente, cerca de 20 g de la muestra y proceder conforme descrito en *Ensayo límite de aluminio*, utilizando 40 mL del estándar 2 ppm. Como máximo 0,2 ppm (0,00002%), cuando el ácido cítrico sea usado en soluciones para diálisis.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Disolver 3,2 g de la muestra en 40 mL de agua y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*, utilizando 1 mL de la solución estándar de ácido sulfúrico 0,005 M. Como máximo 0,015% (150 ppm).

**Metales Pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Pesar, exactamente, cerca de 2 g de la muestra y disolver en hidróxido de sodio SR. Diluir para 25 mL con agua y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para metales pesados*. Después de la adición del reactivo tioacetamida y dilución con agua, homogeneizar y calentar a 80 °C, dejando en seguida en reposo por 2 minutos. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Agua (5.2.20).** Forma anhidra: determinar en 2 g de la muestra. Como máximo 1%. Forma hidratada: determinar en 0,5 g de la muestra. Entre 7,5 y 9,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Ácido cítrico destinado a la producción de preparación parenteral cumple con las siguientes pruebas adicionales.

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,5 UE/mg de ácido cítrico anhidro, si el producto acabado no fuese sometido a un procedimiento posterior de remoción de endotoxinas bacterianas.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra y disolver en 50 mL de agua, calentandola suavemente, si necesario, hasta disolución completa. Titular con hidróxido de sodio M SV, usando fenolftaleína SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sodio M SV equivale a 64,040 mg de  $C_6H_8O_7$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

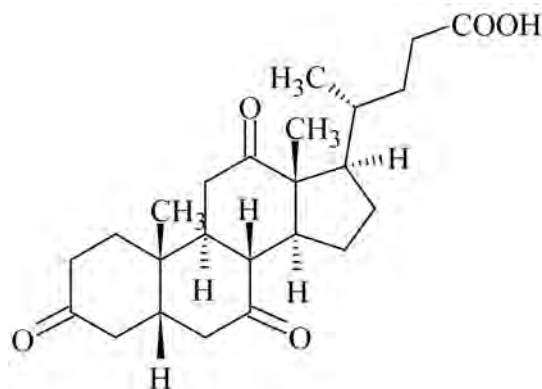
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Acidulante.

### ÁCIDO DESHIDROCOLICO Acidum dehydrocholicum



$C_{24}H_{34}O_5$ ; 402,52

Ácido deshidrocólico; 00157

Ácido (5 $\beta$ )-3,7,12-trioxocolan-24-óico  
[81-23-2]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,0% de  $C_{24}H_{34}O_5$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, inodoro y de sabor amargo.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua y éter etílico, poco soluble en ácido acético glacial, etanol y cloroformo.

## Constantes físico químicas

**Banda de fusión (5.2.2):** 231 °C a 240 °C. La banda entre el inicio y el fin la fusión no excede a 3 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +29,0° a +32,5°. Determinar en solución a 2% (p/v) en dioxano.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ácido deshidrocólico SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver 5 mg de la muestra en 1 mL de ácido sulfúrico y una gota de solución de formaldehído. Después cinco minutos añadir 5 mL de agua. La solución adquiere coloración amarilla y azul verdosa fluorescente.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Bario.** Disolver 2 g de muestra en 100 mL de agua y hervir por 2 minutos. Añadir 2 mL de ácido clorhídrico SR y

hervir por más 2 minutos, enfriar y filtrar. Lavar el filtro con agua y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. Añadir 1 mL de ácido sulfúrico *M* a 10 mL del filtrado. La solución obtenida no debe enturbiarse ni precipitar.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Utilizar 1 g de la muestra, calentandola la solución a 80 °C antes de la adición de tioacetamida SR. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra, en estufa, 105 °C por 2 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,3%.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo de microorganismos viables totales (5.5.3.1.2).** Bacterias aeróbicas totales: como máximo 1000 UFC/g. Hongos y levaduras: como máximo 100 UFC/g.

#### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,25 g de la muestra previamente desecada y disolver en 30 mL de etanol. Agitar hasta solubilización completa, calentandola si necesario, y añadir de los gotas de fenoltaleína SI y 30 mL de agua. Titular con hidróxido de sodio 0,1 *M* SV. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 *M* SV equivale a 40,252 mg de  $C_{24}H_{34}O_5$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Colagogo.

### ÁCIDO ESTEÁRICO

*Acidum stearicum*

ácido esteárico; 00182

Ácido octadecanóico

[57-II-4]

Mezcla de ácidos esteárico ( $C_{18}H_{36}O_2$ , 284,48) y palmítico ( $C_{16}H_{32}O_2$ , 256,43). Puede contener antioxidante.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco a blanco amarillento, o cristales blancos, coposos y cerosos, o masas sólidas blancas a suavemente amarillentas. Olor leve, semejante al de sebo no rancio.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en cloroformo y éter etílico, soluble en etanol y éter de petróleo.

#### Constantes físico químicas

*Temperatura de congelamiento:* no inferior a 54 °C.

#### IDENTIFICACIÓN

Cumple con los requisitos de la prueba *Índice de acidez* en *Ensayos de Pureza*.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez.** Agitar, durante 2 minutos, 5 g de la muestra fundida con volumen igual de agua caliente; enfriar y filtrar. Añadir una gota de anaranjado de metilo SI al filtrado. No se desarrolla coloración rojiza.

**Índice de acidez (5.2.29.7).** 194 a 212.

**Índice de yodo (5.2.29.10).** Como máximo 4,0.

**Parafina y otras sustancias no saponificables.** Hervir en balón volumétrico cerca de 1 g de la muestra con 30 mL de agua y 0,5 g de carbonato de sodio anhidro. La solución resultante, mientras está caliente, es límpida o, como máximo, levemente opalescente.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 4 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo de microorganismos viables totales (5.5.3.1.2).** Bacterias aeróbicas totales: como máximo 1000 UFC/g. Hongos y levaduras: como máximo 50 UFC/g.

Investigación y *Identificación* de patógenos (5.5.3.1.3). Cumplela prueba.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

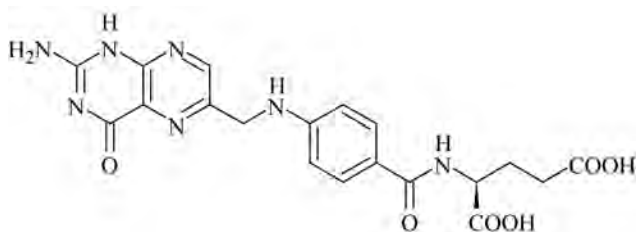
#### CATEGORÍA

Materia prima para preparación de estearatos de sodio, magnesio, zinc y otros adyuvantes farmacotécnicos.



## ÁCIDO FÓLICO

### Acidum folicum



$C_{19}H_{19}N_7O_6$ ; 441,40

ácido fólico; 00194

Ácido *N*-[4-[(2-amino-3,4-dihidro-4-oxo-6-pteridinil)metil]amino]benzoil]-*L*-glutâmico  
[59-30-3]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{19}H_{19}N_7O_6$ , con relación a la sustancia anhidra.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, amarillo anaranjado, inodoro.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, insoluble en etanol, acetona, cloroformo y éter etílico. Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos. Soluble en ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, produciendo soluciones amarillo pálidas.

### Constantes físico químicas

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +18° a +22°, con relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución a 1,0% (p/v) en hidróxido de sodio 0,1 *M*.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de etanol, alcohol *n*-propílico y solución concentrada de amoníaco (60:20:20), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución a 0,5 mg/mL de la muestra en mezcla de solución concentrada de amoníaco y metanol (2:9).

**Solución (2):** solución a 0,5 mg/mL de ácido fólico SQR en mezcla de solución concentrada de amoníaco y metanol (2:9).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*,

corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Pureza cromatográfica.** Proceder conforme descrito en *Determinación*. Utilizar la *Solución muestra concentrada* como *Solución prueba*.

**Procedimiento:** inyectar 10  $\mu$ L de la *Solución prueba*. Registrar el cromatograma por, por lo menos, de los veces el tiempo de retención del ácido fólico y medir las áreas bajo los picos. La suma de las áreas de todos los picos, excepto aquel correspondiente al ácido fólico, no es mayor que 2,0% de la suma de las áreas de todos los picos registrados, incluyendo aquel correspondiente al ácido fólico. No considerar picos relativos al solvente.

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 8,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar 1 g de la muestra. Como máximo 0,2%.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 280 nm; columna de 250 nm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3  $\mu$ m a 10  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,2 mL/minuto.

**Fase móvil:** transferir 2 g de fosfato de potasio monobásico para balón volumétrico de 1000 mL. Añadir 650 mL de agua, 15 mL de hidróxido de tetrabutilamonio 0,5 *M* en metanol, 7 mL de ácido fosfórico *M*, 270 mL de metanol y homogeneizar. Ajustar el pH en 5,0 con ácido fosfórico *M* o hidróxido de amonio 6 *M*. Completar el volumen con agua, homogeneizar y filtrar.

**Nota:** proteger de la luz directa las soluciones descritas a continuación.

**Solución estándar interno:** disolver 50 mg de metilparabeno en 1 mL de metanol, diluir para 25 mL con *Fase móvil* y homogeneizar.

**Solución muestra concentrada:** transferir, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 40 mL de *Fase móvil* y 1 mL de hidróxido de amonio a 10% (v/v). Completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

**Solución muestra:** transferir 4 mL de la *Solución muestra concentrada* y 4 mL de la *Solución estándar interno* para balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

**Solución estándar stock:** preparar solución de ácido fólico SQR a 1 mg/mL en *Fase móvil*, utilizando 1 mL de hidróxido de amonio a 10% (v/v) para cada 100 mL de solución.

*Solución estándar:* transferir 4 mL de la *Solución estándar stock* y 4 mL de la *Solución estándar interno* para balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución estándar*. La resolución entre metilparabeno y ácido fólico no es menor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{19}H_{19}N_7O_6$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas para la relación ácido fólico/metilparabeno con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Hematopoiético.

# ÁCIDO FÓLICO COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{19}H_{19}N_7O_6$ .

## IDENTIFICACIÓN

Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 50 mg de ácido fólico con 100 mL de hidróxido de sodio 0,1 M calentado entre 40 °C y 50 °C. Dejar enfriar y filtrar. Ajustar el pH del filtrado para 3,0 con ácido clorhídrico. Enfriar la solución hasta 5 °C, filtrar y lavar el precipitado con agua fría hasta que las aguas de lavado no respondan la reacción de cloruro (5.3.1.1). Lavar el precipitado con acetona y secar a 80 °C, durante 1 hora. Transferir 10 mg del residuo para balón volumétrico de 100 mL, disolver en hidróxido de sodio 0,1 M y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con hidróxido de sodio 0,1 M, obteniendo solución 0,001% (p/v). El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 386 nm, de la solución obtenida exhibe máximos en 256 nm, 283 nm y 365 nm. La razón entre los valores de absorbancia medidos en 256 nm y 365 nm está comprendida entre 2,80 y 3,00.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 500 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y proceder conforme descrito en *Determinación*.

*Tolerancia:* no menos del que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{19}H_{19}N_7O_6$  se disuelven en 45 minutos.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 283 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; caudal de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de fosfato de potasio monobásico 0,05 M y acetonitrilo (93:7). Ajustar el pH de la mezcla para 6,0 con hidróxido de sodio 5 M.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 20 mg de ácido fólico para balón volumétrico de 100 mL, añadir 50 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. Centrifugar, transferir 5 mL del sobrenadante para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución estándar:* transferir, exactamente, cerca de 20 mg de ácido fólico SQR para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con hidróxido de sodio 0,1 M. Homogeneizar. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{19}H_{19}N_7O_6$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

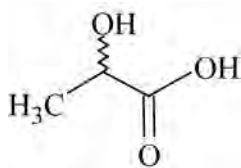
En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## ÁCIDO LÁCTICO

### Acidum lacticum



$C_3H_6O_3$ ; 90,08  
 ácido láctico; 00274  
 Ácido 2-hidroxipropanoico  
 [50-21-5]

Mezcla del ácido 2-hidroxipropanoico y sus productos de condensación, tales como ácido lactoil láctico, y los polilácticos y agua. El equilibrio entre ácido láctico y los ácidos polilácticos es dependiente de la concentración y de la temperatura. O ácido láctico normalmente es un racemato ((*RS*)-ácido láctico), pero el isómero *S* (+) puede predominar. Contiene, por lo menos, 88,0% y, como máximo, 92,0% de  $C_3H_6O_3$ .

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido viscoso incoloro o levemente amarillento.

**Solubilidad.** Miscible en agua, etanol y éter etílico.

#### Constantes físico químicas

**Poder rotatorio (5.2.8):**  $-0,05^\circ$  a  $+0,05^\circ$ , para el ácido láctico racémico.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 1 g de la muestra en agua. La solución es fuertemente ácida (pH menor que 4).

**B.** Responde a las reacciones del ion lactato (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 5 g de la muestra en 42 mL de hidróxido de sodio *M* y diluir para 50 mL con agua. La solución obtenida no es más colorida que la *Solución estándar de color SC F* (5.2.12).

**Açúcares y otras sustancias reductoras.** A 10 mL de tartarato cúprico alcalino SR caliente añadir cinco gotas de la muestra. Ningún precipitado rojo es producida.

**Sustancias fácilmente carbonizables.** Lavar un tubo de ensayo con ácido sulfúrico y dejar escurrir por 10 minutos. Añadir al tubo de ensayo 5 mL de ácido sulfúrico y, cuidadosamente, añadir 5 mL de la muestra, de modo que no mezclen los líquidos. Mantener el tubo a una temperatura de  $15^\circ C$ . Después 15 minutos, ninguna coloración oscura si desarrolla en la interfaz entre los de los ácidos.

**Sustancias insolubles en éter.** Disolver 1 g de la muestra en 25 mL de éter etílico. La solución no es más opalescente que el solvente utilizado para la prueba.

**Ácidos oxálico, cítrico y fosfórico.** A 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la *solución* añadir amoníaco SR hasta pH suavemente alcalino (entre 8 y 10). Añadir 1 mL de solución de cloruro de calcio SR. Calentar en baño maría por 5 minutos. Cualquier opalescencia en la solución, antes o después de la calefacción, no es más intenso que la de una mezcla de 1 mL de agua y 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la *solución*.

**Calcio (5.3.2.7).** Diluir 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la *solución* para 15 mL con agua y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para calcio*. Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** A 10 mL de solución de la muestra a 1% (p/v) acidificada con ácido nítrico añadir algunas gotas de nitrato de plata 0,1 *M*. Ninguna opalescencia es producida inmediatamente.

**Sulfatos (5.3.2.2).** A 10 mL de solución de la muestra a 1% (p/v) añadir de los gotas de ácido clorhídrico y 1 mL de cloruro de bario SR. Ninguna turbidez es producida.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

Transferir, exactamente, cerca de 1 g de la muestra para frasco con tapa, añadir 10 mL de agua y 20 mL de hidróxido de sodio *M*. Cerrar el frasco y dejar en reposo por 30 minutos. Añadir 0,5 mL de fenolftaleína SI y titular con ácido clorhídrico *M SV* hasta desaparición de la coloración rosa. Cada mL de hidróxido de sodio *M* equivale a 90,080 mg de  $C_3H_6O_3$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

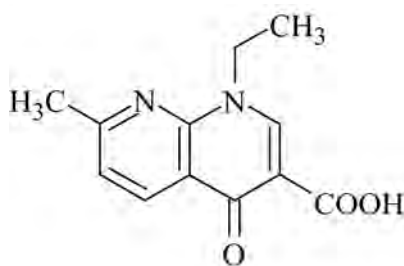
Observar la legislación vigente.

#### CATEGORÍA

Agente tamponante.

## ÁCIDO NALIDÍXICO

### Acidum nalidixicum



$C_{12}H_{12}N_2O_3$ ; 232,24

ácido nalidíxico; 00294

Ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico

[389-08-2]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ , con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco a casi blanco o amarillo pálido.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en cloruro de metileno, poco soluble en acetona y etanol. Soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

### Constantes físico químicas

**Banda de fusión (5.2.2):** 225 °C a 231 °C.

### IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación A*. podrá ser omitida si fueren realizadas las pruebas B., C. y D.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ácido nalidíxico SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de solución resultante a 0,0005% (p/v) en hidróxido de sodio 0,1 M, exhibe máximos en 258 nm y 334 nm. La razón entre los valores de absorbancia medidos en 258 nm y 334 nm está comprendida entre 2,2 y 2,4.

**C.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a la mancha principal en el cromatograma obtenido con la *Solución (3)*.

**D.** Disolver 0,1 g de la muestra en 2 mL de ácido clorhídrico. Añadir 0,5 mL de 2-naftol a 10% (p/v) en etanol. Se desarrolla coloración roja anaranjada.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Absorción de luz.** Disolver 1,5 g de la muestra en balón volumétrico de 50 mL con cloruro de metileno y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. La absorbancia de la solución (5.2.14) medida en 420 nm no es mayor que 0,10.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice  $F_{254}$ , como soporte, y mezcla de amoníaco SR, cloruro de metileno y etanol (10:20:70), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,2 g de la muestra en cloruro de metileno y completar el volumen para 10 mL con el mismo solvente. Homogeneizar.

*Solución (2):* transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 20 mL y completar el volumen con cloruro de metileno.

*Solución (3):* disolver 10 mg de ácido nalidíxico SQR en cloruro de metileno y completar el volumen para 10 mL con el mismo solvente. Homogeneizar.

*Solución (4):* transferir 2 mL de la *Solución (2)* para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con cloruro de metileno.

*Solución (5):* transferir 1 mL de la *Solución (4)* para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con cloruro de metileno.

*Solución (6):* transferir 1 mL de la *Solución (4)* para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con cloruro de metileno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (5)* (0,1%) y como máximo una mancha es más intensa que la mancha obtenida con la *Solución (6)* (0,04%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *el Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra, en estufa entre 100 °C y 105 °C, por 2 horas. Como máximo 0,5 %.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

### DETERMINACIÓN

Disolver, exactamente, cerca de 0,25 g de la muestra en 30 mL de dimetilformamida, previamente neutralizada, utili-

zando timolftaleína SI como indicador. Titular con metóxido de litio 0,1 M SV, utilizando timolftaleína SI como indicador. Utilizar agitador magnético y evitar absorción de dióxido de carbono atmosférico. Cada mL de metóxido de litio 0,1 M SV equivale a 23,224 mg de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibacteriano.

### ÁCIDO NALIDÍXICO COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de las cantidades declaradas de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ .

## IDENTIFICACIÓN

A. Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 1 g de ácido nalidíxico, añadir 50 mL de cloroformo, agitar por 15 minutos, filtrar y evaporar el filtrado hasta sequedad. El residuo responde a la prueba A. de Identificación de la monografía de Ácido nalidíxico.

B. Secar el residuo de la prueba A. de Identificación, a 105 °C por 2 horas. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de solución del residuo a 0,0008% (p/v) en hidróxido de sodio 0,1 M, exhibe máximos en 258 nm y 334 nm.

C. Secar el residuo de la prueba A. de Identificación, a 105 °C por 2 horas. Temperatura de Fusión (5.2.2): en torno de 228 °C.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba

**Uniformidad de dosis unitaria (5.1.6).** Cumplela prueba

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de amoníaco 5 M, cloruro de metileno y etanol (20:30:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las siguientes soluciones recientemente preparadas.

**Solución (1):** disolver cantidad de comprimido equivalente a 0,1 g de ácido nalidíxico en 50 mL de cloruro de metileno, agitar por 15 minutos, filtrar y evaporar hasta sequedad. Disolver el residuo en 5 mL de cloruro de metileno.

**Solución (2):** diluir la *Solución (1)* para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con cloruro de metileno. Diluir la solución resultante (1:2) con cloruro de metileno.

**Solución (3):** diluir la *Solución (2)* (1:2,5) con cloruro de metileno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Ninguna mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, además de la mancha principal, debe ser más intenso del que la mancha obtenida con la *Solución (2)* (0,25%) y como máximo una mancha es más intenso que la mancha obtenida con la *Solución (3)* (0,1%).

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN

*Medio de disolución:* tampón fosfato pH 8,6, 900 mL

*Aparatos:* pá, 60 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en hidróxido de sodio 0,01 M hasta la concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 334 nm (5.2.14) utilizando una mezcla de hidróxido de sodio 0,01 M y *Medio de disolución* en la misma proporción de la solución prueba, para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de ácido nalidíxico disuelto en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la solución de ácido nalidíxico SQR en la concentración de 0,00055% (p/v), hidróxido de sodio 0,01 M.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de ácido nalidíxico se disuelven en 30 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de ácido nalidíxico para balón volumétrico de 200 mL, añadir 150 mL de hidróxido de sodio M, agitar por 3 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Dejar la solución en reposo por 15 minutos. Transferir 2 mL para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con agua. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir la absorbancia de la solución resultante en 334 nm, utilizando hidróxido de sodio



0,01 M para ajuste del cero. Calcular el tenor de ácido nalidíxico en la muestra, a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 494$ , en 334 nm, en hidróxido de sodio 0,01 M.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos y protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### ÁCIDO NALIDÍXICO SUSPENSIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 92,5% y, como máximo, 107,5% de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ .

#### IDENTIFICACIÓN

Transferir 5 mL de la muestra para embudo de separación, añadir 30 mL de agua y 20 mL de carbonato de sodio decahidratado a 10% (p/v). Homogeneizar. Extraer con de las porciones de 30 mL de cloroformo. Acidificar la solución acuosa con ácido clorhídrico 5 M, añadir 40 mL de cloroformo y agitar. Recogerla capa clorofórmica y transferir para embudo de separación, lavar con 10 mL de agua y añadir 0,5 mL de ácido clorhídrico 5 M, filtrar la capa clorofórmica a través de algodón y evaporar el filtrado hasta sequedad. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de la solución del residuo a 0,0008% (p/v) en hidróxido de sodio 0,1 M, exhibe de los máximos, en 258 nm y 334 nm.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo de microorganismos viables (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

Investigación y *Identificación* de patógenos (5.5.3.1.3). Cumplela prueba.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción ultravioleta* (5.2.14). Transferir volumen o masa de la suspensión oral, equivalente a 0,12 g de ácido nalidíxico, para balón volumétrico de 100 mL. Añadir hidróxido de sodio 0,01 M, agitar y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir 2 mL de esa solución para balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con hidróxido de sodio 0,01 M. Filtrar, si necesario. Medir la absorbancia de la solución resultante en 334 nm, utilizando hidróxido de sodio 0,01 M para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  en la suspensión oral, considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 494$ , en 334 nm, en hidróxido de sodio 0,01 M.

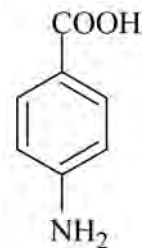
#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### ÁCIDO PARAMINOBENZOICO Acidum 4-aminobenzoicum



$C_7H_7NO_2$ ; 137,14  
ácido paraminobenzoico; 00098  
Ácido 4-aminobenzoico  
[150-13-0]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,5% de  $C_7H_7NO_2$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino o agujas blancas el blanco amarillentas, de sabor amargo. Oscurece cuando expuesto al aire y la luz.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, fácilmente soluble en etanol, soluble en glicerol a caliente, ligeramente soluble en éter etílico, poco soluble en cloroformo. Fácilmente soluble en soluciones de hidróxidos y carbonatos alcalinos y poco soluble en soluciones de ácido clorhídrico SR.

#### Constantes físico químicas

**Banda de fusión (5.2.2):** 186,0 °C a 189,5°C.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 1% (p/v) en alcohol isopropílico, exhibe máximo en 288 nm. La absorbancia en 288 nm es de, aproximadamente, 1,370.

**B.** Disolver 0,05 g de la muestra en mezcla de 1 mL de hidróxido de sodio SR y 1 mL de agua destilada. Junte, en esta orden, 0,5 mL de yoduro de potasio SR, 0,5 mL de ácido clorhídrico SR y 0,5 mL de hipoclorito de sodio SR. Se forma precipitado de color castaño.

**C.** Disolver 0,01 g de la muestra en 2 mL de ácido clorhídrico SR, calentando, si necesario. Enfriar a cerca de 10 °C y añadir 1 mL de nitrito de sodio SR y, a continuación, 3 mL de 2-naftol SR. Se forma coloración roja.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Metales pesados (5.3.2.3).** Suspender 1 g de la muestra en 15 mL de agua destilada y añadir cantidad de hidróxido de amonio 6 M hasta disolución. Adicione ácido acético SR hasta que la mezcla se torne levemente ácida al papel tornasol y adicione más 2 mL del mismo ácido. Proseguir conforme descrito en *Método I*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Como máximo 0,2%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Pesar exactamente cerca de 250 mg de la muestra, previamente desecada, y transferir para Erlenmeyer. Añadir 5 mL de ácido clorhídrico y 50 mL de agua destilada. Agitar hasta completa disolución, calentando, si necesario. Enfriar a cerca de 15 °C, añadir 25 g de hielo picado y titular lentamente con nitrito de sodio 0,1 M SV hasta que una gota produzca una coloración azul al ser tocada, en una placa de porcelana, por varilla de vidrio humedecido por la solución de almidón yodado SI. La titulación estará terminada cuando la mezcla esté en reposo más de 1 minuto y una gota reproduzca la coloración azul observada con la solución de almidón yodado SI. Cada mL de nitrito de sodio 0,1 M SV equivale a 13,714 mg de  $C_7H_7NO_2$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

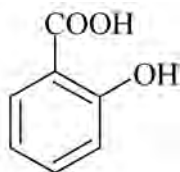
En recipientes bien cerrados y opacos.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Protector tópico.

**ÁCIDO SALICÍLICO****Acidum salicylicum**

$C_7H_6O_3$ ; 138,12

ácido salicílico; 00340

Ácido 2-hidroxibenzoico

[69-72-7]

Contiene, por lo menos, 99,5% y, como máximo, 101,0% de  $C_7H_6O_3$ , calculado con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Características físicas. Polvo esponjoso, blanco y cristalino o cristales blancos, generalmente en forma de agujas finas, inodoro y de sabor al principio dulce, pasando a ácido. El producto sintético es blanco e inodoro. El obtenido de sustancias naturales es ligeramente colorido amarillo o rosa y con leve olor de salicilato de metilo.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, muy soluble en acetona, fácilmente soluble en etanol y éter etílico, ligeramente soluble en cloroformo y aceites grasos.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de Fusión (5.2.2):** 158 °C a 161 °C.

## IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de *Identificación B* y *C* pueden ser omitidas si fuere realizado la prueba *A*.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ácido salicílico SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Solubilizar 0,1 g de la muestra, en frío, en ácido sulfúrico. Añadir algunos cristales de nitrato de sodio. Se desarrolla coloración roja.

**C.** Añadir a una solución acuosa saturada de la muestra una gota de cloruro férrico SR. Se desarrolla coloración morado que, por la adición de hidróxido de amonio, se torna pardo verdosa. Los ácidos minerales fuertes, algunas bases y diferentes sales impiden esta reacción.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias Fácilmente Carbonizables.** Disolver 0,5 g de la muestra en 5 mL de ácido sulfúrico. No se desarrolla coloración nítidamente parda antes de 20 minutos.

**Fenol.** Disolver 0,5 g de la muestra en 10 mL de carbonato de sodio SR, agitar con 10 mL de éter etílico y dejar en reposo hasta decantar la fase etérea. Desecar la fase etérea con sulfato de sodio anhidro y filtrar. Un volumen de 5 mL del filtrado, abandonado a la evaporación espontánea, deja, como máximo, 0,001 g de residuo. Disolver el residuo en agua caliente, añadir hidróxido de amonio y algunas gotas de hipoclorito de sodio SR. Se desarrolla coloración azul.

**Cloruros (5.3.2.1).** Disolver, bajo calefacción, 1,5 g de la muestra en 75 mL de agua destilada. Dejar enfriar, añadir agua destilada hasta completar el volumen inicial y filtrar. Un volumen de 25 mL del filtrado no contiene más cloruro del que el correspondiente a 0,10 mL del ácido clorhídrico 0,02 M. Como máximo 0,014% (140 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** A 25 mL del filtrado, obtenido en *Cloruros*, añadir de los gotas de ácido clorhídrico y cinco gotas de cloruro de bario SR. La preparación obtenida no es más opalescente que 0,1 mL de ácido sulfúrico 0,01 M. Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 1 g de la muestra en 25 mL de acetona. Añadir 2 mL de agua, 2 mL de tampón de acetato pH 3,5 y 1,2 mL de tioacetamida SR. Homogeneizar y dejar en reposo por 5 minutos. La coloración producida no es más intenso del que el obtenida en la *Preparación estándar*, preparada con 25 mL de acetona, 2 mL de *Solución estándar de plomo (10 ppm)* y tratada de la misma manera que la muestra. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,5%.

**Cenizas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,05%.

#### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra y disolver en 25 mL de etanol, previamente neutralizado con hidróxido de sodio 0,1 M. Utilizar fenoltaleína SI como indicador y titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV, hasta el apareamiento de coloración rosa. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 13,812 mg de  $C_7H_6O_3$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

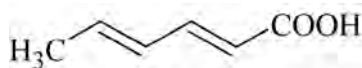
Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Queratolítico.

### ÁCIDO SÓRBICO

Acidum sorbicum



$C_6H_8O_2$ ; 112,13  
ácido sórbico; 00346  
Ácido (2E,4E)-2,4-hexadienoico  
[110-44-1]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_6H_8O_2$ , con relación a la sustancia anhidra.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, fácilmente soluble en etanol y en éter etílico.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 132°C a 136°C.

#### IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación A*. puede ser omitida si fueren realizadas las pruebas B. y C.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ácido sórbico SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver 50 mg en agua y completar volumen para 250 mL. Diluir 2 mL de esta solución para 200 mL con ácido clorhídrico 0,1 M. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) en la banda de 230 a 350 nm de la solución obtenida exhibe máximo en 264 nm ( $\pm 2$  nm). La absorbancia en 264 nm es de 0,43 a 0,51.

**C.** Disolver 0,2 g de la muestra en 2 mL de etanol y añadir 0,2 mL de agua de bromo. La solución si descolore.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Solución a 5% en etanol debe ser límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**Límite de aldeídos.** Disolver 1 g de la muestra en una mezcla de 50 mL de alcohol isopropílico y 30 mL de agua, ajustar la solución para pH 4,0 con ácido clorhídrico 0,1 M o hidróxido de sodio 0,1 M y completar el volumen para 100 mL con agua. A 10 mL de la solución, añadir 1 mL de fucsina decolorada SR y dejar en reposo por 30 minutos. El color producida no debe ser más intenso que el obtenido en solución preparada por la adición de 1 mL de fucsina decolorada SR en mezcla de 1,5 mL de solución estándar de acetaldehído (100 ppm  $C_2H_4O$ ), 4 mL de alcohol isopropílico y 4,5 mL de agua. (0,15%, calculado como  $C_2H_4O$ ).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Agua (5.2.20).** Determinar en 2 g de sustancia. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de sustancia. Como máximo 0,2%.

#### DETERMINACIÓN

Disolver 0,1 g de la muestra en 20 mL de etanol. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV, utilizando 0,2 mL de fenoltaleína SI como indicador, hasta tornarse rosa. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 11,213 mg de  $C_6H_8O_2$ .



## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y del calor excesivo.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

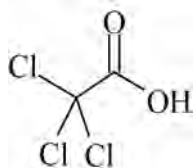
## CLASE TERAPÉUTICA

Conservante antimicrobiano, especialmente contra hongos y levaduras.

---

**ÁCIDO TRICLOROACÉTICO**  
**Acidum trichloroaceticum**

---



$C_2HCl_3O_2$ ; 163,39  
ácido tricloroacético; 00366  
Ácido 2,2,2-tricloroacético  
[76-03-9]

Contiene por lo menos 98,0% y como máximo 100,5% de ácido tricloroacético.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Masa cristalina, blanca o cristales incoloros muy deliquescentes.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, en etanol y en cloruro de metileno.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** A 0,5 mL de la solución obtenida el *Ensayo límite para cloruro* añadir 2 mL de piridina y 5 mL de solución concentrada de hidróxido de sodio SR. Agitar enérgicamente y calentar en baño maría a 60-70°C durante 5 minutos. La parte superior presenta coloración roja intensa.

**B.** La solución obtenida en el *Ensayo límite para cloruro* es fuertemente ácida.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Cloruros (5.3.2.1).** Disolver 2,5 g de la muestra en agua y completar 25 mL con el mismo solvente. Pipetear 5 mL de esta solución y completar 15 mL con agua. La solución satisface al *Ensayo límite para cloruro*. Como máximo, 0,01% (100 ppm).

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo, 0,1 %, determinadas en 1,0 g de la muestra.

## DETERMINACIÓN

Disolver 0,150 g de la muestra en 20 mL de agua. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV utilizando fenolftaleína SI como indicador. 1 mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV corresponde a 16,339 mg de  $C_2HCl_3O_2$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Tiene acción cáustica.

---

**ÁCIDO UNDECILÉNICO**  
**Acidum undecylenicum**

---



$C_{11}H_{20}O_2$ ; 184,28  
ácido undecilénico; 00367  
Ácido 10-undecenóico  
[112-38-9]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{11}H_{20}O_2$ .

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Masa cristalina blanca o amarillenta y pálida o, cuando superior de la temperatura de congelamiento, líquido incolora o amarillo pálido.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en etanol, éter etílico, aceites grasos y aceites esenciales.

**Constantes físico químicas.**

*Densidad relativa (5.2.5):* 0,910 a 0,913.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** La temperatura de congelamiento (5.2.4) de la muestra está entre 21 °C y 24 °C.

**B.** El índice de refracción (5.2.6) de la muestra, determinado a (25,0 ± 0,5) °C, está entre 1,447 a 1,450.

**C.** Disolver 0,1 g de la muestra en mezcla de 2 mL de ácido sulfúrico M y 5 mL de ácido acético glacial. Añadir, gota a gota, 0,25 mL de permanganato de potasio SR. La solución de permanganato de potasio si descolora.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Ácidos solubles en agua.** Añadir 5 mL de agua a 5 mL de muestra, homogeneizar y filtrar la capa acuosa en papel de filtro humedecido con agua. Añadir una gota de anaranjado de metilo SI y titular con hidróxido de sodio 0,01 M SV. No más que 1 mL de hidróxido de sodio 0,01 M SV es necesario para si obtener coloración idéntica a la producida por una gota de anaranjado de metilo SI en 5 mL de agua.

**Índice de yodo (5.2.29.10).** 131 a 138.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,15%.

## DETERMINACIÓN

Disolver, exactamente, cerca de 0,75 g de la muestra en 50 mL de etanol. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV, utilizando 0,2 mL de fenolftaleína SI como indicador, hasta que se torne rosa persistente, por lo menos por 30 segundos. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 18,428 mg de  $C_{11}H_{20}O_2$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados y no metálicos, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antifúngico tópico.

---

**AGUA PARA INYECTABLES**  
**Aqua ad injectabilia**


---

H<sub>2</sub>O; 18,02  
 agua para inyectables; 09320  
 Agua  
 [7732-18-5]

Agua para inyectables es el insumo utilizado en la preparación de medicamentos para administración parenteral, como vehículo o en la disolución o dilución de sustancias o de preparaciones. Otros ejemplos de aplicaciones farmacéuticas son la fabricación de principios activos de uso parenteral, para lavado final de equipos, tubería y recipientes usados en preparaciones parenterales y en la limpieza de ciertosequipos.

Agua para inyectables es obtenida por destilación del agua adecuadamente tratada, en equipo cuyas partes en contacto con el agua son de vidrio neutro, cuarzo u otro material apropiado. Puede ser obtenida también por proceso equi-

valente o superior a la destilación, en la remoción de contaminantes químicos, microorganismos y endotoxinas bacterianas. El proceso de obtención debe ser validado.

Para asegurar que el agua cumple con los requisitos de calidad requeridos, su producción debe ser monitoreada por medio de procedimientos validados, cuanto a los parámetros de conductividad eléctrica, carbono orgánico total, endotoxinas y conteo microbiano.

**Agua esterilizada para inyección.** Agua esterilizada para inyección es el *Aguapara inyectables* que, después de esterilización, fue almacenada en recipientes inertes, como el acero inoxidable 316L pulido, mantenidos cerrados, en temperatura de 80 – 85 °C y bajo recirculación, por un período máximo de 24 horas, en condiciones para asegurar que el producto además cumple con la prueba para endotoxinas bacterianas. El agua esterilizada es libre de la adición de cualquier sustancia.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido límpido, incoloro, insípido y inodoro.

## ENSAYOS DE PUREZA

Cumple con las pruebas descritos en la monografía de *Agua purificada*.

El agua esterilizada para inyección cumple con las pruebas descritas en la monografía de Agua purificada y con la prueba adicional presentadaa continuación.

**Contaminación por partículas: partículas sub-visibles (5.1.7.1).** Cumplela prueba A o B, conforme el volumen de los recipientes.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba. Proceder conforme descrito para sustancias solubles en agua en método de *Filtración por membrana* u otra metodología que se revele igual o superior a método farmacopeico validado. Utilizar por lo menos 200 mL de muestra. Como máximo 10 UFC/100 mL.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,25 UI de endotoxinas por mL.

El agua esterilizada para inyección cumple adicionalmente con la prueba de *Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2)* y con la *Prueba de esterilidad (5.5.3.2.1)*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Almacenada y distribuida en condiciones adecuadas para asegurar el mantenimiento de las propiedades físico químicas y microbiológicas exigidas.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## AGUA PURIFICADA

### Aqua purificata

H<sub>2</sub>O; 18,02  
 agua purificada; 09879  
 Agua  
 [7732-18-5]

Agua purificada es el agua potable que pasó por algún tipo de tratamiento para retirar los posibles contaminantes y atender a los requisitos de pureza establecidos en esta monografía. Es preparada por destilación, cambio iónico, ósmosis reversa o por otro proceso adecuado. Debe estar libre de la adición de cualquier sustancia disuelta. Generalmente es utilizada en la preparación de medicamentos que no requieren agua estéril ni apirogénica, destinados al uso no parenteral.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido límpido, incoloro, insípido y inodoro.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Añadir 0,05 mL de rojo de metilo SI en 10 mL de la muestra recientemente hervida y enfriada en frasco de borosilicato. La solución no desarrolla coloración roja. Añadir 0,1 mL de solución de azul de bromotimol SI en 10 mL de la muestra. La solución no adquiere coloración azul.

**Sustancias oxidables.** Hervir 100 mL de la muestra con 10 mL ácido sulfúrico *M*. Añadir 0,2 mL de permanganato de potasio 0,02 *M* SV y dejar en ebullición durante 5 minutos. La solución remanente es suavemente rosada.

**Conductividad del agua (5.2.24).** Como máximo 1,3  $\mu$ S/cm a 25,0°C  $\pm$  0,5°C. El usuario debe definir el límite máximo adecuado para la aplicación específica (**11.vol.1**). Alternativamente sustituye las pruebas para amonio, calcio y magnesio, cloruro, nitratos y sulfatos.

**Carbono orgánico total (5.2.30).** Alternativamente, sustituye la prueba para sustancias oxidables. Como máximo 0,50 mg/L.

**Amônio.** Añadir 1 mL de yoduro de potasio mercurio alcalino SR1 en 20 mL de la muestra. Después 5 minutos, examinar la solución en el eje vertical del tubo. La solución no es más intensamente colorida del que la estándar por la adición de 1 mL de yoduro de potasio mercurio alcalino SR1 a una mezcla de 4 mL de solución estándar de amonio (1 ppm NH<sub>4</sub>) y 16 mL de agua exenta de amoníaco. Como máximo 0,00002% (0,2 ppm).

**Calcio y magnesio.** Añadir 2 mL de tampón de cloruro de amonio pH 10,0, 0,5 mL de negro de eriocromo T y 5  $\mu$ L

de edetato de sodio 0,05 M en 100 mL de la muestra. Una coloración azul límpida es producida. Como máximo 1 ppm.

**Cloruros.** Añadir 1 mL de ácido nítrico SR y 0,2 mL de nitrato de plata 0,1 M en 10 mL de la muestra. La solución no presenta alteraciones en la apariencia por lo menos, 15 minutos.

**Nitratos.** Transferir 5 mL de muestra para tubo de ensayo inmerso en agua helada, añadir 0,4 mL de solución de cloruro de potasio a 10% (p/v) y 0,1 mL de difenilamina 0,1% (p/v). Gotear, bajo agitación, 5 mL de ácido sulfúrico libre de nitrógeno. Transferir el tubo para baño maría a 50°C. Después 15 minutos, cualquier coloración azul desarrollado en la solución no es más intensa del que la del estándar, preparada concomitantemente y de la misma manera, utilizando una mezcla de 4,5 mL de agua libre de nitrato y 1 mL de solución estándar de nitrato 2 ppm en NO<sub>3</sub>, recién preparada. Como máximo 0,00002% (0,2 ppm).

**Sulfatos.** Añadir 0,1 mL de ácido clorhídrico 2 *M* y 0,1 mL de solución acuosa de cloruro de bario 6,1% (p/v) en 10 mL de la muestra. La solución no presenta alteraciones en la apariencia por lo menos 1 hora.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba. Proceder conforme descrito para sustancias solubles en agua en método de *Filtración por membrana u* otra metodología que se revele igual o superior al método farmacopeico validado. Utilizar por lo menos 200 mL de muestra. Como máximo 100 UFC/mL.

Otra prueba que puede ser realizada en la sustitución descrita anteriormente es la del conteo de bacterias heterotróficas. Como máximo 100 UFC/mL.

Cuando el agua purificada sea colectada de depósito de acondicionamiento, además del conteo del número total de microorganismos mesófilos o de bacterias heterotróficas, debe ser realizada la investigación de microorganismos patógenos (5.5.1.6.3): Ausencia de coliformes totales, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente si el agua fue utilizada en productos de uso tópico. Utilizar 100 mL de agua en la prueba.

La modalidad de agua purificada estéril, utilizada en la preparación de colirios y demás procesos que no pueden pasar por esterilización final por calor o filtración, debe atender adicionalmente a la prueba de esterilidad.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes inertes, tales como vidrio o acero inoxidable 316L pulido, adecuadamente identificados, que aseguren las propiedades físico químicas y microbiológicas exigidas. Caso sea necesario estocar, el agua purificada debe ser almacenada y distribuida en condiciones adecuadas para prevenir el crecimiento microbiano y evitar cualquier otra contaminación.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### AGUA ULTRAPURIFICADA

*Aqua ultra purificata*

H<sub>2</sub>O; 18,02  
 agua ultrapurificada; 09880  
 Agua  
 [7732-18-5]

Agua ultrapurificada es el agua purificada que pasó por tratamiento adicional para retirar los posibles contaminantes y atender a los requisitos de pureza establecidos en esta monografía. Es preparada por la complementación de un conjunto de procesos, como destilación, cambio iónico, ósmosis reversa, entre otros. No posee sustancia disuelta. Generalmente es utilizada en aplicaciones que requieren agua de alta pureza o en la mayoría de procedimientos de laboratorio de ensayo, que requieran lecturas en bajas concentraciones o que la pureza del agua pueda afectar la sensibilidad, la reproductibilidad o la robustez del método analítico.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido límpido, incoloro, insípido y inodoro.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Conductividad del agua (5.2.24).** Como máximo 0,1 µS/cm a 25,0 °C ± 0,5 °C.

**Carbono orgánico total (5.2.30).** Como máximo 0,050 mg/L. *Nota:* Este ensayo es opcional. Debe ser empleado caso la aplicación específica requiera este control.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba. Proceder conforme descrito para sustancias solubles en agua en método de *Filtración por membrana* u otra metodología que se revele igual o superior al método farmacopeico validado. Utilizar por lo menos 200 mL de muestra. Como máximo 1 UFC/100mL.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

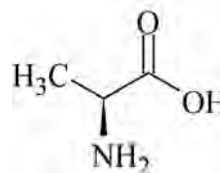
En recipientes poliméricos o de vidrio, conforme a aplicación, que aseguren las propiedades físico químicas y microbiológicas exigidas. Caso sea necesario estocar, el agua ultrapurificada puede ser almacenada por como máximo 24 horas, y en condiciones adecuadas para prevenir o crecimiento microbiano y evitar cualquier otra contaminación.

## ETIQUETADO

Identificar correctamente el recipiente destinado a este tipo de agua.

### ALANINA

*Alaninum*



C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>; 89,09  
 alanina; 00451  
 L-Alanina  
 [56-41-7]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,5% de C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco o cristales incoloros.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, muy poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en éter etílico.

## Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +13,7° a +15,1°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 10% (p/v) en ácido clorhídrico 6 M.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de alanina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias detectables por la ninhidrina*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (4)*.

**C.** La muestra responde a la prueba de *Poder rotatorio específico* en *Constantes físico químicas*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 2,5 g de la muestra en agua y completar para 50 mL con el mismo solvente. Diluir 10 mL de esta solución para 20 mL con agua. La solución obtenida es límpida (5.2.25) y no más intensamente coloreada que la *Solución de referencia de color (5.2.12)*, preparada como descrito a continuación.

*Solución de referencia de color:* mezclen 2,4 mL de solución base de cloruro férrico, 1 mL de solución base de cloruro cobaltoso, 0,4 mL de solución base de sulfato cúprico y 6,2 mL de solución de ácido clorhídrico a 1% (v/v).

Mezclar 5 mL de la solución obtenida con 95 mL de ácido clorhídrico a 1% (v/v).

**pH (5.2.19).** 5,5 a 7,0. Determinar en solución a 5% (p/v).

**Sustancias detectables por la ninhidrina.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de agua, ácido acético glacial y 1-butanol (20:20:60), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución de la muestra a 10 mg/mL en agua.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 50 mL con agua.

*Solución (3):* diluir 5 mL de la *Solución (2)* para 20 mL con agua.

*Solución (4):* solución de alanina SQR a 0,2 mg/mL en agua.

*Solución (5):* disolver 10 mg de alanina SQR y 10 mg de glicina SQR en agua y diluir para 25 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con ninhidrina SR. Calentar la placa a 105 °C por 15 minutos y examinar inmediatamente. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (3)* (0,5%). La prueba solamente es válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (5)* presenta de los manchas principales nítidamente separadas.

**Amônio.** Preparar una pequeña cámara utilizando 2 vidrios de reloj de 60 mm de diámetro, colocados borde a borde. Adherir a la pared interior del vidrio de reloj superior, por medio de algunas gotas de agua, una tira de papel de tornasol rojo de 5 mm × 5 mm. En el vidrio inferior suspender 50 mg de la muestra, finamente pulverizada, en 0,5 mL de agua. Añadir 0,3 g de óxido de magnesio, mezclen rápidamente con un bastón de vidrio y cerrar a cámara juntando los de los vidrios de reloj. Calentar a 40 °C por 15 minutos. El papel de tornasol no debe adquirir coloración azul más intenso que la de una tira de papel de tornasol rojo de una preparación realizada simultáneamente, y en las mismas condiciones, con 0,1 mL de solución de cloruro de amonio a 0,0296% (p/v), 0,5 mL de agua y 0,3 g de óxido de magnesio. Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,003% (30 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Como máximo 0,0015% (15 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Como máximo 0,03% (300 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra, en estufa a 100-105 °C, por 3 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 80 mg de la muestra y disolver en 3 mL de ácido fórmico anhidro. Añadir 30 mL de ácido acético glacial anhidro y titular con ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente o utilizar 0,1 mL de 1-naftolbenzéina SI hasta cambio de color para verde. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 8,909 mg de  $C_3H_7NO_2$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

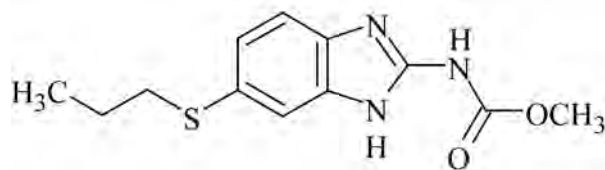
Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Aminoácido.

## ALBENDAZOL

### Albendazolum



$C_{12}H_{15}N_3O_2S$ ; 265,33

albendazol; 00458

Éster metílico del ácido [6-(propiltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbâmico

[54965-21-8]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, untuoso al tacto, blanco o casi blanco, casi inodoro.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en ácido fórmico, soluble en ácido acético glacial y ácido sulfúrico, poco soluble en cloroformo, muy poco soluble en acetato de etilo, acetona, alcohol terc-amílico, benceno, cloruro de metileno, etanol, éter etílico, alcohol



isopropílico, metanol y tolueno, insoluble en *n*-hexano y tetracloruro de carbono. Muy poco soluble en ácido clorhídrico 0,1 *M* y insoluble en hidróxido de sodio 0,1 *M*.

#### Constantes físico químicas.

*Banda de fusión (5.2.2)*: 208 °C a 209 °C.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de albendazol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de cloroformo, ácido acético glacial y éter etílico (60:10:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa 10 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: solución a 1% (p/v) de muestra en ácido acético glacial.

*Solución (2)*: solución a 1% (p/v) de albendazol SQR en ácido acético glacial.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad, a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**C.** Disolver, en tubo de ensayo, 10 mg de muestra en 5 mL de cloroformo. Transferir 1 mL para tubo de ensayo conteniendo 5 mL de ácido sulfúrico y cuatro gotas de solución de formaldehído. Se desarrolla coloración en la interface. Después a agitación la capa sulfúrica también desarrolla coloración.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 2 g de muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 4 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,2%.

#### DETERMINACIÓN

*Emplear un de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 0,4 g de la muestra, previamente desecada, en 30 mL de ácido acético glacial. Calentar si necesario. Enfriar y añadir cinco gotas de cloruro de metilrosanilina SI. Titular con ácido perclórico 0,1 *M* SV, hasta coloración verde esmeralda. Realizar ensayo en blanco y

hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 26,533 mg de C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S.

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesarse, exactamente, cerca de 25 mg de muestra y disolver en 25 mL de ácido clorhídrico a 2% (p/v) en metanol. Completar el volumen para 50 mL con agua. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico 0,1 *M*. Diluir, sucesivamente, en hidróxido de sodio 0,1 *M*, hasta concentración de 0,0005% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando los mismos solventes. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 309 nm, utilizando hidróxido de sodio 0,1 *M* para ajuste del cero. Calcular el tenor de C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antihelmíntico.

---

### ALBENDAZOL COMPRIMIDOS

---

Contiene, por lo menos 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesarse y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 10 mg de albendazol para balón volumétrico de 50 mL y añadir 25 mL de ácido clorhídrico a 2% (v/v) en metanol. Agitar por 10 minutos, completar el volumen con el mismo solvente y filtrar. Diluir el filtrado hasta concentración de 0,001% (p/v) con el mismo solvente. Preparar solución estándar en la misma concentración. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) de la solución muestra, en la banda de 200 nm a 400 nm, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de la solución estándar.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.



**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Como máximo 15 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, filtrar y retirar alícuota de 10 mL del medio de disolución, transferir para balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con hidróxido de sodio 0,1 M. Transferir 90 mg de albendazol SQR para balón volumétrico de 250 mL, añadir 10 mL de ácido clorhídrico a 2% (v/v) en metanol y homogeneizar. Diluir con ácido clorhídrico 0,1 M hasta completar el volumen. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 200 mL y diluir con hidróxido de sodio 0,1 M. Medir las absorbancias en 308 nm y 350 nm, utilizando el mismo solvente para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ , disuelto en el medio, por la expresión:  $22,5C (Aa/AP)$ , en que  $C$  es la concentración, en  $\mu\text{g/mL}$ , de albendazol en la solución estándar y  $Aa$  y  $Ap$  son las diferencias entre las absorbancias a 308 nm y 350 nm, obtenidas para la solución muestra y para la solución estándar, respectivamente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  se disuelven en 30 minutos.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 10 mg de albendazol para balón volumétrico de 50 mL y añadir 25 mL de ácido clorhídrico a 2% (v/v) en metanol. Agitar por 10 minutos, completar el volumen con agua destilada y filtrar. Diluir, sucesivamente, hasta la concentración de 0,0008% (p/v), utilizando hidróxido de sodio 0,1 M como solvente. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando los mismos solventes. Medir las absorbancias de las soluciones en 308 nm, utilizando hidróxido de sodio 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ); flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* solución de 0,5 g de fosfato de amonio monobásico en 1000 mL de mezcla de agua y metanol (4:6).

*Solución de estándar interno:* pesar, exactamente, cerca de 150 mg de parbendazol SQR. Transferir para balón volumétrico de 50 mL, añadir 5 mL de ácido sulfúrico a 1% (v/v) en metanol y completar el volumen con metanol.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 100 mg de albendazol para balón volumétrico de 50 mL, añadir 5 mL de ácido sulfúrico a 1% (v/v) en metanol y 20 mL de metanol. Agitar por 15 minutos, completar el volumen con metanol y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado y 5 mL de la *Solución de estándar interno* para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con metanol.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, cerca de 100 mg de albendazol SQR y transferir para balón volumétrico de 50 mL, añadir 5 mL de ácido sulfúrico a 1% (v/v) en metanol y completar el volumen con metanol. Transferir 5 mL de esta solución y 5 mL de la *Solución de estándar interno* para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con metanol.

La eficiencia de la columna no es menor que 4000 platos teóricos/metro. La resolución entre albendazol y parbendazol no es menor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu\text{L}$  de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  en la solución muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra* en relación a la *Solución de estándar interno*.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## ALBENDAZOL SUSPENSIÓN ORAL

Albendazol suspensión oral es mezcla de albendazol con un o más agentes colorantes, aromatizantes, tampones, edulcorantes y conservantes, en vehículo acuoso. Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ .

## IDENTIFICACIÓN

Diluir volumen adecuado de la suspensión en mezcla de metanol y ácido clorhídrico (99:1) para obtener concentración de 1 mg/mL. Filtrar, si necesario, transferir 1 mL del filtrado para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con hidróxido de sodio 0,1 M y homogeneizar. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) de la solución resultante, en la banda de 200 a 400 nm, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de albendazol SQR.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 5,5.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo provisto de detector a 308 nm, columna de 250 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* disolver 11 g de fosfato de sodio monobásico en 800 mL de agua y añadir 1200 mL de metanol.

*Solución muestra:* transferir para balón volumétrico de 100 mL volumen de la suspensión correspondiente a 0,1 g de albendazol y completar el volumen con mezcla de metanol y ácido clorhídrico (99:1). Diluir, sucesivamente, hasta la concentración de 100 µg/mL, utilizando *Fase móvil* como solvente. Filtrar, si necesario.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, cerca de 50 mg de albendazol SQR. Transferir para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con la mezcla de metanol y ácido clorhídrico (99:1). Diluir, sucesivamente, hasta la concentración de 100 µg/mL, utilizando *Fase móvil* como solvente.

La eficiencia de la columna no debe ser menor que 8000 platos teóricos/metro. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones muestra y estándar*, registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos. Calcular la cantidad, en mg, de C H N O S en cada mL de la suspensión oral, a partir de las respuestas obtenidas para solución estándar y muestra.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, la temperatura ambiente.

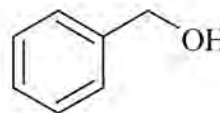
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

**ÁLCOOL BENZÍLICO**  
**Alcohol benzylicus**


---



C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O; 108,14  
alcohol bencilico; 00471  
Benzenometanol  
[100-51-6]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 100,5% de C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido oleoso, límpido y incolora.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en agua, miscible con etanol, éter etílico y cloroformo.

**Constantes físico químicas.**

*Densidad relativa (5.2.5):* 1,042 a 1,047 g/mL.

*Índice de refracción (5.2.6):* 1,538 a 1,541. Determinar a 20 °C.

## IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa entre placas de cloruro de sodio o bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de alcohol bencilico SQR, preparado de manera idéntica.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Limpidez de la solución.**

*Solución de hidracina:* transferir 1 g de sulfato de hidracina para balón volumétrico de 100 mL, disolver y completar el volumen con agua. Homogeneizar. Dejar en reposo por 4 a 6 horas.

*Solución de metenamina:* transferir 2,5 g de metenamina para balón volumétrico de 100 mL, añadir 25 mL de agua y agitar hasta disolver.

**Suspensión opalescente primaria:** transferir 25 mL de la *Solución de hidracina* para el balón volumétrico de 100 mL conteniendo la *Solución de metenamina*, completar el volumen con agua y homogeneizar. Dejar en reposo por 24 horas. (Esta suspensión es estable por 2 meses, si mantenida en frasco de vidrio cerrado y sin defectos. A suspensión puede adherir al vidrio y debe ser agitada antes del uso.)

**Estándar de opalescencia:** transferir 15 mL de la *Suspensión opalescente primaria* para balón volumétrico de 1000 mL, completar el volumen con agua y homogeneizar. (Esta solución no debe ser utilizada después 24 horas de preparada.)

**Suspensiones de referencia:** transferir 5 mL del *Estándar de opalescencia* para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con agua y homogeneizar, para obtener a *Suspensión de referencia A*. Transferir 10 mL del mismo estándar para otro balón volumétrico de 100 mL, completar con agua y homogeneizar, para obtener a *Suspensión de referencia B*.

**Solución muestra:** disolver 2 g de la muestra en 60 mL de agua.

**Procedimiento:** transferir, separadamente, la misma cantidad de la *Solución muestra*, *Suspensión de referencia A*, *Suspensión de referencia B* y de agua para tubos de vidrio incolora y transparente, con diámetro interno entre 15 mm y 25 mm, para obtener, aproximadamente, 40 mm de profundidad. Comparar las soluciones, empleando fondo oscuro y luz incidente. La *Solución muestra* tiene la misma claridad del agua o no es más opalescente que la *Suspensión de referencia A*.

**Cor de la solución.** Transferir, separadamente, la misma cantidad de la *Solución muestra*, obtenida en *Limidez de la solución*, y de agua para tubos de vidrio incolora y transparente, con diámetro interno entre 15 mm y 25 mm, para obtener, aproximadamente, 40 mm de profundidad. La *Solución muestra* tiene la misma coloración del agua.

**Acidez.** Añadir 1 mL de fenoltaleína SI a 50 mL de etanol y neutralizar con hidróxido de sodio 0,1 M. Disolver 10 mL de muestra en 10 mL de etanol neutralizado y titular con hidróxido de sodio 0,1 M, hasta que la coloración rosa permanezca por no menos que 30 segundos. No más que 1 mL es consumido.

**Índice de peróxidos.** Pesar, exactamente, cerca de 5 g de muestra y transferir para un Erlenmeyer de 250 mL. Añadir 30 mL de una mezcla de ácido acético glacial y cloroformo (3:2), agitar y añadir 0,5 mL de solución saturada de yoduro de potasio. Agitar por 1 minuto y añadir 30 mL de agua. Titular lentamente con tiosulfato de sodio 0,01 M SV, bajo agitación constante, hasta que la coloración amarilla desaparezca. Añadir 5 mL de almidón SI y continuar la titulación, bajo agitación vigorosa, hasta que la coloración azul desaparezca. Realizar ensayo en blanco (el volumen gastado en el blanco no debe exceder 0,1 mL). El valor de peróxidos es igual la diferencia entre los volúmenes (mL) de tiosulfato de sodio gastados en la muestra y en el blan-

co, multiplicado por 10 y dividido por la masa (g) de la muestra. No más que 5.

**Límite de residuos no volátiles.** Evaporar 10 g de la muestra, en baño de agua, y secar el residuo a 105 °C por 1 hora. Enfriar en desecador y pesar. El residuo no pesa más que 5 mg: no son encontrados más que 0,05% de residuos no volátiles.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,9 g de muestra, añadir 15 mL de una mezcla recién preparada de piridina y anhídrido acético (7:1) y hervir en reflujo por 30 minutos. Enfriar, añadir 25 mL de agua y 0,25 mL de fenoltaleína SI y titular con hidróxido de sodio M SV. Realizar ensayo en blanco. Calcular el porcentaje de  $C_7H_8O$  a través de la fórmula:

$$\frac{10,814 (Vb - Va)}{Ma}$$

siendo que,  $Va$  es el volumen (mL) de titulante gastado para la muestra,  $Vb$  es el volumen (mL) de titulante gastado para el blanco y  $Ma$  es la masa (g) de alcohol bencílico que fue titulada.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

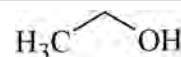
Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Anestésico local; antimicrobiano.

## ÁLCOOL ETÍLICO

### Alcohol ethylicus



$C_2H_6O$ ; 46,07  
alcohol etílico; 00475  
Etanol  
[64-17-5]

Contiene, por lo menos, 95,1% (v/v), correspondiendo a 92,55% (p/p), y, como máximo, 96,9% (v/v), correspondiendo a 95,16% (p/p) de  $C_2H_6O$  a 20 °C, calculado a partir de la densidad relativa empleando la tabla alcohométrica (5.2.26). Para alcohol etílico absoluto, contiene, por lo menos, 99,5% (v/v) correspondiendo a 99,18% (p/p) de  $C_2H_6O$  a 20 °C, calculado a partir de la densidad relativa empleando la tabla alcohométrica (5.2.26).

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido incolora, límpido, volátil, inflamable y higroscópico.

**Solubilidad.** Miscible con agua y con cloruro de metileno.

## Constantes físico químicas

**Densidad relativa (5.2.5):** 0,805 a 0,812, determinada a 20 °C. Para alcohol etílico absoluto, no más que 0,793, determinada a 20 °C.

## IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de etanol SQR.

## ENSAYOS DE PUREZA

### Limpidez de la solución (5.2.25).

**Solución de hidracina:** transferir 1 g de sulfato de hidracina para un balón volumétrico de 100 mL, disolver y completar el volumen con agua y agitar. Dejar en reposo por 4 a 6 horas.

**Solución de metenamina:** transferir 2,5 mg de metenamina para un balón volumétrico de 100 mL, añadir 25 mL de agua y agitar hasta disolver.

**Suspensión opalescente primaria:** transferir 25 mL de la Solución de hidracina para el balón volumétrico de 100 mL conteniendo la Solución de metenamina. Agitar y dejar en reposo por 24 horas. (Esta suspensión es estable por 2 meses, si mantenida en frasco de vidrio cerrado y sin defectos. A suspensión puede adherir al vidrio y debe ser agitada antes del uso.)

**Estándar de opalescencia:** transferir 15 mL de la Suspensión opalescente primaria para un balón volumétrico de 1000 mL, completar el volumen con agua y agitar. (Esta solución no debe ser utilizada después 24 horas de preparada.)

**Suspensiones de referencia:** transferir 5 mL del Estándar de opalescencia para un balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con agua y agitar para obtener a Suspensión de referencia A. Transferir 10 mL para otro balón de 100 mL, completar con agua y agitar para obtener a Suspensión de referencia B.

**Solución muestra A:** muestra a ser examinada.

**Solución muestra B:** diluir 1 mL de la Solución muestra A para 20 mL de agua y dejar en reposo por 5 minutos antes del uso.

**Procedimiento:** transferir una porción de la Solución muestra A y de la Solución muestra B para tubos de vidrio incolora y transparente con diámetro interno entre 15 mm y 25 mm, para obtener aproximadamente 40 mm de profundidad. Transferir para un tubo semejante el mismo volumen de Suspensión de referencia A, Suspensión de referencia B y agua y para otro tubo la misma cantidad de agua. Comparar las Soluciones muestra A, Solución muestra B, Suspensión de referencia A, Suspensión de referencia B y

agua, empleando fondo oscuro y luz. La Solución muestra A y Solución muestra B tiene la misma claridad del agua o no presentan mayor opalescencia que la Suspensión de referencia A.

### Cor de la solución (5.2.12).

**Solución estándar stock:** combinar 3 mL de Solución base cloruro férrico, 3 mL de Solución base cloruro de cobalto, 2,4 mL de Solución base sulfato cúprico y 1,6 mL de ácido clorhídrico diluido (10 mg/mL).

**Solución estándar:** transferir 1 mL de la Solución estándar stock para un balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con ácido clorhídrico diluido (10 mg/mL) y agitar. Utilizar esta solución después de preparada.

**Procedimiento:** transferir una porción de la Solución estándar para un tubo de vidrio incolora y transparente con diámetro interno entre 15 mm y 25 mm, para obtener aproximadamente 40 mm de profundidad. Transferir para un tubo semejante el mismo volumen de muestra y para otro tubo la misma cantidad de agua. La Solución muestra A no tiene coloración más intenso que la Solución estándar.

**Acidez o alcalinidad.** Añadir 20 mL de agua exenta de dióxido de carbono a 20 mL de la muestra y añadir 0,1 mL de fenoltaleína SI. La solución debe ser incolora. Añadir 1,0 mL de hidróxido de sodio 0,01 M. La solución se torna rosa (30 ppm, expresado como ácido acético).

**Absorción de luz.** Registrar el espectro de absorción en el ultravioleta de la muestra entre 200 y 400 nm empleando cubeta de 1 cm de camino óptico, utilizando agua como blanco. Absorbancia máxima de 0,08 en 240 nm, 0,06 entre 250 y 260 nm y 0,02 entre 270 y 340 nm.

**Límite de residuos no volátiles.** Evaporar 100 mL de muestra en baño de agua y secar el residuo a 105 °C por 1 hora. Enfriar en desecador y pesar. El residuo pesa no más que 2,5 mg. Como máximo 0,025%.

**Impurezas orgánicas volátiles.** Proceder conforme descrito en Cromatografía a gas (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas; columna capilar de 30 m de largo y 0,53 mm de diámetro interno, llenada con fase estacionaria ligada a cianopropilfenil (6%) y dimetilpolisiloxano (94%), con espesor de 1,8 µm; temperatura de la columna de 40 °C a 240 °C (40 °C mantenida durante 12 minutos después de la inyección, aumentada a 240 °C de 12 a 32 minutos y mantenida a 240 °C durante el período de 32 a 42 minutos), temperatura del inyector 200 °C y temperatura del detector a 280 °C; utilizar helio a 35 cm/s como gas de arrastre y razón de split de 1:20; flujo del gas de arrastre de 1 mL/minuto.

**Solución muestra A:** muestra de alcohol etílico a ser probada.

**Solución muestra B:** transferir 150 µL de 4-metilpentan-2-ol para un balón volumétrico de 100 mL y completar con la muestra. Homogeneizar. Transferir 10 mL de esa



solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con la muestra. Homogeneizar.

*Solución estándar A:* transferir 100 µL de metanol para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con la muestra. Homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para un balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con la muestra. Homogeneizar.

*Solución estándar B:* transferir 50 µL de metanol y 50 µL de acetaldehído para balón volumétrico de 50 mL y completar con la muestra. Homogeneizar. Transferir 100 µL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con la muestra. Homogeneizar.

*Solución estándar C:* transferir 150 µL de acetal para un balón volumétrico de 50 mL y completar con la muestra. Homogeneizar. Transferir 100 µL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con la muestra. Homogeneizar.

*Solución estándar D:* transferir 100 µL de benceno para balón volumétrico de 100 mL y completar con la muestra. Homogeneizar. Transferir 100 µL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con la muestra. Homogeneizar.

Inyectar, separadamente, 1 µL de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar* en el cromatógrafo a gas. Obtener los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la suma de todas las cantidades de acetaldehído y acetal, expresados como acetaldehído, por la siguiente fórmula:

$$\text{Acetaldeído (ppm)} = [(10 \times \text{AE})/(\text{AT} - \text{AE})] + [(30 \times \text{CE})/(\text{CT} - \text{CE})]$$

en que

AE = área bajo el pico de acetaldehído obtenido del cromatograma de la *Solución muestra A*;

AT = área bajo el pico de acetaldehído obtenido del cromatograma de la *Solución estándar B*;

CE = área bajo el pico de acetal obtenido del cromatograma de la *Solución muestra A*;

CT = área bajo el pico de acetal obtenido del cromatograma de la *Solución estándar C*.

Calcular la cantidad de benceno por la siguiente fórmula:

$$\text{Benceno (ppm)} = (2\text{BE})/(\text{BT} - \text{BE})$$

en que

BE = área bajo el pico de benceno obtenido del cromatograma de la *Solución muestra A*;

BT = área bajo el pico de benceno obtenido del cromatograma de la *Solución estándar D*.

Desconsiderar cualquier pico con área menor que 0,03 veces el área bajo el pico correspondiente al 4-metilpentan-2-ol en el cromatograma obtenido de la *Solución muestra B* (9 ppm). El área bajo el pico correspondiente al meta-

nol en el cromatograma de la *Solución muestra A* no puede ser mayor que la mitad del área bajo el pico correspondiente en el cromatograma de la *Solución estándar A*. La cantidad de acetaldehído encontrada en la *Solución muestra A* no debe ser mayor que 10 ppm. La cantidad de benceno encontrada en la *Solución muestra A* no debe ser mayor que 2 ppm. El total de impurezas obtenidas en el cromatograma de la *Solución muestra B* no puede ser mayor que la área correspondiente al pico de 4-metilpentan-2-ol, obtenido en el mismo cromatograma.

## DETERMINACIÓN

Determinar la cantidad de C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O a 20 °C, a partir de la densidad relativa empleando la tabla de alcoholimetría (5.2.26).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## ROMERO ACEITE VOLÁTIL Oleum rosmarini aetheroleum

*Rosmarinus officinalis* L. – LAMIACEAE

El aceite volátil de romero es obtenido por arrastre a vapor de agua de las sumidades floridas.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Líquido incoloro o de color levemente amarillo verdoso, de olor fuerte característico y sabor aromático, alcanforado y amargo.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Perfil cromatográfico*. Preparar la *Solución muestra* y la *Solución estándar* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* disolver 0,2 mL del aceite volátil de romero en 1 mL de *n*-hexano. Almacenar bajo refrigeración, en frasco herméticamente cerrado y al abrigo de la luz.

*Solución estándar:* disolver 50 µL de 1,8-cineol (eucaliptol), 30 mg de acetato de bornila y 10 mg de borneol en 10 mL de *n*-hexano. Almacenar bajo refrigeración, en frasco herméticamente cerrado y al abrigo de la luz.

Los tiempos de retención de los picos característicos del cromatograma de la *Solución muestra*, deberán ser similares a aquellos obtenidos con el cromatograma de la *Solución estándar* o a *Identificación* confirmada con la cromatografía gaseosa acoplada a detector selectivo de masas (Figura 1).

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando cromatoplaque de gel de sílice GF<sub>254</sub>, con espesor de 250 µm, como soporte, y cloruro de metileno, como fase móvil. Aplicar en la cromatoplaque, separadamente, en forma de banda, 10 µL de cada una de las soluciones descritas a continuación.

*Solución (1):* diluir 0,5 mL de la muestra a ser examinada en acetato de etilo y completar el volumen con el mismo solvente para 10 mL.

*Solución (2):* disolver 50 mg de borneol, 50 mg de acetato de bornila y 100 µL de 1,8-cineol en acetato de etilo y completar el volumen con el mismo solvente a 10 mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con una solución de *p*-anisaldeido, seguida de calefacción en estufa a 100 °C – 105 °C durante 10 minutos. El cromatograma obtenido con la *Solución (2)*, deberá presentar en el tercio inferior de la placa una mancha de coloración verde intensa con bordeamarillento (borneol) y en el tercio del medio de las manchas de intensidad media, siendo una de coloración violeta (cineol) y otra de coloración verde con bordeamarillento (acetato de bornila). El cromatograma de la *Solución (1)* deberá presentar de las manchas de coloración verde con bordeamarillento, siendo una de intensidad mediana, correspondiente al borneol y otra de baja intensidad, correspondiente al acetato de bornila. Una mancha violeta intensa, corresponde al cineol. En el tercio superior de la placa deberá aparecer una mancha roja intensa.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Densidad relativa (5.2.29.1).** A 20°, por lo menos, 0,894 y, como máximo, 0,912.

**Índice de refracción (5.2.29.4).** A 20 °C, por lo menos, 1,460 y, como máximo, 1,476.

**Poder rotatorio (5.2.29.5).** Por lo menos, -5° y, como máximo, +15°.

**Índice de acidez (5.2.29.7).** Como máximo 1%.

## PERFIL CROMATOGRÁFICO

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas, utilizando mezcla de nitrógeno, hi-

drógeno y aire sintético (1:1:10) como gases auxiliares a la llama del detector; columna capilar de 60 m de largo y 0,25 mm de diámetro interno, llenada con polietilenglicol, con espesor de película de 0,25 µm. La temperatura del inyector deberá ser ajustada para 200 °C, la temperatura del detector para 240 °C y la temperatura de la columna programada para iniciar en 50 °C durante 10 minutos, con incremento de 50 °C a 200 °C a 2 °C por minuto y mantener a 200 °C durante 25 minutos (total: 110 min). Usar helio purificado como gas de arrastre (1 mL/ minuto).

*Solución muestra:* disolver 0,2 mL del aceite volátil de romero en 1 mL de *n*-hexano. Almacenar bajo refrigeración, en frasco herméticamente cerrado y al abrigo de la luz.

*Solución estándar:* disolver 10 mg de canfeno, 50 µL de 1,8-cineol (eucaliptol), 50 mg de alcanfor, 30 mg de acetato de bornila y 10 mg de borneol en 10 mL de *n*-hexano. Almacenar bajo refrigeración, en frasco herméticamente cerrado y al abrigo de la luz.

*Procedimiento:* inyectar volumen de 1 µL de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar* en el cromatógrafo a gas, utilizando división de flujo de 1:50 y la concentración relativa obtenida por integración electrónica por el método de normalización.

Examinar el cromatograma obtenido a través del perfil cromatográfico de la *Solución muestra*. Los picos característicos en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra* deberán tener tiempos de retención similares a aquellos obtenidos con el cromatograma de la *Solución estándar* o la *Identificación* confirmada con la cromatografía gaseosa acoplada a detector selectivo de masas operando en las mismas condiciones que la cromatografía a gas con detector por ionización de llama (Figura 1).

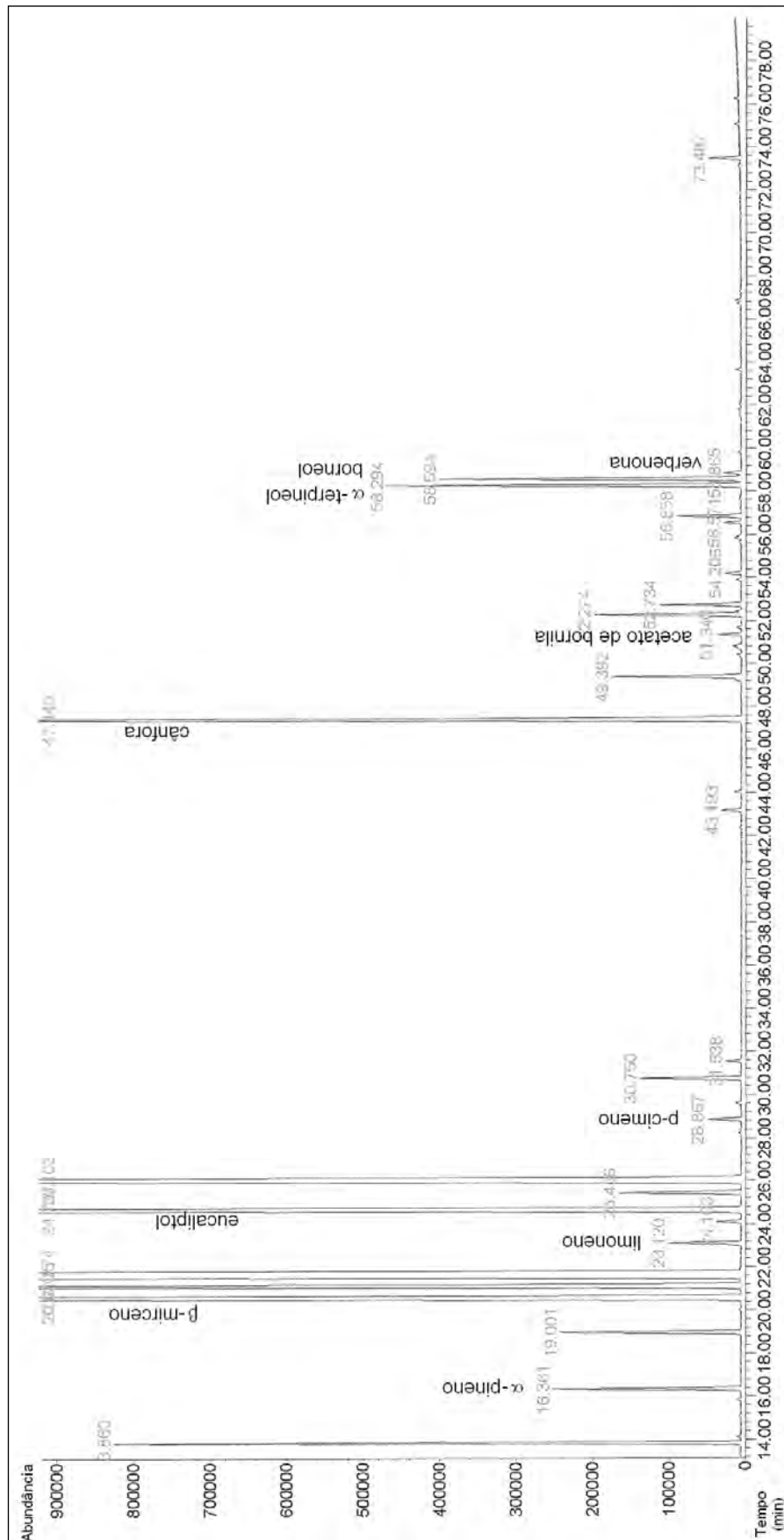
El cromatograma, podrá además, presentar los siguientes compuestos: acetato de bornila, borneol, β-pineno, β-mirceno, limoneno, p-cimeno, α-terpineol y verbenona.

Verificar la presencia, en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra*, el tenor mínimo de los siguientes compuestos: α-pineno: 9%; canfeno: 2,5%; cineol: 16% y alcanfor: 5%.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio herméticamente cerrados, al abrigo de la luz y del calor.





**Figura 1** – Cromatograma ilustrativo obtenido con el aceite volátil de *Rosmarinus officinalis* L por cromatografía gaseosa acoplada a detector de masas.

## ALGODÓN PURIFICADO y ESTERILIZADO

Algodón hidrófilo. Algodón absorbente.

El algodón purificado es constituido por los de las semillas de diversas variedades cultivadas del género *Gossypium* (**Malvaceae**), suavizados, bien cardados, privados (exentos) de materias grasas, resinosas y otras impurezas capaces de absorber agua.

El algodón purificado, cuando impregnado de sustancias medicamentosas, debe presentar concentración uniformemente distribuida. No debe contener sustancias o concentraciones capaces de provocar accidentes tóxicos o reaccionales.

### CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Pelos finos y de color blanco, suave al tacto y de consistencia suelta, sin grumos y sin cualquier impureza; el algodón purificado es inodoro y insípido. Presenta ante examen microscópico solamente fibras finas, huecas, achatadas, retorcidas, estriadas, ligeramente espesadas en los bordes.

**Largo de la fibra.** Determinar el largo de la fibra después de colocar el algodón, libre (exento) de envoltorios, durante 4 horas en atmósfera  $65\% \pm 2\%$  de humedad relativa, en temperatura de  $21\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ ; como mínimo 60%, en peso, de las fibras deben medir 12,5 mm o más, siendo permitido hasta 10% en peso, de fibras midiendo 6 mm o menos.

**Poder absorbente.** Proceder conforme es indicado en la determinación del poder absorbente del algodón, después de colocar el algodón, durante 4 horas, en las condiciones atmosféricas arriba indicadas; la absorción deberá estar completa en 10 segundos y el algodón deberá retener, como mínimo, 24 veces su peso de agua.

**Solubilidad.** Es insoluble en los solventes comunes y soluble en el sulfato cúprico amoniacal SR.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Colocar cerca de 10 g en un frasco de precipitación conteniendo 100 mL de agua destilada recientemente hervida y enfriada sin agitación. Comprimir el algodón con unavarilla de vidrio, apretarlo y transferir alícuotas de 25 mL para de los cápsulas de porcelana. Añadir a una de las cápsulas una gota de anaranjado de metilo SI y la la otra, 3 gotas de fenolftaleína SI; no debe producirse coloración rosa o roja.

**Determinación de la perda por desecación (5.2.9).** O algodón purificado, desecado a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , no debe perder más que 8% de su peso.

**Determinación de cenizas sulfatadas (5.2.10).** Colocar cerca de 5 g, exactamente pesados, en una cápsula tarada, y humedecer con ácido sulfúrico diluido. Calentar, cautelo-

samente, hasta el ennegrecimiento y la continuación aumentar el calor hasta incineración completa; el residuo no debe exceder 0,2%.

**Sustancias Colorantes.** Colocar 10 g en un percolador de diámetro estrecho y proceder a su extracción lentamente con etanol, hasta que el percolado alcance 50 mL; observando sobre fondo blanco, en una columna de 20 cm de altura, el líquido podrá presentar leve coloración amarillenta, sin embargo, nunca verde o azul.

**Sustancias Grasas.** Colocar cerca de 10 g, exactamente pesados, en un extractor de Soxhlet y proceder a su extracción con éter etílico, regulando la calefacción de modo de obtener, por lo menos, 4 sifonajes por hora. Continuar la extracción por durante 5 horas. El extracto etéreo no debe presentar vestigios de coloración azul, verde o castaña. Evaporar el extracto hasta a la sequedad, calentar a  $105\text{ }^\circ\text{C}$ , durante una hora, enfriar en un desecador y pesar; el residuo no debe exceder a 0,7%.

**Sustancias Hidrosolubles.** Colocar cerca de 10 g, exactamente pesados, en un frasco de precipitación con 1000 mL de agua destilada y hervir suavemente durante 30 minutos, adicionando agua destilada, cuando necesario, para mantener el volumen aproximadamente constante. Transferir el contenido para otro recipiente, retirando el exceso de agua retenido por el algodón, comprimiendo con una varilla de vidrio. Lavar el algodón de los veces, con porciones de 250 mL de agua destilada hirviendo, apretándolo después de cada lavado. Filtrar los líquidos de la extracción y de lavado, lavar el filtro con agua caliente y evaporar el filtrado hasta cerca de 50 mL. Transferir el concentrado para una cápsula de porcelana, previamente tarada, lavar el recipiente que lo contuvo con agua destilada y reúna en esa cápsula los líquidos de lavado. Evaporar hasta la sequedad; el residuo desecado a  $105\text{ }^\circ\text{C}$ , hasta peso constante, no debe ser superior a 0,25%.

**Otras Sustancias Extrañas.** Porciones de algodón hidrófilo retiradas del embalaje original no deben presentar manchas de aceite, partículas metálicas o cualquier otra sustancia extraña.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** El algodón hidrófilo debe ser esterilizado en los embalajes presentados al consumo. Cuando expresamente declarado estéril o esterilizado, debe satisfacer a las exigencias especificadas en las pruebas de esterilidad para sólidos.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En rollos de peso no superior a 500 g, en capa continua, en papel apropiado, cuyo ancho y largo posibiliten ser doblados, por lo menos, 25 mm sobre los márgenes de la capa de algodón. Los rollos deben recibir una segunda envoltura que ofrezca una protección completa contra polvo. El algodón purificado cuando declarado estéril o esterilizado, deberá ser acondicionado de modo que su esterilidad sea protegida contra una contaminación posterior.

Podrá, también, ser acondicionado de otra forma y en otros tipos de embalaje, siempre que sean preservadas las condiciones de esterilidad exigidas para el producto.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. El rótulo debe contener el nombre del fabricante, el peso líquido y tratándose de algodón impregnado de sustancias medicamentosas, la fórmula empleada.

## CATEGORÍA

Adyuvante de uso en unidades de salud en general.

### ALOE *Aloe vera folium*

*Aloe vera* (L.) Burm.f. – ASPHODELACEAE

La droga vegetal es constituida por las hojas frescas, conteniendo gel incoloro, mucilaginoso, obtenido de las células parenquimáticas, constituido de, por lo menos, 0,3% de carbohidratos totales.

## NOME POPULAR

Babosa.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga presenta sabor ligeramente amargo, siendo incolora y inodora.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Hojas suculentas, lanceoladas, agudas, verde glaucas, con manchas blanquecinas cuando jóvenes, midiendo de 15 cm a 60 cm de largo y cerca de 7 cm en la base en la parte adaxial y 10 cm en la parte abaxial, cuando adultas. La parte adaxial vista en sección transversal, es cóncava y la parte abaxial convexa. Los bordes foliares son dentados y espinosos, presentando acúleos blanquecinos pequeños, perpendiculares a la lámina.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

La hoja, en sección transversal, muestra estructura isobilateral. Presenta una única capa epidérmica, recubierta externamente de espesa cutícula ondulada. Las células de esta capa son achatadas tangencialmente, siendo que algunas presentan mayor anchura que altura, mientras que en otras estos parámetros se aproximan. En vista frontal, las células se muestran redondo poligonales. La hoja es anfiestomática y los estomas numerosos, del tipo tetracítico, disponiéndose al mismo nivel de las demás células epidérmicas, con cutícula mostrando una leve proyección en la región del ostiolo. La cámara subestomática posee tamaño correspondiente a una o de las capas de células del clorénquima. La sección transversal de la lámina foliar muestra de los zonas distintas, la más externa verde y la más interna incolora y mucilaginoso. Abajo de la epidermis puede ocu-

rrir una primera capa distinta de células clorénquimáticas, en forma de palizada, y varias capas (13 a 18) de células clorénquimáticas, redondeadas o irregularmente poliédricas (poligonales), ricas en cloroplastos y almidón, además de idioblastos conteniendo haces de ráfides de oxalato de calcio. Frecuentemente no se observa distinción de forma entre las capas del clorénquima. La cantidad de cloroplastos y de almidón disminuye en las células próximas al parénquima acuífero. En la zona de contacto entre el clorénquima y el parénquima acuífero hay haces vasculares, del tipo colateral, alternados con 3 a 5 células del clorénquima. En la región del margen foliar este número de células clorénquimáticas puede ser mayor. Los haces vasculares se encuentran en línea paralela a la epidermis y son separados de ella por 10 a 16 capas de células clorénquimáticas. La porción superior de cada haz se encuentra en contacto con el clorénquima y las porciones mediana y inferior penetran en el parénquima acuífero. Los haces vasculares están envueltos por una cubierta parenquimática formada por células pequeñas, hexagonales, conteniendo almidón. Internamente a esta capa y próximo al floema, se encuentra un agrupamiento de 3 a 5 células muy grandes, además de otras menores, poliédricas, un poco alargadas en dirección al eje de la hoja, y de paredes finas, llamadas células aloéticas o tejido aloífero, repletas de látex amarillo, viscoso, denominado de líquido aloético o jugo de aloe. En el momento en que la hoja es seccionada transversalmente hay pérdida del líquido aloético proveniente de cada haz. El floema es externo y poco desarrollado, y el xilema es formado por 2 a 4 elementos traqueales con algunas fibras. En el borde de la lámina algunas células pueden presentar paredes más espesas. El parénquima fundamental es del tipo acuífero, ocupando generalmente 75% de la espesor de la lámina, siendo formado por células muy grandes con relación a las del clorénquima, incoloros, de paredes finas, llenas de mucílago, dispuestas perpendicularmente a la epidermis. También hay en este parénquima células con ráfides de oxalato de calcio.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando cromatoplaqueta de gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como fase estacionaria, y mezcla de tolueno y acetato de etilo (90:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de barra, 20 µL de la *Solución* (1) y 10 µL de la *Solución* (2) recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución* (1): transferir 2 mL de gel líquido de aloe para balón volumétrico de 5 mL, completar el volumen con metanol y calentar en baño maría (60 °C) bajo agitación durante 10 minutos.

*Solución* (2): disolver 2 mg de β-sitosterol SQR en 1 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y secar al aire. Nebulizar la placa con anisaldehído SR y dejar en estufa entre 100 °C y 105 °C, durante 5 a 10 minutos. El cromatograma obtenido con la *Solución* (1) presenta una mancha

principal de coloración azulada, en la misma altura que la obtenido con la *Solución (2)*, ( $R_f$  0,31 aproximadamente).

## DETERMINACIÓN

### Carboidratos totales

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible (5.2.14)*. Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución stock*: transferir 3 mL de gel líquido de aloe para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con agua. Homogeneizar por turbo extracción durante 5 minutos.

*Solución muestra*: transferir 0,2 mL de la *Solución stock* para tubo de ensayo, completar el volumen para 0,5 mL con agua y dejar en baño de hielo. Añadir 0,5 mL de solución de fenol a 5% (p/v) y 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Agitar bien y dejar en reposo la temperatura ambiente por 30 minutos.

*Solución blanco*: transferir 0,5 mL de agua para tubo de ensayo y dejar en baño de hielo. Añadir 0,5 mL de solución de fenol a 5% (p/v) y 2 mL de ácido sulfúrico concentrado.

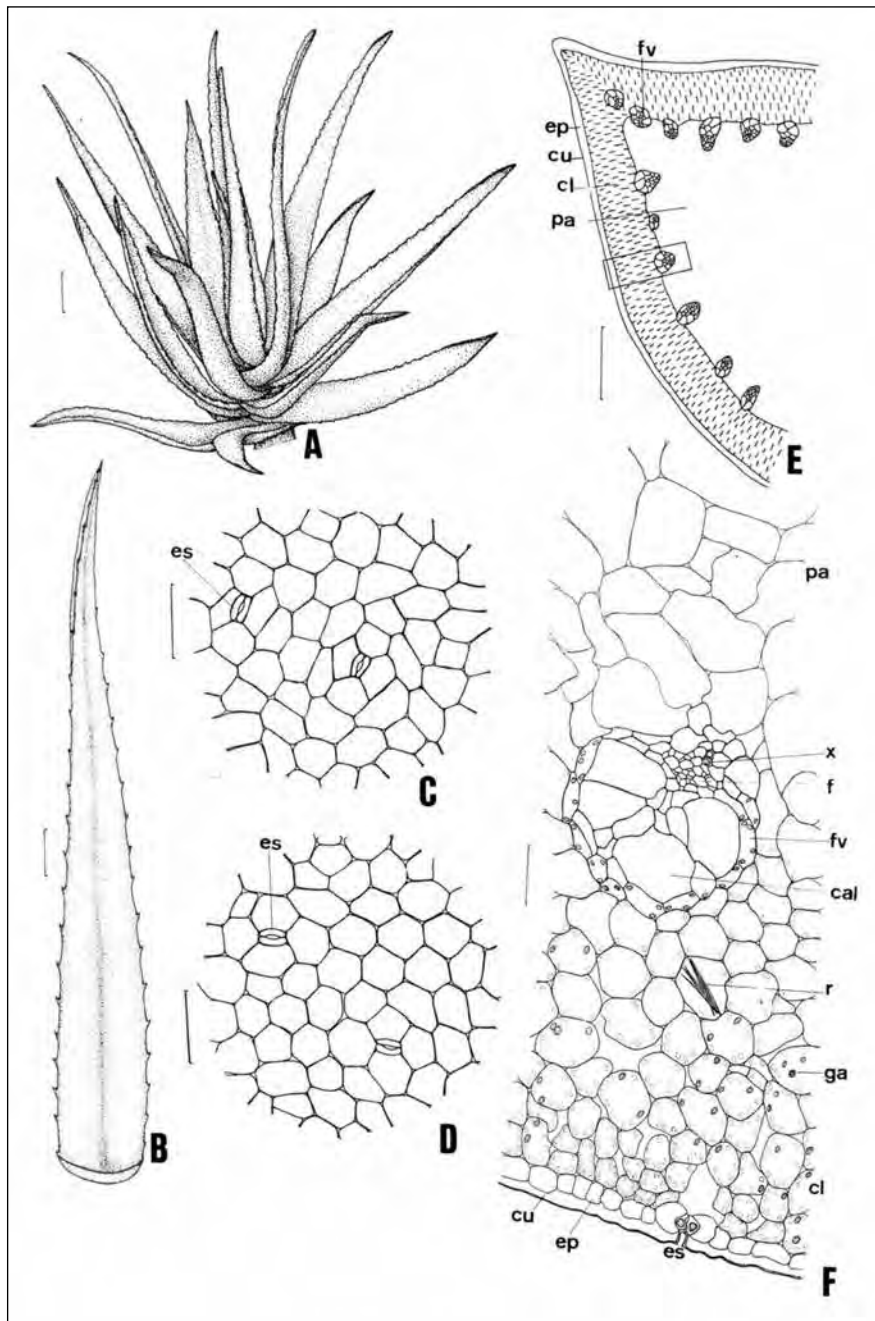
Agitar bien y dejar en reposo la temperatura ambiente por 30 minutos.

*Soluciones para curva analítica*: preparar solución estándar de glucosa 0,2 mg/mL. Transferir alícuotas de 25, 50, 100, 150, 200 y 250  $\mu$ L de esta solución para tubos de ensayo y completar el volumen para 0,5 mL con agua, obteniéndose las siguientes concentraciones 10; 20; 40; 60; 80 y 100  $\mu$ g/mL, y dejar en baño de hielo. Añadir 0,5 mL de solución de fenol a 5% (p/v) y 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Agitar bien y dejar en reposo la temperatura ambiente por 30 minutos.

Medir la absorbancia de la *Solución muestra* y de las *Soluciones para curva analítica* en 490 nm (5.2.14), 30 minutos después de preparada, utilizando la Solución blanco para el ajuste del cero. Calcular el tenor de carbohidratos totales de la muestra a partir de la ecuación de la recta obtenida con las Soluciones para curva analítica de la glucosa. El resultado está expresado en porcentaje de carbohidratos totales, calculados como glucosa, por 100 mL de droga.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Aloe vera* L. Burm. f.

Complemento de la explicación de la Figura 1. Las escalas corresponden en A a 6 cm, en B a 2 cm; en C, D y F a 100  $\mu$ m y en E 1 mm.

A – aspecto general de la planta sin la inflorescencia. B – aspecto general de una hoja. C – vista frontal de la epidermis dirigida para la parte adaxial; estomas (es). D – vista frontal de la epidermis dirigida para la parte abaxial; estomas (es). E – aspecto general de la hoja en sección transversal; clorénquima (cl); cutícula (cu); epidermis (ep); parénquima acuífero (pa); haz vascular (fv). F – detalle de la porción señalada en E; célula aloífera (cal); clorénquima (cl); cutícula (cu); epidermis (ep); estoma (es); floema (f); haz vascular (fv); grano de almidón (ga); parénquima acuífero (pa); ráfides (r); xilema (x).



## ALOE EXTRACTO SECO

### *Aloe capensis extractum siccum*

*Aloe ferox* Mill., *Aloe africana* Mill. y *Aloe spicata* Baker  
– ASPHODELACEAE

La droga vegetal es constituida del jugo espeso proveniente de las hojas, desecado por medio de calor, y pertenece a las especies arriba o a sus híbridos interespecíficos, o además, de la mezcla de ellas. La droga seca es constituida de, como mínimo, 18% de derivados hidroxiantracénicos, expresados en barbaloina.

#### NOME POPULAR

Aloe-del-cabo.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga presenta olor acre, desagradable, característico, y sabor muy amargo, nauseabundo.

**Solubilidad.** Parcialmente soluble en agua hirviendo, soluble en etanol caliente y prácticamente insoluble en éter etílico.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Masas irregulares, de coloración castañooscura, con reflejos verdosos, de fractura lisa y vítrea. Sus fragmentos son translúcidos en los bordes, muy friables, originando un polvo amarillo.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de agua, metanol y acetato de etilo (13:17:100), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** a 0,25 g del pulverizado, añadir 20 mL de metanol y calentar hasta ebullición. Agitar por algunos minutos, decantar la solución y mantener a cerca de 4 °C. Esta solución puede ser utilizada hasta 24 horas después.

**Solución (2):** disolver 25 mg de barbaloina en 10 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y secar al aire. Pulverizar con solución de hidróxido de potasio a 10% (p/v) en metanol. Examinar bajo luz ultravioleta (365nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)*, de fluorescencia amarilla, corresponde en posición y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*, referente a la barbaloina. La mancha de fluorescencia azul clara obtenida con la *Solución (1)*, en la parte inferior del cromatograma, se refiere a la aloesina. En seguida, calentar la placa en estufa a 110 °C, durante cinco minutos. Se desarrolla una mancha

de fluorescencia violeta situada inmediatamente abajo de la mancha correspondiente a la barbaloina.

**B.** Disolverla droga pulverizada en ácido nítrico. Se desarrolla efervescencia, siendo obtenida una solución de coloración parda rojiza a parda.

**C.** En un frasco con tapón, mezclar 1 g de la droga, finamente pulverizada, con 25 mL de agua y agitar, de vez en cuando, durante de los horas. Filtrar, lavar el filtrado y el residuo con cantidad suficiente de agua para obtener 100 mL. La coloración del filtrado, observado a través del cuerpo de un balón de 100 mL, es amarilloverdosa con el aloedel cabo. El filtrado oscurece con el tiempo.

**D.** A 5 mL del filtrado obtenido en la prueba C. de *Identificación*, añadir 45 mL de agua y 20 mL de solución de tetraborato de sodio a 5% (p/v). Es desarrollada fluorescencia amarillo verdosa o verde amarillenta que, con el tiempo, pasa a anaranjado amarillenta (barbaloina).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias insolubles en alcohol.** Pesar, exactamente, cerca de 1 g de la droga vegetal y transferir para un balón conteniendo 50 mL de etanol. Calentarla mezcla y mantenerla, moderadamente, en ebullición durante 15 minutos, reponiendo el etanol evaporado. Dejar enfriar y agitar la mezcla, de vez en cuando, durante una hora. Filtrar con papel de filtro pequeño, desecado y tarado, y lavar el residuo con etanol hasta que los líquidos de lavado pasen incoloros. Desecar este residuo a 105 °C, hasta peso constante, y pesar. El peso encontrado debe ser inferior a 10,0%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 12,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 4,0%.

#### DETERMINACIÓN

##### Derivados hidroxiantracénicos

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible* (5.2.14). Preparar las soluciones descritas a continuación.

**Solución stock:** añadir 0,4 g de la muestra pulverizada en Erlenmeyer de 250 mL. humedecer con 2 mL de metanol, añadir 5 mL de agua previamente calentada a cerca de 60 °C y mezclen. Juntar 75 mL de agua calentada a cerca de 60 °C y agitar durante 30 minutos. Enfriar y filtrar para balón volumétrico. Lavar o Erlenmeyer y el filtro con 20 mL de agua. Verter a agua de lavado para balón volumétrico y completar con agua hasta 1000 mL. Introducir 10 mL de esta solución en un balón de fondo redondo de 100 mL, conteniendo 1 mL de solución de cloruro férrico a 60% (p/v) y 6 mL de ácido clorhídrico. Calentar en baño maría bajo reflujo durante 4 horas, manteniendo el nivel de agua superior del líquido del balón y al abrigo de la luz intenso. Dejar enfriar y transferir la solución para embudo de separación. Lavar sucesivamente el balón con 4 mL de agua, 4 mL de hidróxido de sodio *M* y 4 mL de agua, juntar los



líquidos del lavado al contenido del embudo de separación. Agitar tres veces con 20 mL de éter etílico de cada vez. Reunir las capas etéreas y lavar de los veces con 10 mL de agua de cada vez, descartando las aguas de lavado. Completar la capa orgánica hasta 100 mL con éter etílico.

*Solución muestra:* evaporar 20 mL de la *Solución stock* hasta residuo en baño maría. Resuspender el residuo en 10 mL de acetato de magnesio a 0,5% (p/v) en metanol.

Medir la absorbancia de la *Solución muestra* en 512 nm, inmediatamente después de su preparado, utilizando metanol para ajuste del cero. Considerar, para la barbaloina,  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 255$ , en 512 nm, en metanol. Calcular el tenor de derivados hidroxiantracénicos, expresados en barbaloina, según la expresión:

$$\text{DHC} = \frac{A \times 19,6}{m}$$

en que

DHC = derivados hidroxiantracénicos en %;

A = absorbancia medida;

m = masa de la droga (g) considerando el tenor de agua determinado.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y calor.

### ALTEIA *Althaeae radix*

*Althaea officinalis* L. – MALVACEAE

La droga consiste de fragmentos de raíces desecadas, mondadas o no, desprovistos de ramificaciones laterales.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Olor dulce y insípido. Consistencia mucilaginosa y sabor dulce.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Laraíz no mondada es cilíndrica, ligeramente retorcida y surcada longitudinalmente, con hasta 20,0 cm de largo y hasta 2,0 cm de espesor. La superficie externa es pardogrisácea y presenta numerosas cicatrices de las raíces laterales. La fractura es fibrosa en la porción externa y irregular y granulosa internamente. En la sección transversal son visibles capas concéntricas del córtex pardocento y su estructura estratificada, separado por una banda cambial bien marcada, sinuosa y oscura, seguida por el cilindro central blanco a crema amarillento, mostrando xilema con estructura radial, especialmente después de hidratación en agua y con auxilio de lente. La raíz mondada es casi cilíndrica y la parte externa tiene cicatrices oscuras originadas por las raíces laterales y presenta coloración amarillo blanquecina. Generalmente está fragmentada y muestra porciones de fibras dispuestas longitudinalmente o desprendidas de los restos del córtex y, por veces, las tres regiones descritas son visibles.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Laraíz no mondada, en vista frontal, presenta súber con células poliédricas de paredes rectilíneas. En sección transversal, son distintas tres regiones: el córtex, de coloración parda, el cámbium vascular de coloración amarillenta y el cilindro central, de coloración blanquecina. El córtex presenta súber poco desarrollado, constituido por células generalmente tabulares y irregulares, de diferentes tamaños, de paredes delgadas y rectilíneas, dispuestas en hileras y ricas en granos de almidón. En sección transversal, el parénquima cortical presenta células de variadas formas, generalmente poliédricas y voluminosas, con paredes delgadas y rectilíneas, repletas de granos de almidón. El parénquima cortical externo posee células de mayor volumen que las del parénquima cortical interno. Agrupamientos irregulares de fibras del floema, con variado número de células, mostrando paredes poco espesas, se encuentran ubicados aleatoriamente, en gran cantidad en la porción más interna del córtex. Células conductoras del floema muy raramente son observadas. Los rayos parenquimáticos se distribuyen desde el córtex interno hasta el cilindro central y son constituidos por pocas hileras de células, raramente varias, comúnmente pequeñas, alargadas longitudinalmente y de paredes rectilíneas. El cámbium posee varias capas de células de reducido tamaño, la mayoría achata da longitudinalmente, de paredes muy delgadas, dispuestas en hileras, siendo fácilmente distintas las iniciales fusiformes y las radiales. El cilindro central es muy desarrollado, está formado por xilema que presenta parénquima con células variadas tanto en la forma cuanto en el volumen, repletas de granos de almidón, de disposición un tanto regular, con paredes rectilíneas, delgadas y con espacios intercelulares visibles. Los elementos conductores forman agrupamientos irregulares cuanto al número de elementos, son alineados longitudinalmente y muchas veces están asociados a pequeñas células parenquimáticas. Estos agrupamientos son menos desarrollados y de distribución más irregular junto al cámbium. Más internamente muestran disposición en anillo, siendo variado el número de anillos. Agrupamientos de fibras y por veces, fibras aisladas son encontrados por todo el cilindro central en cantidad bien menor cuando comparado con el córtex. Ocurren también junto al xilema primario, cuando presente. Las raíces que presentan medula sólida poseen xilema primario, formado por elementos de pequeño calibre, asociados a células parenquimáticas redondeadas y de reducido tamaño, no ocurriendo agrupamientos de fibras en este tejido. Algunas raíces pueden presentar la región medular llenada por parénquima, compuesto por células de gran volumen, con menor cantidad de granos de almidón y espacios intercelulares más reducidos que los de los demás parénquimas. En estas raíces, los residuos de arcos de xilema son visibles y también están asociados a parénquima de células pequeñas. Granos de almidón simples, de variadas formas, frecuentemente redondeados, ovoides o reniformes, con hilo generalmente central y ramificado, raramente excéntrico, o raramente granos compuestos, muchas veces mostrando lamelación, ocurren en grande cantidad en todos los tejidos, excepto en el parénquima medular. Cristales de oxalato de calcio, del tipo drusa, con diferentes tamaños son muy comunes en el córtex y en el cilindro central. Células conteniendo mucílagofrecuentemente ovaladas o redondeadas, pudiendo presentar mayor volumen que las demás

parenquimáticas, con protoplasto denso y oscuro, también ocurren en el córtex y en el cilindro central, excepto en el parénquima medular. Raíces mondadas pueden no presentar súber y parénquima cortical externo. Raíces en etapa de crecimiento primario se caracterizan como pentarcas. Con la adición de azul de toluidina los elementos de vaso adquieren coloración azul intensa, las fibras se colorean de azulclaro y las células conteniendo mucílago, de violeta. Debido a la gran cantidad de granos de almidón y de células que contienen mucílago hay dificultad en la confección de láminas histológicas utilizándose material hidratado.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. La observación microscópica del polvo se torna más clara, cuando es utilizado hidrato de cloral. Son características: coloración blanca a blancoamarillenta, cuando proveniente de raíces mondadas o pardo grisáceas cuando proveniente de raíces no mondadas; fragmentos de súber, en sección transversal, mostrando células rectangulares y achatadas longitudinalmente; fragmentos de súber, en sección transversal, mostrando células cuadrangulares; fragmentos de súber, en sección transversal, conteniendo idioblastos cristalíferos; fragmentos de súber, en sección transversal, con células rectangulares y achatadas longitudinalmente, conteniendo idioblastos cristalíferos y granos de almidón; fragmentos de súber, en vista frontal, conteniendo granos de almidón; fragmentos de súber, en sección transversal, con células rectangulares y achatadas longitudinalmente, repletas de granos de almidón; fragmentos de parénquima, en vista frontal, conteniendo células con mucílago y muchos granos de almidón; fragmentos de parénquima, en vista frontal, mostrando idioblastos cristalíferos y células repletas de granos de almidón; fragmentos de parénquima, en sección transversal, conteniendo granos de almidón; fragmentos de parénquima, en sección transversal, conteniendo idioblastos cristalíferos; fragmentos de parénquima, en sección transversal, con células conteniendo mucílago y gran cantidad de granos de almidón; fragmentos de rayo parenquimático, en sección longitudinal, mostrando células parenquimáticas y fibras; células parenquimáticas aisladas, repletas de granos de almidón y/o conteniendo cristales; fragmentos de rayo parenquimático, en sección transversal, con células conteniendo granos de almidón; fragmentos de xilema, en sección longitudinal, mostrando elemento de vaso con espesamiento reticulado asociado a fibras y la parénquima; fragmentos de xilema, en sección longitudinal, mostrando elementos de vaso con espesamiento reticulado, fibras y parénquima en sección transversal y con granos de almidón; fragmentos de xilema, en sección longitudinal, mostrando elementos de vaso con espesamiento reticulado y con espesamiento marcado, asociados a células parenquimáticas repletas de granos de almidón; fragmentos de xilema, en sección longitudinal, mostrando elementos de vaso con espesamiento reticulado y con espesamiento marcado, asociados a células parenquimáticas, repletas de granos de almidón; porciones de elemento de vaso con espesamiento helicoidal, en sección longitudinal; elementos de vaso en sección transversal, asociados a células parenquimáticas repletas de granos de almidón; porciones de elementos de vaso con espesamiento reticulado, en sección longitudi-

nal; fragmentos de fibras, en sección longitudinal asociados a células parenquimáticas del xilema; fragmentos de haces de fibras, en sección longitudinal, conteniendo granos de almidón; fragmentos de haz de fibras, en sección longitudinal, asociados a células del rayo parenquimático; fragmentos de agrupamientos de fibras, en sección transversal; fragmentos de agrupamientos de fibras, en sección transversal; fibras o porciones de estas, en sección longitudinal, aisladas y/o agrupadas; granos de almidón, en vista frontal, simples o compuestos, aislados o agrupados en pequeño número; agrupamientos formando grumos de granos de almidón, en vista frontal; mucílago desprendida de las células; células aisladas que contienen mucílago; cristales de oxalato de calcio del tipo drusa, aislados.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como fase estacionaria y mezcla de acetato de etilo, metiletilcetona, ácido fórmico y agua (50:30:10:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: pesar 1 g de la muestra, añadir 10 mL de metanol, calentar en baño maría durante 15 minutos. Filtrar.

*Solución (2)*: disolver 2,5 mg de rutina y 1 mg de ácido clorogénico en 10 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. En seguida, nebulizar con difenilborato de aminoetanol SR (Reagente Natural A) y observar bajo luz ultravioleta (365 nm). La *Solución (1)*, cuando visualizada bajo luz ultravioleta (365 nm) presenta tres manchas de coloración azul fluorescente, con Rf aproximados de 0,12; 0,42 y 0,97. La mancha inferior de la *Solución (1)* aparece abajo de la mancha correspondiente a la rutina (Rf 0,25), de coloración anaranjada, y la mancha media, abajo del ácido clorogénico (Rf 0,51), de coloración verde fluorescente.

## ENSAYOS DE PUREZA

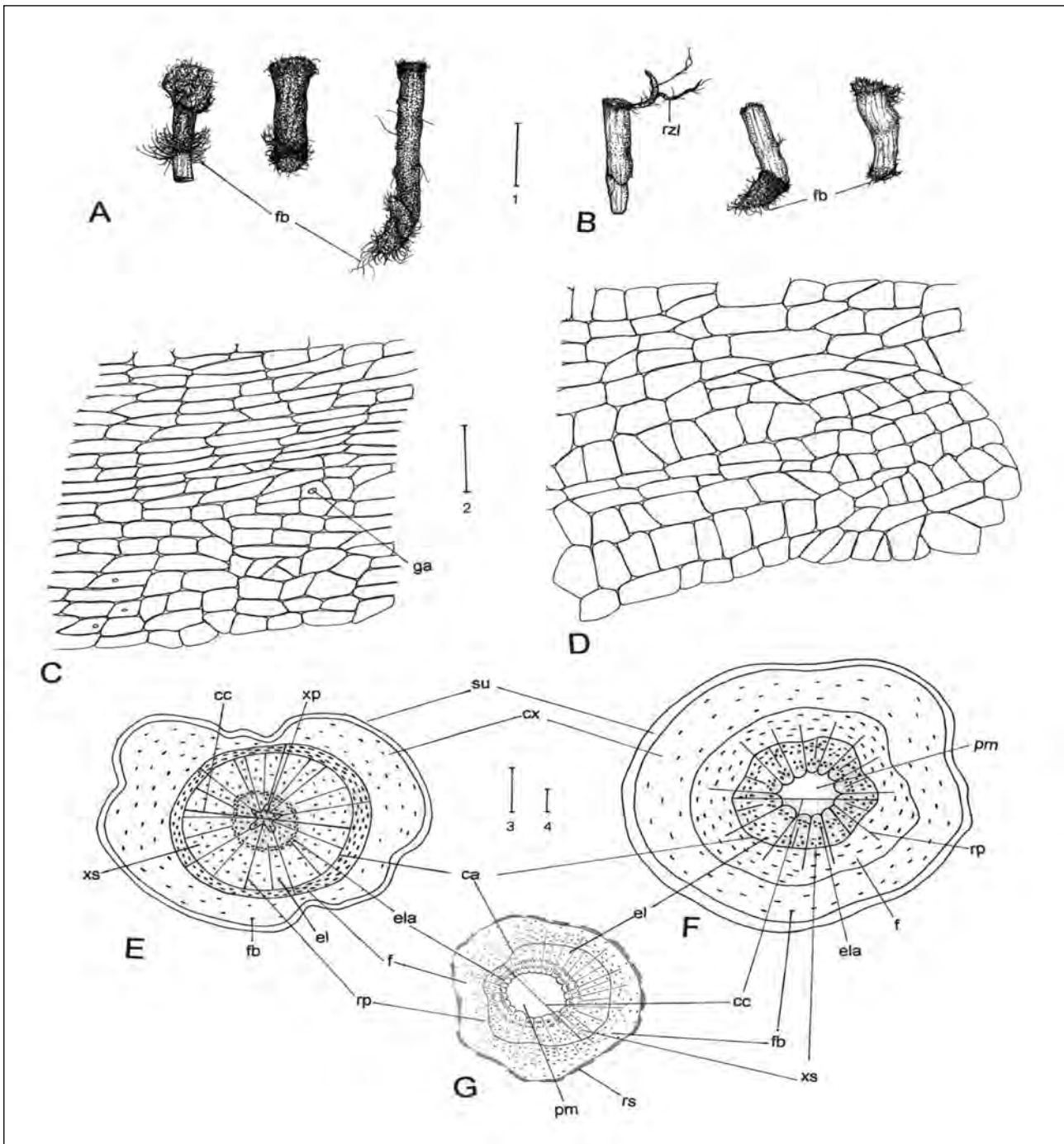
**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2,0% de elementos de color castaño. Como máximo 2,0% de elementos del súber (raíz mondada).

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 12,0%. Determinar en 1 g de la muestra molida (710 µm), en estufa de 100 °C a 105 °C, durante 2 horas.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo, 6,0% en la raíz mondada. Como máximo, 8,0% en la raíz no mondada.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente herméticamente cerrado, protegido de la luz y del calor.

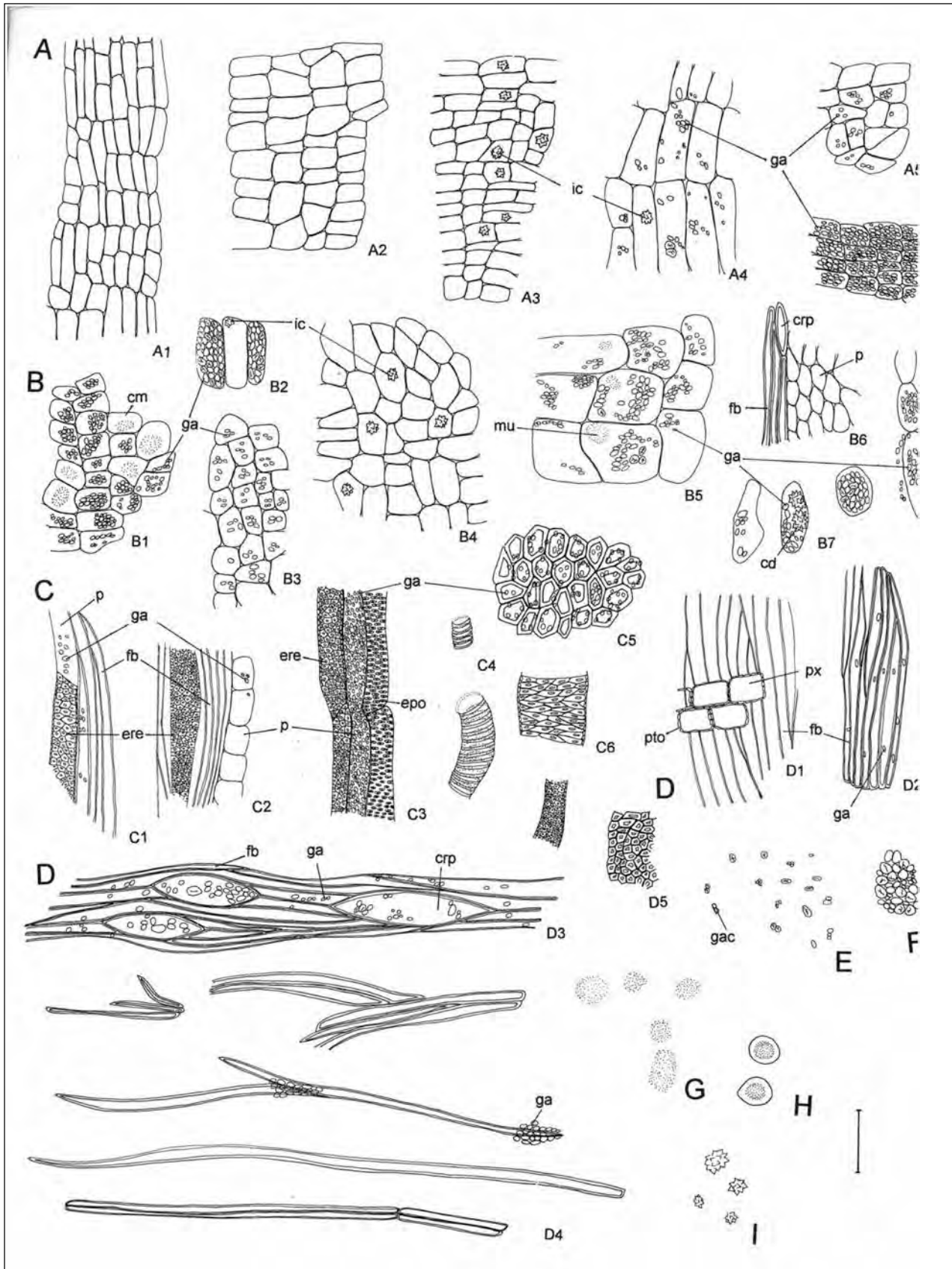


**Figura 1 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Althaea officinalis* L.**

Complemento de la explicación de la Figura 1. Las escalas corresponden en A y B a 2,0 cm (regla 1); en C y D a 100  $\mu$ m (regla 2); en E y F a 1,0 mm (regla 3); en G a 1,0 mm (regla 4).

A – aspectos generales de raíces no mondadas; fibra (fb). B – aspectos generales de raíces mondadas; fibra (fb); raíz lateral (rzi). C – vista frontal del súber externo de una raíz no mondada; grano de almidón (ga). D – vista frontal del súber interno de una raíz mondada. E – representación esquemática de una raíz no mondada, en sección transversal; cámbium (ca); cilindro central (cc); córtex (cx); elemento traqueal (el); elementos traqueales con disposición en anillo (ella); floema (f); fibra (fb); rayo parenquimático (rp); súber (su); xilema primario (xp); xilema secundario (xs). F – representación esquemática de una raíz no mondada, en sección transversal; cámbium (ca); cilindro central (cc); córtex (cx); elemento traqueal (el); elementos traqueales con disposición en anillo (ella); floema (f); fibra (fb); parénquima medular (pm); rayo parenquimático (rp); súber (su); xilema secundario (xs). G – representación esquemática de una raíz mondada, en sección transversal; cámbium (ca); cilindro central (cc); córtex (cx); elemento traqueal (el); elementos traqueales con disposición en anillo (ella); floema (f); fibra (fb); parénquima medular (pm); rayo parenquimático (rp); restos de súber (rs); xilema secundario (xs).





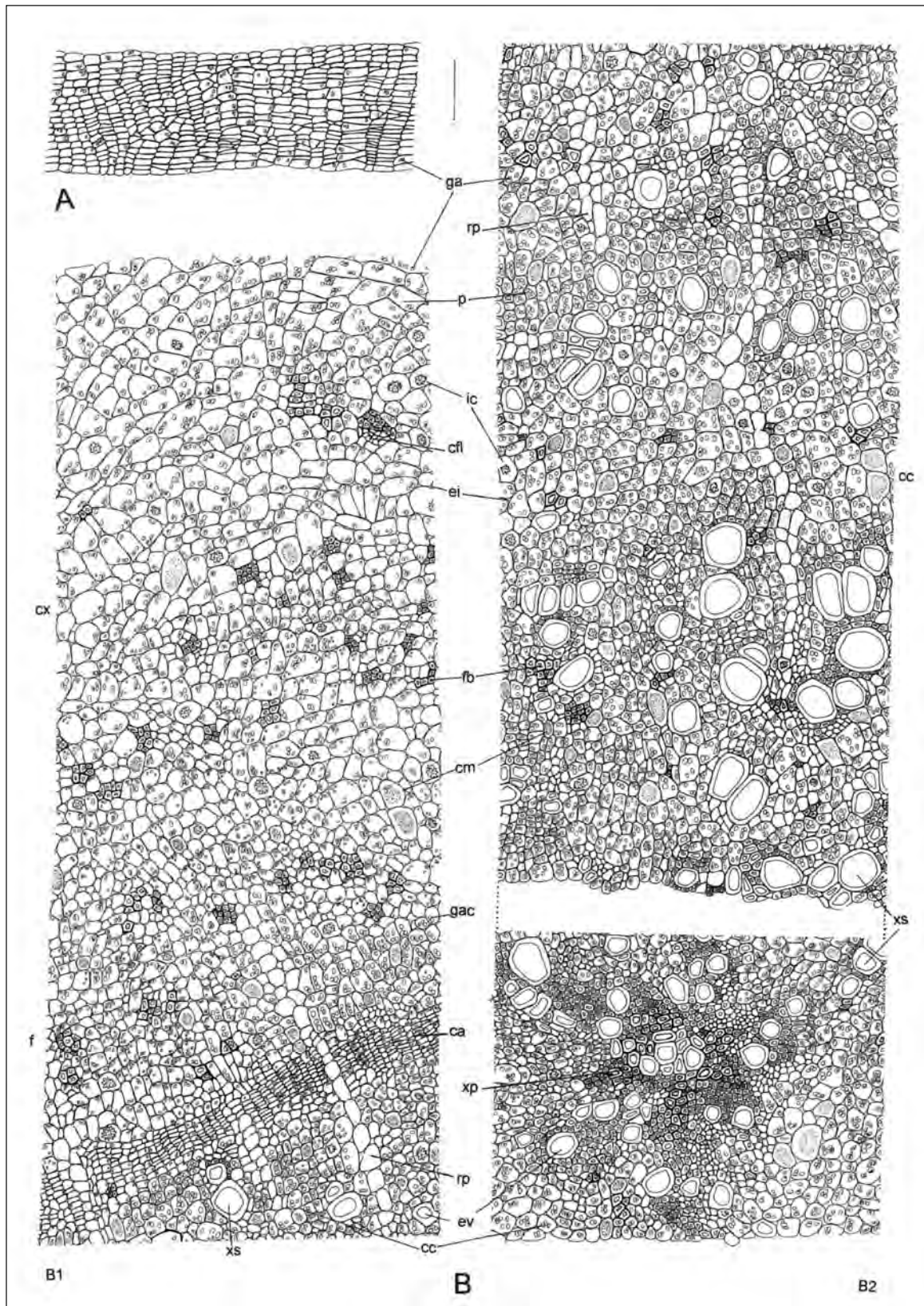
**Figura 2 – Aspectos microscópicos del polvo en *Althaea officinalis* L.**

Complemento de la explicación de la Figura 2. L escala corresponde a 100 µm.

A – fragmentos de súber; A1 – fragmento de súber, en sección transversal, mostrando células rectangulares y achatadas longitudinalmente; A2 – fragmento de súber, en sección transversal, mostrando células cuadrangulares; A3 – fragmento de súber, en sección transversal, conteniendo idioblastos cristalíferos (ic) A4 – fragmento de súber, en sección transversal, con células rectangulares y achatadas longitudinalmente, conteniendo idioblastos cristalíferos y granos de almidón; grano de almidón (ga); idioblasto cristalífero (ic); A5 – fragmento de súber, en vista frontal, conteniendo granos de almidón (ga); A6 – fragmento de súber, en sección transversal, con células rectangulares y achatadas longitudinalmente, repletas de granos de almidón

(ga). B – fragmentos de parénquima; B1 – fragmento de parénquima, en vista frontal, conteniendo células con mucílago y muchos granos de almidón (ga); célula conteniendo mucílago (cm); B2 – fragmento de parénquima, en vista frontal, mostrando idioblastos cristalíferos y células repletas de granos de almidón (ga); idioblasto cristalífero (ic); B3 – fragmento de parénquima, en sección transversal, conteniendo granos de almidón (ga); B4 – fragmento de parénquima, en sección transversal, conteniendo idioblastos cristalíferos (ic); B5 – fragmento de parénquima, en sección transversal, con células de mucílago y con muchos granos de almidón (ga); mucílago (um); B6 – fragmento de rayo parenquimático, en sección longitudinal, mostrando células parenquimáticas y fibras; célula del rayo parenquimático (crp); fibra (fb); parénquima (p); B7- células parenquimáticas aisladas, conteniendo granos de almidón y cristales de oxalato de calcio del tipo drusa o repletas de granos de almidón; cristal del tipo drusa (cd); grano de almidón (ga); B8 – fragmento de rayo parenquimático, en sección transversal, con células conteniendo granos de almidón (ga). C – fragmentos de xilema; C1 – fragmento de xilema, en sección longitudinal, mostrando elemento de vaso con espesamiento reticulado asociado a fibras y la parénquima; elemento de vaso con espesamiento reticulado (ere); fibra (fb); grano de almidón (ga); parénquima; C2 – fragmento de xilema, en sección longitudinal, mostrando elemento de vaso con espesamiento reticulado, fibras y parénquima en sección transversal y con granos de almidón; elemento de vaso con espesamiento reticulado (ere); fibra (fb); grano de almidón (ga); parénquima (p); C3 – fragmento de xilema, en sección longitudinal, mostrando elementos de vaso con espesamiento reticulado y con espesamiento marcado, asociados a células parenquimáticas, repletas de granos de almidón; elemento de vaso con espesamiento marcado (epo); elemento de vaso con espesamiento reticulado (ere); grano de almidón (ga); parénquima (p); C4 – porciones de elemento de vaso con espesamiento helicoidal, en sección longitudinal; C5 – elementos de vaso en sección transversal, con granos de almidón (ga); C6 – porciones de elementos de vaso con espesamiento reticulado, en sección longitudinal. D – fragmentos de fibras; D1 – fragmento de fibras, en sección longitudinal asociados a células parenquimáticas del xilema; fibra (fb); parénquima del xilema (px); delimitación (pto); D2 – fragmento de haces de fibras, en sección longitudinal, conteniendo granos de almidón (ga); D3 – fragmentos de haz de fibras, en sección longitudinal, asociados a células del rayo parenquimático; célula del rayo parenquimático (crp); fibra (fb); grano de almidón (ga); D4 – fibras o porciones de estas, aisladas o agrupadas, en sección longitudinal; grano de almidón (ga); D5 – fragmento de agrupamiento de fibras, en sección transversal. E – granos de almidón, en vista frontal, simples o compuestos, aislados o agrupados en pequeño número; grano de almidón compuesto (gac); grano de almidón (ga). F – agrupamientos formando grumos de granos de almidón, en vista frontal. G – mucílago desprendido de las células. H – células aisladas conteniendo mucílago; mucílago (mu). I – cristales de oxalato de calcio del tipo drusa, aislados.





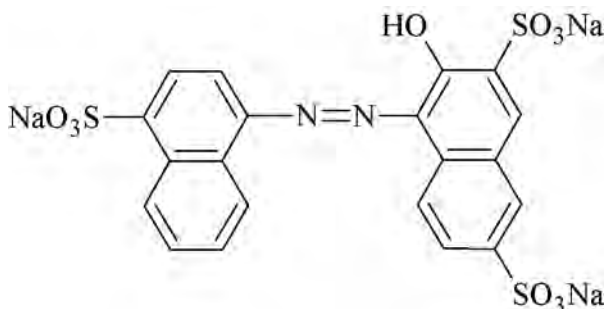
**Figura 3 – Aspectos microscópicos en *Althaea officinalis* L.**

Complemento de la explicación de la Figura 3. La escala corresponde a 100 µm.

A – detalle parcial del súber, en sección transversal, de una raíz no mondada; grano de almidón (ga). B – detalle parcial de una raíz mondada, en sección transversal; B1. detalle parcial del córtex, cámbium y porción externa del cilindro central; cámbium (ca); cilindro central (cc); células conductoras del floema (cfl); célula conteniendo mucilago (cm); córtex (cx); espacio intercelular (ei); elemento de vaso (ev); floema (f); fibra (fb); idioblasto cristalífero (ic); grano de almidón (ga); grano de almidón compuesto (gac); rayo parenquimático (rp); parénquima (p); xilema secundario (xs); B2. Continuidad del detalle parcial de B1, mostrando porción interna del cilindro central; cilindro central (cc); célula conteniendo mucilago (cm); espacio intercelular (ei); elemento de vaso (ev); fibra (fb); idioblasto cristalífero (ic); grano de almidón (ga); rayo parenquimático (rp); parénquima (p); xilema primario (xp); xilema secundario (xs).



## AMARANTO



$C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$ ; 604,47  
CI 16185

Sal sódico del ácido 3-hidroxi-4-[2-(4-sulfo-1-naftalenil) diazenil]-2,7-naftalenodissulfónico (3:1)  
[915-67-3]

Contiene, por lo menos, 85,0% de  $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$  con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, castaño rojizo, higroscópico. Solución acuosa color de vino.

**Solubilidad.** Soluble en agua, metanol y glicerol, poco soluble en etanol, insoluble en éter etílico y acetona.

## IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en ultravioleta y visible (5.2.14), en la banda de 200 nm a 700 nm, de solución a 0,001% (p/v) en acetato de amonio 0,02 M (pH 5,6), exhibe máximos en 519, 330 y 217 nm y mínimos en 360, y 310 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de amaranto SQR.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Colorantes subsidiarios.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de 1-butanol, etanol, agua y hidróxido de amonio (50:25:25:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 10 mg/mL de la muestra en agua.

*Solución (2):* solución a 10 mg/mL de amaranto estándar en agua.

*Solución (3):* diluir 1 mL de la *Solución (2)* para 25 mL con agua.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ambiente y bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente

de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (3)* (4%).

**Plomo, cobre, estaño, zinc.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción atómica* (5.2.13). Pesar 2 g de la muestra, usar crisol de sílice y quemar, suavemente, sobre tela de amianto ( $\pm 350$  °C); llevarlo a la mufla durante 12 horas, sin pasar la temperatura de 450 °C. Retirar el crisol y enfriar. Mezclar el residuo con cerca de 2 mL de agua y añadir de los gotas de nitrato de magnesio a 50% (p/v). Secar sobre placa calefactora y retornar a la mufla durante 3 a 4 horas, o hasta que el residuo esté blanco, o amarillento. En seguida, enfriar, gotear 1 a 2 mL de ácido nítrico y 1 mL de agua y calentar sobre placa calefactora hasta casi secar. Disolver los nitratos metálicos con 5 mL de agua. Si necesario, centrifugar. Llevar al espectrofotómetro de absorción atómica, calibrado previamente y realizar la lectura de la concentración de cada uno de los metales. Como máximo 0,001% (10 ppm) de plomo, 0,002% (20 ppm) de cobre, 0,025% (250 ppm) de estaño y 0,005% (50 ppm) de zinc.

**Cloruros y sulfatos.** Pesar 0,5 g de la muestra, disolver en 200 mL de agua, acidificar con 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) y titular con nitrato de plata 0,1 M SV en potenciómetro con electrodo combinado de plata. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Pesar 0,5 g de la muestra y disolver con 100 mL de agua en baño maría. Añadir 35 g de cloruro de sodio, exentos de sulfatos y agitar bien. Transferir para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con solución saturada de cloruro de sodio. Homogeneizar. Después 1 hora, filtrar por papel de filtro y transferir alícuota de 100 mL del filtrado para matraz de 600 mL, diluir hasta 300 mL con agua y acidificar con ácido clorhídrico SR, adicionando leve exceso. Calentar hasta ebullición y gotear, con agitación, 25 mL de cloruro de bario a 12% (p/v), o hasta que no haya más precipitación. Dejar en reposo durante cuatro horas. Separar el sulfato de bario por filtración, lavar con agua caliente, secar el papel con el residuo, transferir para crisol seco, previamente pesado y calcinar en mufla a 500 °C durante 1 hora. Enfriar en desecador y pesar. Calcular el tenor de sulfatos por la expresión:

$$\frac{N \times 0,6085 \times 100}{p} = \% \text{ sulfatos}$$

en que

$N$  = gramos de sulfato de bario;

$p$  = gramos de la muestra usados en la precipitación.

Como máximo, 5% de cloruro y sulfatos.

**Sustancias insolubles en agua.** Disolver 5 g de la muestra en 200 mL de agua caliente (80-90 °C) con agitación. Enfriar a la temperatura ambiente. Filtrar por placa filtrante, previamente seca y pesada. Lavar con agua fría hasta que las aguas de lavado si tornen incoloras. Secar el filtro con el residuo en estufa a 120 °C durante cuatro horas y pesar. Como máximo, 0,5%.

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar el *Método I*. Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo, 0,0001% (1 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Determinar en 0,5 g de la muestra. Como máximo, 0,004% (40 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Desecar en estufa a 120 °C por 4 horas, o a 135 °C por 3 horas. Como máximo, 10%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en Espectrofotometría de absorción no visible (5.2.14). Preparar solución muestra conforme descrito en la *Identificación*. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 519 nm, utilizando acetato de amonio 0,02 M (pH 5,6) para ajuste del cero. Calcular el tenor de C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S<sub>3</sub> en la muestra a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 564$ , en 481 nm, en base anhidra.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Colorante.

### AMARANTO LACA DE ALUMINIO

Colorante constituido principalmente del sal sódica del ácido 3-hidroxi-4-[2-(4-sulfo-1-naftalenil)diazenil]-2,7-naftalenodisulfónico (3:1) – amaranto – sobre sustrato de alúmina. Contiene, por lo menos, 95% y, como máximo, 105% del tenor de colorante declarado en el rótulo.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, rojo. Higroscópico.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua y en etanol. Soluble en hidróxido de sodio *M*, sin embargo el colorante se descompone lentamente en pH alcalino.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el visible y en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 700 nm, de una solución conteniendo la muestra a 0,001% (p/v) en acetato de amonio 0,02 *M* (pH 5,6), previamente solubilizada en hidróxido de sodio *M*, exhibe máximos en cerca de 519, 330 y 217 nm y mínimos en 360 y 310 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución de amaranto SQR, preparado de misma manera.

**B.** Transferir 0,15 g de la muestra para matraz de 60 mL y disolver con cerca de 20 mL de ácido acético a 30% (p/v) a caliente, hasta que se torne apenas opalescente. Enfriar y dividir la solución en de los tubos de ensayo. A uno de ellos, añadir 2 mL de solución de morina a 3 mg/mL en etanol, recién preparada. Observar la fluorescencia verde que si desarrolla bajo luz ultravioleta (254 nm), comparando con el tubo sin reactivo.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Colorantes subsidiarios.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de 1-butanol, etanol, agua, solución concentrada de amoníaco (50:25:25:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente la placa, 2 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas como descrito a continuación:

*Solución (1):* 0,25 g de muestra en 10 mL de hidróxido de sodio 0,5 *M*.

*Solución (2):* 0,05 g de amaranto estándar en 10 mL de hidróxido de sodio 0,5 *M*.

*Solución (3):* diluir la *Solución (2)* para obtener una solución a 0,2 mg/mL, con el mismo diluyente.

*Solución (4):* diluir la *Solución (1)* para obtener una solución a 1 g/mL, con el mismo diluyente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ambiente y luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad aquella obtenida con la *Solución (2)*. Las manchas secundarias obtenidas con la *Solución (1)* no deben ser más intensas del que aquellas obtenidas con la *Solución (3)* y la *Solución (4)*. (4%).

Alternativamente puede ser empleada mezcla de 1-butanol, agua, ácido acético glacial (20:12:5) como fase móvil. En lugar de gel de sílice G puede ser usado papel cromatográfico, utilizándose as condiciones anteriormente descritas y observando las manchas también por transparencia.

**Cloruros y sulfatos.** Pesar 10 g de la muestra, agitar con 250 mL de agua, dejando en contacto por 30 minutos. Filtrar. Medir 50 mL del filtrado, equivalente a 2 g de la muestra, diluir para 200 mL con agua, acidificar con 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) y titular con nitrato de plata 0,1 *M* SV en potenciómetro con electrodo combinado de plata. Cada mL de nitrato de plata 0,1 *M* SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Medir otros 50 mL del filtrado, diluir a 300 mL con agua, acidificar con ácido clorhídrico SR y más 1 mL de exceso. Calentar a ebullición y gotear, con agitación, 25 mL de cloruro de bario a 12% (p/v). Dejar en reposo por cuatro horas. Separar el sulfato de bario por filtración, lavar con agua caliente, secar el papel con el residuo, transferir para crisol seco, previamente pesado y calcinar en mufla a 500

°C durante 1 hora. Enfriar en desecador y pesar. Calcular el tenor de sulfatos por la expresión:

$$\frac{N \times 0,6085 \times 100}{p} = \% \text{ sulfatos}$$

en que

$N$  = gramos de sulfato de bario;

$p$  = gramos de la muestra usados en la precipitación;

Como máximo, 2% de cloruro y sulfatos.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Pesar cerca de 0,5 g. De-secar la muestra a 120 °C por 4 horas o a 135 °C por 3 horas. Como máximo 20%.

**Residuo por incineración (5.2.10).** Pesar cerca de 0,1 g de la muestra en crisol previamente seco y pesado y incinerar a 800 °C durante 2 horas. Deve contener entre 40 y 55%.

## DETERMINACIÓN

Efectuar las diluciones como descrito en el método A. en *Identificación*, y leer la absorbancia en el pico máximo en cerca de 519 nm (5.2.14). Calcular el tenor del colorante por la expresión:

$$\frac{A \times 100}{436 \times p} = \% \text{ de amaranto en la muestra en 519 nm}$$

en que

$p$  = peso de la muestra en gramos en la dilución efectuada.

Alternativamente se puede considerar  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 436$  en 519 nm.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes perfectamente cerrados, protegidos de la luz.

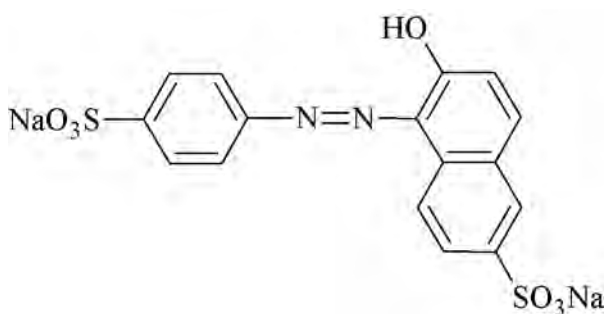
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Colorante.

### AMARELO CREPÚSCULO



$C_{16}H_{10}N_2Na_2O_7S_2$ ; 452,37  
CI 15985

Sal sódico del ácido 6-hidroxi-5-[2-(4-sulfofenil) diazenil]-2-naftalenossulfônico (2:1)  
[2783-94-0]

Contiene, por lo menos, 85% de  $C_{16}H_{10}N_2Na_2O_7S_2$ .

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, naranjarojizo y higroscópico. Solución acuosa amarillo anaranjada

**Solubilidad.** Soluble en agua, etanol, metanol y glicerol, insoluble en éter etílico, acetona y aceite mineral. Poco estable en presencia de agentes reductores

## IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en ultravioleta y visible (5.2.14), en la banda de 200 nm a 700 nm, de solución a 0,001% (p/v) en acetato de amonio 0,02 M (pH 5,6), exhibe máximos en 481, 312, 234 y 211 nm y mínimos en 348, 286 y 218 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de amarillo crepúsculo SQR.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Colorantes subsidiarios.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (V.2.17.1), utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de 1-butanol, etanol, agua, hidróxido de amonio (50:25:25:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente la placa, 2  $\mu$ L de cada una de las soluciones recientemente preparadas como descrito a continuación:

*Solución (1):* 0,25 g de muestra en 10 mL de hidróxido de sodio 0,5 M.

*Solución (2):* 0,05 g de amarillo crepúsculo estándar en 10 mL de hidróxido de sodio 0,5 M.

*Solución (3):* diluir la *Solución (2)* para obtener una solución a 0,25 mg/mL, con el mismo diluyente.

*Solución (4):* diluir la *Solución (1)* para obtener una solución a 1,25 mg/mL, con el mismo diluyente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ambiente y luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad aquella obtenida con la *Solución (2)*. Las manchas secundarias obtenidas con la *Solución (1)* no deben ser más intensas del que aquellas obtenidas con la *Solución (3)* y la *Solución (4)* (5%).

Alternativamente puede ser empleada mezcla de 1-butanol, agua, ácido acético glacial (20:12:5) como fase móvil. En lugar de gel de sílice G puede ser usado papel cromatográfico, utilizándose as condiciones anteriormente descritas y observando las manchas también por transparencia.

**Plomo, cobre, estaño, zinc.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción atómica* (5.2.13). Pesar 2 g de la muestra, usar crisol de sílice y quemar, suave-

mente, sobre tela de amianto ( $\pm 350\text{ }^{\circ}\text{C}$ ); levá-lo a la mufla durante 12 horas, sin exceder la temperatura de  $450\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Retirar el crisol y enfriar. Mezclar el residuo con cerca de 2 mL de agua y añadir de los gotas de nitrato de magnesio a 50% (p/v). Secar sobre placa calefactora y retornar a la mufla durante 3 a 4 horas, o hasta que el residuo esté blanco, o amarillento. En seguida, enfriar, gotear 1 a 2 mL de ácido nítrico y 1 mL de agua y calentar sobre placa calefactora hasta casi secar. Disolver los nitratos metálicos con 5 mL de agua. Si necesario, centrifugar. Llevar al espectrofotómetro de absorción atómica, calibrado previamente y realizar la lectura de la concentración de cada un de los metales. Como máximo 0,001% (10 ppm) de plomo, 0,002% (20 ppm) de cobre, 0,025% (250 ppm) de estaño y 0,005% (50 ppm) de zinc.

**Cloruros y sulfatos.** Pesar 0,5 g de la muestra, disolver en 200 mL de agua, acidificar con 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) y titular con nitrato de plata 0,1 M SV en potenciómetro con eletrodo combinado de plata. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Pesar 0,5 g de la muestra y disolver con 100 mL de agua en baño maría. Añadir 35 g de cloruro de sodio, exentos de sulfatos y agitar bien. Transferir para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con solución saturada de cloruro de sodio. Homogeneizar. Después 1 hora, filtrar por papel de filtro y transferir alícuota de 100 mL del filtrado para matraz de 600 mL, diluir hasta 300 mL con agua y acidificar con ácido clorhídrico SR, adicionando leve exceso. Calentar a ebullición y gotear, con agitación, 25 mL de cloruro de bario a 12% (p/v), o hasta que no haya más precipitación. Dejar en reposo durante cuatro horas. Separar el sulfato de bario por filtración, lavar con agua caliente, secar el papel con el residuo, transferir para crisol seco, previamente pesado y calcinar en mufla a  $500\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Enfriar en desecador y pesar. Calcular el tenor de sulfatos por la expresión:

$$\frac{N \times 0,6085 \times 100}{p} = \% \text{ sulfatos}$$

en que

$N$  = gramos de sulfato de bario;

$p$  = gramos de la muestra usados en la precipitación.

Como máximo, 5% de cloruro y sulfatos.

**Sustancias insolubles en agua.** Disolver 5 g de la muestra en 200 mL de agua caliente ( $80\text{--}90\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) con agitación. Enfriar a la temperatura ambiente. Filtrar por placa filtrante, previamente seca y pesada. Lavar con agua fría hasta que las aguas de lavado se tornen incoloras. Secar el filtro con el residuo en estufa a  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante cuatro horas y pesar. Como máximo, 0,5%.

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar el *Método I*. Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo, 0,0001% (1 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Determinar en 0,5 g de la muestra. Como máximo, 0,004% (40 ppm).

## DETERMINACIÓN

Efectuar las diluciones como descrito en *Identificación*, y leer la absorbancia en el pico máximo en cerca de 481 nm (5.2.14). Calcular el tenor del colorante por la expresión:

$$\frac{A \times 100}{564 \times p} = \% \text{ de amarillo crepúsculo en la muestra en } 519 \text{ nm}$$

en que

$p$  = peso de la muestra en gramos en la dilución efectuada.

Alternativamente se puede considerar  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 564$  en 481 nm.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Colorante

## AMARILLO CREPÚSCULO LACA DE ALUMINIO

Colorante constituido principalmente del sal sódica del ácido 6-hidroxi-5-[2-(4-sulfonil)diazenil]-2-naftalenosulfónico (2:1) – amarillo crepúsculo – sobre sustrato de alúmina. Contiene, por lo menos, 95% y, como máximo, 105% del tenor de colorante declarado en el rótulo.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, amarillo anaranjado. Higroscópico.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua y en etanol. Soluble en hidróxido de sodio  $M$ , sin embargo el colorante se descompone lentamente en pH alcalino.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el visible y en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 700 nm a 200 nm, de la solución muestra a 0,001% (p/v) en acetato de amonio 0,02  $M$  (pH 5,6), previamente solubilizada en hidróxido de sodio  $M$ , exhibe máximos en cerca de 481, 312, 234 y 211 nm y mínimos en 348 nm, 286 nm y 218 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de amarillo crepúsculo SQR.

**B.** Transferir 0,15 g de la muestra para matraz de 60 mL y disolver con cerca de 20 mL de ácido acético a 30% (p/v) a caliente, hasta que se torne apenas opalescente. Enfriar y dividir la solución en de los tubos de ensayo. A un de ellos añadir 2 mL de solución de morina a 3 mg/mL y etanol,



recién preparado. Observar a fluorescencia verde que si desarrolla bajo luz ultravioleta (254 nm), comparando con el tubo sin reactivo.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Colorantes subsidiarios.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de 1-butanol, etanol, agua, hidróxido de amonio (50:25:25:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente la placa, 2 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas como descrito a continuación:

*Solución (1):* 0,25 g de muestra en 10 mL de hidróxido de sodio 0,5 M.

*Solución (2):* 0,05 g de amarillo crepúsculo estándar en 10 mL de hidróxido de sodio 0,5 M.

*Solución (3):* diluir la *Solución (2)* para obtener una solución a 0,25 mg/mL, con el mismo diluyente.

*Solución (4):* diluir la *Solución (1)* para obtener una solución a 1,25 mg/mL, con el mismo diluyente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ambiente y luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. Las manchas secundarias obtenidas con la *Solución (1)* no deben ser más intensas que aquellas obtenidas con la *Solución (3)* y la *Solución (4)*. (5%).

Alternativamente puede ser empleada mezcla de 1-butanol, agua, ácido acético glacial (20:12:5) como fase móvil. En lugar de gel de sílice G puede ser usado papel cromatográfico, utilizándose las condiciones anteriormente descritas y observando las manchas también por transparencia.

**Cloruros y sulfatos.** Pesar 10 g de la muestra, agitar con 250 mL de agua, dejando en contacto por 30 minutos. Filtrar. Medir 50 mL del filtrado, equivalente a 2 g de la muestra, diluir para 200 mL con agua, acidificar con 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) y titular con nitrato de plata 0,1 M SV en potenciómetro con electrodo combinado de plata. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Medir otros 50 mL del filtrado, diluir a 300 mL con agua, acidificar con ácido clorhídrico SR y más 1 mL de exceso. Calentar a ebullición y gotear, con agitación, 25 mL de cloruro de bario a 12% (p/v). Dejar en reposo por cuatro horas. Separar el sulfato de bario por filtración, lavar con agua caliente, secar el papel con el residuo, transferir para crisol seco, previamente pesado y calcinar en mufla a 500 °C durante 1 hora. Enfriar en desecador y pesar. Calcular el tenor de sulfatos por la expresión:

$$\frac{N \times 0,6085 \times 100}{p} = \% \text{ sulfatos}$$

en que

$N$  = gramos de sulfato de bario;

$p$  = gramos de la muestra usados en la precipitación;

Como máximo, 2% de cloruro y sulfatos.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Pesar cerca de 0,5 g. Desecar la muestra a 120 °C por 4 horas o a 135 °C por 3 horas. Como máximo 20%.

**Residuo por incineración (5.2.10).** Pesar cerca de 0,1 g de la muestra en crisol previamente seco y pesado y incinerar a 800 °C durante 2 horas. Deve contener entre 40 y 55%.

## DETERMINACIÓN

Efectuar las diluciones como descrito en el método A. en *Identificación*, y leer la absorbancia en el pico máximo en cerca de 481 nm. Calcular el tenor del colorante por la expresión:

$$\frac{A \times 100}{564 \times p} = \% \text{ de amarillo crepúsculo en la muestra en 481 nm}$$

en que

$p$  = peso de la muestra en gramos en la dilución efectuada.

Alternativamente se puede considerar  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 564$  en 481 nm.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes perfectamente cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Colorante.

## ALMIDÓN Amylum

almidón; 00657

Almidón  
[9005-25-8]

El almidón es obtenido de los frutos, raíces y otras partes de diferentes vegetales. El almidón de maíz (*Zea mays* L., Poaceae), almidón de arroz (*Oryza sativa* L., Poaceae), almidón de trigo (*Triticum aestivum* L., Poaceae), almidón de mandioca (*Manihot utilissima* Pohl, Euphorbiaceae) y almidón de papa (*Solanum tuberosum* L., Solanaceae) son considerados oficinais. Almidones obtenidos de diferentes orígenes botánicos pueden no tener propiedades idénticas cuando usados para fines farmacéuticos. Químicamente, o almidón es una mezcla de polímeros que corresponde a la fórmula  $(C_6H_{10}O_5)_n$ . El almidón de maíz contiene cerca de 27% de amilosa y 73% de amilopectina.



## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, blanco, inodoro y insípido. Cuando examinado en capa fina, no debe presentar impurezas visibles o suciedad.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua fría, etanol y solventes orgánicos.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

**Almidón de arroz (Figura 1).** Granos muy pequeños, poliédricos, con ángulos agudos y aristas rectas, comúnmente reunidos en grupos, con diámetro de 2 µm a 10 µm (4 µm a 6 µm, en promedio). Los granos redondeados son raros y el hilo frecuentemente está ausente o aparece como diminuta puntuación.

**Almidón de papa (Figura 2).** Granos simples, irregularmente ovoides o subesféricos, raramente agrupados de a pares o tríos, característicos. Los granos ovoides son desigualmente alargados o triangulares, de 30 µm a 100 µm de diámetro. Los granos subesféricos miden de 10 µm a 35 µm. El hilo es redondo, excéntricamente ubicado en la parte más estrecha del grano, con estrías bien nítidas y concéntricas.

**Almidón de mandioca (Figura 3).** Los granos varían de 25 µm a 35 µm de diámetro, irregularmente redondeados, en forma de dedal, de esfera truncada en una o varias caras, con hilo puntuado, lineal o estrellado, central y bien nítido.

**Almidón de maíz (Figura 4).** Mezcla de granos de de los formas. Cuando provenientes de la periferia del albumen son poliédricos, fuertemente comprimidos, mostrando hilo redondeado, agrietado o estelar y miden, en promedio, 14 µm a 20 µm de diámetro. Cuando oriundos de la parte más central del albumen muestran contorno poco anguloso, irregularmente redondeado y son alargados, ovoides o piriformes y con el hilo mayor; y miden, en promedio, 10 µm a 35 µm. Los granos menores se agrupan, a veces, asemejándose a granos compuestos.

**Almidón de trigo (Figura 5).** Dos formas de granos, nítidamente diferenciadas y casi sin formas intermediarias: granos grandes, lenticulares, redondos, ovales y sub-reniformes, algunas veces hendidos en los bordes; presentan capas concéntricas poco distintas, así como el hilo bajo la forma de un punto central o una simple línea; miden, en promedio, de 28 µm a 35 µm de diámetro. Vistos de perfil, son elípticos, alargados, casi fusiformes, surcados por una rejilla, a veces bastante ancha. Los granos más chicos son redondeados, facetados por la compresión mutua, midiendo de 2 µm a 9 µm (5 µm a 7 µm, en promedio) de diámetro. También se presentan en algunos grupos de de los a cuatro granos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Mezclar 1 g de la muestra con 2 mL de agua fría. Verter sobre 15 mL de agua hirviendo. Hervir, suavemente, du-

rante 2 minutos, bajo agitación. Enfriar. Se forma producto gelatinoso, claro y translúcido.

**B.** A la mezcla gelatinosa obtenida en la prueba A. de *Identificación*, añadir una gota de yodo SR. Se desarrolla coloración azul, que desaparece por la ebullición y retorna por el enfriamiento.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,0 para almidón de maíz y 5,0 a 8,0 para almidón de papa. Determinar en 20 g de la muestra. Transferir la muestra para frasco no metálico y añadir 100 mL de agua. Se forma una pasta. Agitar, continuamente, durante 5 minutos, a velocidad moderada.

**Sustancias oxidantes.** Transferir 4 g de la muestra para Erlenmeyer de 125 mL. Añadir 50 mL de agua. Tapar y agitar por 5 minutos. Transferir para tubo de centrifuga con capacidad de 50 mL y centrifugar. Transferir 30 mL del sobrenadante límpido para Erlenmeyer de 125 mL. Añadir 1 mL de ácido acético glacial y 1 g de yoduro de potasio. Tapar, agitar y dejar en reposo durante 30 minutos, al abrigo de la luz directa. Añadir 1 mL de almidón SI y titular con tiosulfato de sodio 0,001 M SV hasta desaparición del color azul. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de tiosulfato de sodio 0,001 M SV equivale a 17 µg de oxidante, calculado como peróxido de hidrógeno. Como máximo 1,4 mL de tiosulfato de sodio 0,001 M SV son consumidos (0,002%).

**Dióxido de azufre.** Mezclar 20 g de la muestra con 200 mL de agua hasta obtención de suspensión homogénea. Filtrar. Añadir a la 100 mL del filtrado límpido, 3 mL de almidón SI y titular con yodo 0,02 M SV hasta coloración azul permanente. Como máximo 5,4 mL de yodo 0,02 M SV son consumidos (0,008%).

**Hierro (5.3.2.4).** Disolver el residuo obtenido en *Cenizas sulfatadas* en 8 mL de ácido clorhídrico, bajo calefacción suave. Diluir para 100 mL con agua y homogeneizar. Transferir 25 mL para tubo de Nessler, añadir 12 mL de agua y proceder conforme descrito en *Método I*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, hasta peso constante. Como máximo 15,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 2 g de la muestra. Como máximo 0,6%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Bacterias aeróbicas totales: como máximo 100 UFC/g. Hongos y levaduras: como máximo 100 UFC/g. Contaminación acentuada por hongos puede acarrear presencia de aflatoxinas en el almidón.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la humedad. El rótulo debe indicar la procedencia botánica.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Adyuvante farmacéutico.

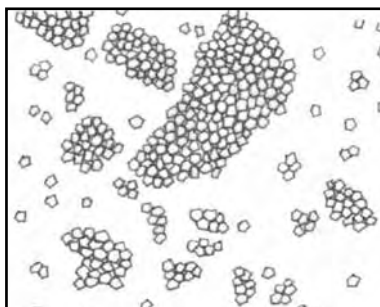


Figura 1 – Almidón de arroz.

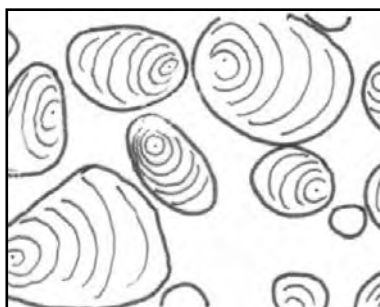


Figura 2 – Almidón de papa.

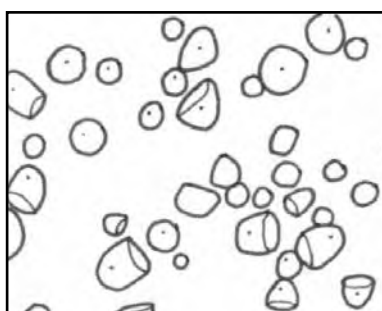


Figura 3 – Almidón de mandioca.

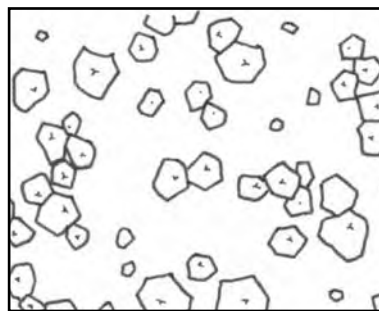


Figura 4 – Almidón de maíz.

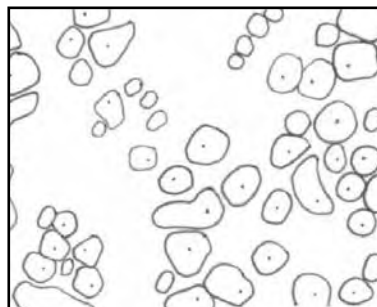
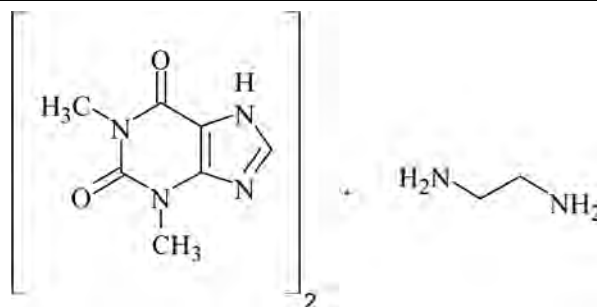


Figura 5 – Almidón de trigo.

## AMINOFILINA

### Aminophyllinum



$(C_7H_8N_4O_2)_2 \cdot C_2H_8N_2$ ; 420,43

$C_7H_8N_4O_2$ ; 180,16

$C_2H_8N_2$ ; 60,10

aminofilina; 00685

3,9-Diidro-1,3-dimetil-1H-purina-2,6-diona con  
1,2-etanodiamina (2:1)

[317-34-0]

Aminofilina es una combinación de teofilina y etilendiamina, que contiene, por lo menos, 84,0% y, como máximo, 87,4% de la cantidad declarada de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ) y, por lo menos, 13,5% y, como máximo, 15,0% de etilendiamina ( $C_2H_8N_2$ ), con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo o gránulos blancos o levemente amarillentos, con leve olor amoniacal y sabor amargo.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol absoluto y éter etílico.

## IDENTIFICACIÓN

A. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del precipitado obtenido en la prueba B. de *Identificación*, disperso en bromuro de potasio presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de la teofilina SQR, preparada de manera idéntica.

B. Disolver 0,5 g de muestra en 20 mL de agua, añadir 1 mL de ácido clorhídrico 3 M, con agitación constante. Filtrar y lavar el precipitado con pequeñas porciones de agua fría. Secar a 105°C por 1 hora. El precipitado obtenido se funde entre 270°C y 274°C.

C. Transferir 10 mg del precipitado desecado obtenido en la prueba B. de *Identificación* para cápsula de porcelana, añadir 1 mL de ácido clorhídrico y 0,1 g de cloruro de potasio. Evaporar en baño maría hasta sequedad. Invertir la cápsula sobre un recipiente conteniendo algunas gotas de hidróxido de amonio 6 M. El residuo adquiere coloración púrpura, que desaparece con la adición de soluciones alcalinas fijas.

D. El precipitado obtenido en la prueba B. de *Identificación* responde a las reacciones de xantina (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice HF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de solución concentrada de amoníaco, acetona, cloroformo y 1-butanol (10:30:30:40), como fase móvil. Aplicar, separadamente a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,2 g de la muestra pulverizada en 2 mL de agua y diluir para 10 mL con metanol.

*Solución (2):* transferir 0,5 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que la mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución (2)* (0,5%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm)

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 2 g de la muestra. Como máximo 1,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,15%.

## DETERMINACIÓN

## Etilenodiamina

Disolver 0,25 g de muestra en 30 mL de agua. Titular con ácido clorhídrico 0,1 M SV utilizando 0,1 mL de verde de bromocresol SI como indicador, hasta que se torne verde. Cada mL de ácido clorhídrico 0,1 M SV equivale a 3,005 mg de etilenodiamina (C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>).

## Teofilina

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

A. Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 150 mm de largo por 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezclen 200 mL de metanol, 0,96 g de 1-pentanosulfonato de sodio monohidratado y completar el volumen para 1000 mL con agua. Ajustar el pH en (2,9 ± 0,1) con ácido acético glacial.

*Diluyente:* mezcla de agua y metanol (4:1).

*Solución muestra:* transferir 24 mg de la muestra, exactamente pesada, para balón volumétrico de 250 mL, completar el volumen con *Diluyente* y mezclen.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de teofilina SQR en *el Diluyente* y diluir adecuadamente para obtener solución a 80 µg/mL.

*Solución de resolución:* preparar solución de teobromina SQR a 80 µg/mL utilizando *Solución estándar* como diluyente. Transferir 20 mL para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con *Diluyente* y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son de 0,65 para la teobromina y 1,0 para la teofilina. La resolución entre los picos de teobromina y teofilina no es menor que 3,0. El factor de cola para el pico de la teofilina no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de teofilina (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) en la muestra de aminofilina a partir de las respuestas obtenidas para teofilina con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

B. Desecar la muestra a 135°C hasta peso constante. Pesar exactamente 0,2 g de la muestra, disolver en 100 mL de agua y calentar, si necesario. Enfriar. Añadir 20 mL de nitrato de plata 0,1 M y agitar. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV, utilizando 1 mL de azul de bromotimol SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 18,016 mg de teofilina (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>).

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes cerrados y protegidos de la luz.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**CLASE TERAPÉUTICA**

Broncodilatador.

**AMINOFILINA COMPRIMIDOS**

Contiene, por lo menos, 80,6% y, como máximo, 90,8% de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ) y, por lo menos, 10,9% de etilendiamina ( $C_2H_8N_2$ ), de la cantidad declarada de aminofilina.

**IDENTIFICACIÓN**

A. Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad de polvo equivalente a 0,5 g de aminofilina con 20 mL de agua y filtrar. Añadir al filtrado, bajo constante agitación, 1 mL de ácido clorhídrico 2 M, dejar en reposo por algunos minutos y filtrar. Reservar el filtrado para la prueba C. de *Identificación*. Lavar el residuo con pequeñas cantidades de agua fría, recristalizar en agua caliente y secar en estufa a 105 °C hasta peso constante. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de aminofilina SQR, preparado de manera idéntica.

B. El residuo obtenido de la prueba A. de *Identificación* funde en torno de 271 °C.

C. Al filtrado reservado en la prueba A. de *Identificación*, añadir 0,2 mL de cloruro de bencilo, alcalinizar con hidróxido de amonio 5 M y agitar vigorosamente. Filtrar y lavar el residuo con agua fría, recristalizar en mezcla de agua y etanol (10:30) y secar en estufa a 100 °C hasta peso constante. Los cristales obtenidos se funden en torno de 250 °C.

D. Disolver 10 mg del residuo obtenido en la prueba A. de *Identificación* en 1 mL de ácido clorhídrico. Añadir 0,1 g de cloruro de potasio y evaporar hasta la sequedad. Se obtiene residuo rojizo, que se torna morado bajo la exposición al vapor de amoníaco.

E. Pesar y pulverizar los comprimidos. Mezclar cantidad de polvo equivalente a 0,25 g de aminofilina con 5 mL de agua y filtrar. A 2 mL del filtrado, añadir 2 mL de sulfato cúprico a 1% (p/v) y homogeneizar. Se desarrolla coloración azul oscura.

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

**PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)**

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en agua hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 269 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para el ajuste del cero. Calcular cantidad de teofilina anhidra ( $C_7H_8N_4O_2$ ) disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de teofilina SQR en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ) se disuelven en 45 minutos.

**DETERMINACIÓN****Etilendiamina**

Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,3 g de aminofilina para Erlenmeyer de 150 mL, disolver en 20 mL de agua y calentar a 50 °C por 30 minutos, agitando ocasionalmente. Titular con ácido sulfúrico 0,05 M SV, utilizando solución de verde de bromocresol como indicador, hasta el cambio de coloración para azulverdoso. Cada mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV equivale a 3,005 mg de etilendiamina ( $C_2H_8N_2$ ).

**Teofilina**

Emplear uno de los métodos descritos a continuación

A. Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar, a polvo fino, 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 80 mg de aminofilina [ $(C_7H_8N_4O_2)_2 \cdot C_2H_8N_2$ ] para balón volumétrico de 200 mL. Añadir 20 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y 60 mL de agua y agitar mecánicamente por 10 minutos. Completar el volumen con agua, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con hidróxido de sodio 0,01 M SV, obteniendo concentración de 0,001% (p/v). Medir la absorbancia de la solución resultante en 275 nm, utilizando hidróxido sodio 0,01 M SV para ajuste del cero. Calcular la cantidad de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ) en los comprimidos considerando  $A(1\% \ 1 \text{ cm}) = 650$ , en 250 nm, en hidróxido sodio 0,01 M SV.

B. Pesar y pulverizar, a polvo fino, 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 2 g de aminofilina



$[(C_7H_8N_4O_2)_2 \cdot C_2H_8N_2]$  para balón volumétrico de 200 mL, con el auxilio de una mezcla de 50 mL de agua y 15 mL de hidróxido de amonio 6 M y dejar con agitación ocasional durante 30 minutos, calentandola a 50 °C si necesario, para disolver a aminofilina. Enfriar la mezcla a la temperatura ambiente, se hubiese sido calentada, añadir agua, completar el volumen y homogeneizar. Centrifugar cerca de 50 mL de la mezcla, pipetear la porción clara del sobrenadante, equivalente a 250 mg de aminofilina, para un Erlenmeyer de 250 mL y diluir con agua, si necesario, para alcanzar cerca de 40 mL. Añadir 8 mL de hidróxido de amonio 6 M y 20 mL de nitrato de plata 0,1 M SV, calentar a la ebullición por 15 minutos. Enfriar entre 5 °C y 10 °C por 20 minutos y filtrar, preferentemente a través de crisol bajo presión reducida. Lavar el precipitado con tres porciones de 10 mL de agua. Acidificar el filtrado combinado y as lavados con ácido nítrico y añadir 3 mL del ácido. Enfriar, añadir 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR y titular el exceso de nitrato de plata con tiocianato de amonio 0,1 M SV. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 18,016 mg de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ).

#### EMBALAGEM

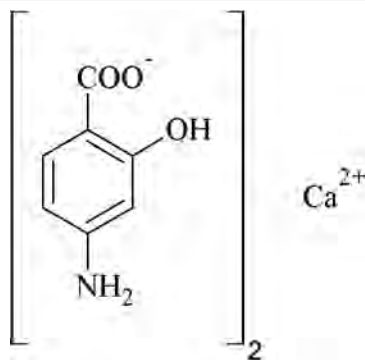
En recipientes bien cerrados

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente

### AMINOSALICILATO DE CALCIO

#### Calcii aminosalicylas



$C_{14}H_{12}CaN_2O_6$ ; 344,33  
aminosalicilato de calcio; 00695

Sal de calcio del ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico (1:2)  
[133-15-3]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 100,5% de  $C_{14}H_{12}CaN_2O_6$ , con relación a la sustancia anhidra.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo o cristales blancos a crema. Inodoro, sabor alcalino levemente agri dulce. Es un poco higroscópico. Sus soluciones se descomponen lentamente y escurecen.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua. Ligeramente soluble en etanol.

**Información adicional.** Preparar las soluciones de aminosalicilato de calcio dentro de 24 horas del uso. No usar las soluciones si su color fuese más oscura del que el de una solución recientemente preparada.

#### IDENTIFICACIÓN

A. Disolver cerca de 3 g de la muestra en 50 mL de agua, añadir ácido acético gota a gota hasta que la mezcla sea nítidamente ácida. Filtrar con succión, reteniendo el filtrado para la prueba C. de *Identificación*. Lavar el precipitado con varias pequeñas porciones de agua y secar a vacío sobre pentóxido de fósforo. Colocar cerca de 1 g del ácido aminosalicílico así obtenido en balón pequeño de fondo redondo y añadir 10 mL de anhídrido acético. Calentar el balón de fondo redondo en baño maría por 30 minutos, añadir 40 mL de agua, mezclen, filtrar y enfriar. Dejar en reposo hasta que el derivado diacetílico precipite. Recoger el precipitado en un filtro, lavar bien con agua y secar a 105 °C por 1 hora. O derivado diacetílico obtenido funde entre 191 °C y 197 °C.

B. Agitar 0,1 g del ácido aminosalicílico obtenido en la prueba A. de *Identificación* con 10 mL de agua y filtrar. A 5 mL del filtrado añadir una gota de cloruro férrico SR. Se desarrolla coloración violeta.

C. El filtrado obtenido en la prueba A. de *Identificación* responde a las reacciones del ion calcio (5.3.1.1).

D. Disolver 0,25 g del ácido aminosalicílico obtenido en la prueba A. de *Identificación* en 3 mL de hidróxido de sodio SR, transferir para balón volumétrico de 500 mL, completar el volumen con agua y mezclen. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 250 mL conteniendo 12,5 mL de tampón fosfato pH 7,0, completar el volumen con agua y mezclen. Esta solución, cuando comparada en cubetas de 1 cm, con espectrofotómetro adecuado, contra blanco del mismo tampón y en la misma concentración, presenta absorbancias máximas a  $(265 \pm 2)$  nm y la  $(299 \pm 2)$  nm y la razón entre los valores de absorbancia medidos en 265 nm y 299 nm está comprendida entre 1,50 y 1,56.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Una solución de 1 g de la muestra en 50 mL de agua presenta turbidez (5.2.25) no más intenso del que aquella producida por la adición de 100 µL de ácido clorhídrico diluido 1:600 a una mezcla de 48 mL de agua, 1 mL de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata SR, siendo las comparaciones hechas en probetas de vidrio iguales, examinando horizontalmente contra un fondo blanco y un fondo negro.

**Aspecto de la solución en ácido nítrico diluido.** 1 g de la muestra se disuelve en 50 mL de ácido nítrico diluido resultando solución límpida (5.2.25) que tiene, como máximo, color leve.



**pH. (5.2.19).** 6,0 a 8,0. Determinar en solución acuosa a 1:50.

**Sulfuro de hidrógeno y dióxido de azufre.** Disolver cerca de 0,5 g de la muestra en 5 mL de agua, añadir 5 mL de ácido clorhídrico diluido y agitar vigorosamente. No es perceptible olor de sulfuro de hidrógeno ni dióxido de azufre y hay, como máximo, leve olor de alcohol amílico. Un pedazo de papel de filtro humedecido de acetato de plomo SR colocado sobre la mezcla no se destiñe.

***m*-aminofenol.** Pesar, exactamente, cantidad calculada con base en *el Determinación*, equivalente a 0,562 g de aminosalicilato de calcio anhidro (0,5 g de ácido aminosalicílico) y colocar en balón volumétrico de 100 mL. Añadir 1,8 mL de hidróxido de sodio SR y diluir con agua para cerca de 80 mL. Añadir 10 mL de ácido sulfúrico diluido (1:10), completar el volumen con agua y mezclar. Dentro de 2 minutos y medio a partir del tiempo en que el ácido fue adicionado, transferir 5 mL de esa solución para un segundo balón volumétrico de 100 mL, sumergiéndolo en un baño de hielo y conteniendo 50 mL de agua la temperatura de 0 °C a 5 °C y añadir 2,5 mL de solución de nitrito de sodio (1:100). Mezclar y dejar en reposo en baño de hielo por 3 minutos ± 5 segundos. Añadir 25 mL de carbonato de sodio SR, mezclar y colocar el balón en baño maría a 25 °C por 15 minutos. Completar el volumen con agua, mezclar y dejar la solución repose a 25 °C por 3 horas. Determinar la absorbancia de la solución sobrenadante límpida, en cubeta de 1 cm, como máximo observado en la zona del espectro entre 425 nm y 435 nm, con espectrofotómetro adecuado, usando agua como blanco. Calcular el porcentaje de *m*-aminofenol en la muestra por la fórmula:

$$(A - 0,320) / 1,09$$

en que

A = absorbancia de la solución;  
0,320 = factor de corrección de la absorbancia que representa el color producida por otros factores y no por la reacción de *m*-aminofenol inicialmente presente;  
1,09 = factor de conversión de la absorbancia en porcentaje de *m*-aminofenol.

Se permite, como máximo, 0,20% de *m*-aminofenol.

**Cloruros (5.3.2.1).** 0,5 g de la muestra presenta menos cloruro que el correspondiente a 0,3 mL de ácido clorhídrico 0,02 M SV. Como máximo 0,04% (400 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Como máximo 0,003% (30 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Entre 12,5% y 14,5%.

## DETERMINACIÓN

Disolver, exactamente, cerca de 0,35 g de la muestra en cerca de 25 mL de agua y dejar en reposo por 10 minutos, con agitación ocasional. Añadir 25 mL de ácido acético glacial y 20 mL de solución de bromuro de potasio 1:4. Enfriar a 15 °C, añadir 5 mL de ácido clorhídrico y inmediatamente titular con nitrito de sodio 0,1 M SV, agi-

tando vigorosamente. Determinar potenciométricamente el cambio, usando sistema de electrodos adecuado. Cada mL de nitrito de sodio 0,1 M SV equivale a 17,22 mg de  $C_{14}H_{12}CaN_2O_6$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos y opacos.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibacteriano (tuberculostático).

## AMOXICILINA Y CLAVULANATO DE POTASIO COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de las cantidades declaradas de amoxicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ ) y de clavulanato de potasio ( $C_8H_8KNO_5$ ).

## IDENTIFICACIÓN

Los tiempos de retención de los picos principales del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponden a aquellos de los picos principales de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Como máximo 45 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* palas, 75 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* inmediatamente después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, en agua hasta concentración adecuada. Proceder conforme descrito en *Determinación*. Calcular las cantidades de amoxicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ ) y de clavulanato de potasio ( $C_8H_8KNO_5$ ) disueltas en el medio, comparando las respuestas obtenidas con las de la solución de amoxicilina SQR y clavulanato de litio SQR en las concentraciones de 0,05% (p/v) y 0,02% (p/v) respectivamente, preparadas en el mismo solvente.

**Tolerancia:** no menos que 85% (Q) de la cantidad declarada de amoxicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ ) y no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de clavulanato de potasio ( $C_8H_8KNO_5$ ) se disuelven en 30 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 7,5%, si la cantidad rotulada de amoxicilina fuese de hasta 250 mg. Como máximo 10,0%, si la cantidad rotulada de amoxicilina fuese mayor que 250 mg y menor que 500 mg. Como máximo 11,0%, si la cantidad rotulada de amoxicilina fuese superior a 500 mg.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 300 mm de largo y 4 mm de diámetro interno empaquetada con sílice ligada a grupo octadecilsilano ( $3\mu\text{m}$  a  $10\mu\text{m}$ ); flujo de la Fase móvil de 2,0 mL/minuto.

**Tampón pH 4,4:** disolver 7,8 g de fosfato de sodio monobásico en 900 mL de agua. Ajustar el pH para  $4,4 \pm 0,1$  con ácido fosfórico o hidróxido de sodio. Completar para 1000 mL con agua y homogeneizar.

**Fase móvil:** mezcla de *Tampón pH 4,4* y metanol (95:5)

**Solución muestra:** disolver no menos que 10 comprimidos en agua, en balón de volumen que resulte en concentración no superior, en amoxicilina, a 3 mg/mL, con agitación durante 30 minutos. Filtrar o centrifugar y diluir alícuota de la solución límpida resultante, con agua, hasta obtener concentración de amoxicilina en 0,5 mg/mL. Utilizar esta solución en hasta una hora.

**Solución estándar:** Disolver cantidades exactamente pesadas de amoxicilina SQR y clavulanato de litio SQR en agua para obtener una solución conteniendo 0,5 mg/mL y 0,2 mg/mL, respectivamente.

Inyectar réplicas de 20  $\mu\text{L}$  de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna, determinada para cada analito, no es menor que 550 platos teóricos. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,5 para ácido clavulánico y 1,0 para amoxicilina. El factor de cola para el pico de cada analito no es mayor que 1,5. La resolución entre los picos de amoxicilina y ácido clavulánico no es menor que 3,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20  $\mu\text{L}$  de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas

y medir las áreas bajo los picos. Calcular los tenores de amoxicilina y clavulanato de potasio en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

## AMOXICILINA Y CLAVULANATO DE POTASIO POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

---

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de las cantidades declaradas de amoxicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ ) y de clavulanato de potasio ( $C_8H_8KNO_5$ ).

## IDENTIFICACIÓN

Los tiempos de retención de los picos principales del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponden a aquellos de los picos principales de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba. Determinar en la solución inyectable reconstituida conforme indicado en el rótulo.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 8,0 a 10,0. Determinar en la solución reconstituida conteniendo el equivalente a 10% (p/v) de amoxicilina.

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 0,5 g. Como máximo 3,5%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Disolver el contenido del frasco ampolla en Agua para reactivo LAL para obtener una solución a 10 mg/mL de amoxicilina. Como máximo 2,5 UE/mL de esta solución.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Determinación* de la monografía *Amoxicilina y clavulanato de potasio comprimidos*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

**Solución muestra:** mezclen los contenidos de 10 unidades. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de amoxicilina para balón volumétrico de 200 mL, añadir agua hasta la disolución y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. Utilizar esta solución en hasta una hora.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular las cantidades de amoxicilina y clavulanato de potasio en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### AMOXICILINA Y CLAVULANATO DE POTASIO POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de las cantidades declaradas de amoxicilina (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S) y de clavulanato de potasio (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>KNO<sub>5</sub>).

## IDENTIFICACIÓN

Los tiempos de retención de los picos principales del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponden a aquellos de los picos principales de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba. Determinar en la suspensión oral reconstituida conforme indicado en el rótulo.

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 7,5%, si la cantidad rotulada de amoxicilina después reconstitución fuese de hasta 40 mg/mL. Como máximo 10,0%, si la cantidad rotulada de amoxicilina después reconstitución fuese mayor que 40 mg/mL y menor que 50 mg/mL. Como máximo 11,0%, si la cantidad rotulada de amoxicilina después reconstitución fuese mayor que 50 mg/mL y menor que 80 mg/mL. Como máximo 12,0%, si la cantidad rotulada de amoxicilina después reconstitución fuese superior a 80 mg/mL.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

## Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).

Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Determinación* de la monografía de *Amoxicilina y clavulanato de potasio comprimidos*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

**Solución muestra:** reconstituir el polvo para suspensión oral conforme indicado en el rótulo. Diluir cuantitativamente un volumen de la suspensión en agua para obtener solución conteniendo 0,5 mg/mL de amoxicilina. Agitar mecánicamente por 10 minutos y filtrar. Utilizar esta solución en hasta una hora.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular las cantidades de amoxicilina y clavulanato de potasio en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

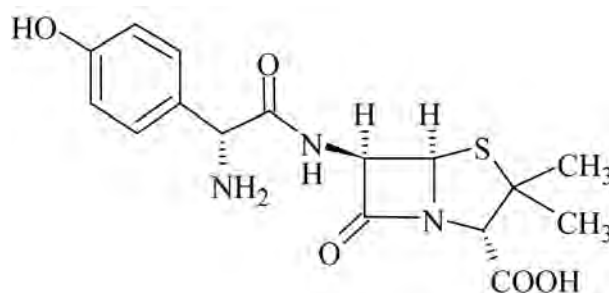
En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### AMOXICILINA TRIHIDRATADA

#### Amoxicillinum trihydricum



C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S; 365,40

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.3H<sub>2</sub>O; 419,45

amoxicilina; 00734

amoxicilina trihidratada; 00736

Ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-(4-hidroxifenil) acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico  
[26787-78-0]

Ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-(4-hidroxifenil) acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico hidratado (1:3)

[61336-70-7]

Presenta potencia de, por lo menos, 900 µg y, como máximo, 1050 µg de amoxicilina (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S) por miligramo, en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, etanol y metanol. Insoluble en benceno, hexano, acetato de etilo, cloroformo, éter etílico y acetonitrilo. Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos.

## Constantes físico químicas

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +290° a +315°, con relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución a 0,2% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación A*. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B. y C.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos comprimidos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de amoxicilina trihidratada SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 400 nm, de solución a 0,02% (p/v), en etanol, exhibe máximos en 230 nm y en 274 nm, idénticos a los observados en solución similar de amoxicilina trihidratada SQR.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G 60, como soporte, y mezcla de metanol, cloroformo, agua y acetona (9:8:3:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones descritas a continuación, que deben ser usadas en, como máximo, 10 minutos después su preparación:

*Solución (1):* solución a 4 mg/mL de la muestra en ácido clorhídrico 0,1 M.

*Solución (2):* solución a 4 mg/mL de amoxicilina trihidratada SQR en ácido clorhídrico 0,1 M.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con ninhidrina SR. Calentar la placa en estufa a 110 °C por 15 minutos. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Cristalinidad.** Suspender algunas partículas de la muestra en aceite mineral, transferir para una lámina de vidrio y

examinar por medio de microscopio dotado de luz polarizada. Las partículas exhiben birrefringencia, que se extingue al moverla la muestra por medio de ajuste micrométrico.

**pH (5.2.19).** 3,5 a 6,0. Determinar en solución acuosa a 0,2% (p/v).

**Agua (5.2.20.1).** 11,5% a 14,5%. Determinar en 0,3 g de muestra.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos* (5.5.3.3.1) por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo: Micrococcus luteus* ATCC 9341.

*Medios de cultivo:* medio número 1, para mantenimiento de los microorganismos; solución salina estéril, para la estandarización del inóculo y medio número 11, para la capa base y capa de inóculo en la placa.

*Solución muestra:* pesar cantidad de la muestra equivalente a 100 mg de amoxicilina y transferir para un balón volumétrico de 100 mL. Completar con agua y agitar por cerca de 30 minutos. Transferir 1 mL de esta solución para balón volumétrico de 100 mL, completar con solución tampón fosfato de potasio, estéril, pH 8,0 (solución 2) y agitar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL y 0,20 µg/mL, utilizando solución tampón fosfato de potasio, estéril, pH 8,0 (solución 2) como diluyente.

*Solución estándar:* pesar cantidad de amoxicilina trihidratada SQR equivalente a 25 mg de amoxicilina y transferir para balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con agua. Transferir 1 mL de esta solución para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con solución tampón fosfato de potasio, estéril, pH 8,0 (solución 2) y agitar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL y 0,20 µg/mL, utilizando solución tampón fosfato de potasio, estéril, pH 8,0 (solución 2) como diluyente.

*Procedimiento:* añadir 21 mL de medio de cultivo número 11 en cada placa, esperar solidificar, añadir 4 mL de inóculo a 0,5% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos* (5.5.3.3.1), adicionando a los cilindros, 0,2 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la potencia de la muestra, en µg de amoxicilina por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

**B.** Por *método yodométrico*. Disolver y diluir estándar y muestra de amoxicilina trihidratada en agua, hasta con-



centración de, aproximadamente, 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL de la solución estándar para Erlenmeyer con tapa esmerilada y añadir 2 mL de hidróxido de sodio *M*. Agitar y dejar en reposo por 15 minutos. Añadir 2 mL de ácido clorhídrico 1,2 *M* y 10 mL de yodo 0,01 *M* SV. Dejar en reposo, por 15 minutos, al abrigo de la luz. Titular con tiosulfato de sodio 0,01 *M* SV. Próximo al punto final, añadir tres gotas de almidón SI y proseguir con la titulación hasta o desaparacimiento del color azul. Proceder al mismo ensayo con la solución muestra. Realizar prueba en blanco, de la muestra y del estándar, por medio de la titulación de 2 mL de ambas soluciones, adicionadas de 10 mL de yodo 0,01 *M* SV y 0,1 mL de ácido clorhídrico *M*. Próximo al punto final, añadir tres gotas de almidón SI y proseguir con la titulación hasta o desaparacimiento del color azul. Titular con tiosulfato de sodio 0,01 *M* SV. Calcular la potencia de la muestra según la fórmula a continuación:

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times P_o \times P_p}{(V_{bp} - V_p) \times P_a}$$

En que:

P = potencia de la muestra ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ );

V<sub>ba</sub> = volumen de titulante gastado en la titulación del blanco de la muestra (mL);

V<sub>a</sub> = volumen de titulante gastado en la titulación de la muestra (mL);

V<sub>bp</sub> = volumen de titulante gastado en la titulación del blanco del estándar (mL);

V<sub>p</sub> = volumen de titulante gastado en la titulación del estándar (mL);

Polvo = potencia del estándar ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ );

P<sub>p</sub> = peso del estándar (mg);

P<sub>a</sub> = peso de la muestra (mg).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes perfectamente cerrados, en temperatura entre 15 °C a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibiótico.

# AMOXICILINA TRIHIDRATADA CÁPSULAS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Las cápsulas de amoxicilina trihidratada son constituidas de amoxicilina trihidratada con o sin, un o más, agentes lubricantes, diluyentes y secantes adecuados, incluidos en cápsulas de gelatina.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,02% (p/v) en

etanol, exhibe máximos en 230 nm y en 274 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de amoxicilina trihidratada SQR.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G 60, como soporte, y mezcla de metanol, cloroformo, agua y acetona (9:8:3:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5  $\mu\text{L}$  de cada una de las soluciones descritas a continuación, que debem ser usadas, como máximo, 10 minutos después su preparación:

*Solución (1):* solución a 0,4% (p/v) de la muestra en ácido clorhídrico 0,1 *M*.

*Solución (2):* solución a 0,4% (p/v) de amoxicilina trihidratada SQR en ácido clorhídrico 0,1 *M*.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y nebulizar con ninhidrina SR. Calentar en estufa a 110 °C por 15 minutos. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 90 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en agua hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 272 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de amoxicilina trihidratada SQR en la concentración de 0,01% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S se disuelven en 90 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 0,3 g de la muestra. Como máximo 14,5%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo de microorganismos viables totales (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba

Investigación y *Identificación* de patógenos (5.5.3.1.3). Cumplela prueba.



## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo: Micrococcus luteus* ATCC 9341.

*Medios de cultivo:* medio de cultivo número 1, para mantenimiento del microorganismos; solución salina estéril, para la estandarización del inóculo; medio de cultivo número 11, para la capa base y capa de inóculo en la placa.

*Solución muestra:* retirar el contenido de las cápsulas y pesarlas exactamente. Homogeneizar el contenido. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de amoxicilina para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con agua y agitar por cerca de 30 minutos. Transferir 1 mL de esta solución para balón volumétrico de 100 mL, completar con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* y agitar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL y 0,20 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* como diluyente.

*Solución estándar:* pesar cantidad de amoxicilina trihidratada SQR equivalente a 25 mg de amoxicilina, transferir para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua. Transferir 1 mL de la solución obtenida para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* y agitar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL y 0,20 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* como diluyente.

*Procedimiento:* añadir 21 mL de medio de cultivo número 11 en cada placa, esperar solidificar, añadir 4 mL de inóculo a 0,5% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando a los cilindros, 0,2 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la potencia de la muestra, en mg de amoxicilina por cápsula, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo yodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Retirar el contenido de las cápsulas y pesarlas. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad del polvo, exactamente pesado, para frasco volumétrico y diluir en agua para obtener solución de amoxicilina trihidratada a 1,25 mg/mL. Agitar de 3 a 5 minutos. Preparar solución estándar en las mismas condiciones.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes perfectamente cerrados, en temperatura entre 15 °C a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## AMOXICILINA TRIHIDRATADA POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Amoxicilina trihidratada polvo para suspensión oral es una mezcla de un o más agentes adecuados para suspensión, conteniendo o no colorantes, aromatizantes, conservantes, tampones, edulcorantes y estabilizantes. Contiene, por lo menos 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ . A amoxicilina trihidratada empleada en la producción cumple las especificaciones descritas en la monografía *Amoxicilina trihidratada*.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G 60, como soporte, y mezcla de metanol, cloroformo, agua y acetona (9:8:3:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones descritas a continuación, que deben ser usadas, como máximo, 10 minutos después su preparación.

*Solución (1):* solución a 0,4% (p/v) de la muestra en ácido clorhídrico 0,1 M.

*Solución (2):* solución a 0,4% (p/v) de amoxicilina trihidratada SQR en ácido clorhídrico 0,1 M.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y nebulizar con ninhidrina SR. Calentar en estufa a 110 °C por 15 minutos. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 5,0 a 7,5. Determinar en la suspensión reconstituida, conforme indicado en el rótulo.

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba para *Productos líquidos en recipientes para dosis múltiples*. Determinar en la suspensión reconstituida conforme indicado en el rótulo.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 3,0%. Determinar en 0,3 g de la muestra.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo de microorganismos viables totales (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

Investigación y *Identificación* de patógenos (5.5.3.1.3). Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo: Micrococcus luteus* ATCC 9341.

*Medios de cultivo:* medio número 1, para mantenimiento del microorganismos; solución salina estéril, para la estandarización del inóculo y medio número 11, para la capa base y capa de inóculo en la placa.

*Solución muestra:* transferir el equivalente a 250 mg de amoxicilina para un balón volumétrico de 250 mL. Completar con agua y agitar por cerca de 30 minutos. Transferir 1 mL de esta solución para balón volumétrico de 100 mL, completar con *Tampón fosfato de potasio, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* y agitar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL y 0,20 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* como diluyente.

*Solución estándar:* pesar cantidad de amoxicilina trihidratada SQR equivalente a 25 mg de amoxicilina y transferir para balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con agua. Transferir 1 mL de esta solución para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Tampón fosfato de potasio, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* y agitar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL y 0,20 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* como diluyente.

*Procedimiento:* añadir 21 mL de medio de cultivo número 11 en cada placa, esperar solidificar, añadir 4 mL de inóculo a 0,5% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos*, adicionando a los cilindros, 0,2 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la potencia de la muestra, en mg de amoxicilina por mililitro, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

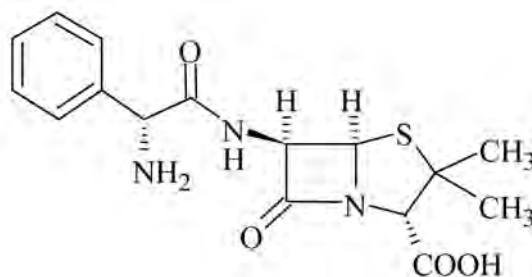
**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo yodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Reconstituir el contenido conforme indicado por el productor. Transferir cantidad del polvo, exactamente pesado, para balón volumétrico y diluir en agua para obtener solución de amoxicilina trihidratada a 1,25 mg/mL. Agitar de 3 a 5 minutos. Preparar solución estándar en las mismas condiciones.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes perfectamente cerrados, en temperatura entre 15 °C a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

AMPICILINA  
Ampicillinum

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S; 349,40  
ampicilina; 00738

Ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico  
[69-53-4]

Presenta potencia de, por lo menos, 900 µg y, como máximo, 1050 µg de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S por miligramo, con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco a levemente amarillento.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua y metanol, prácticamente insoluble en acetona, cloroformo, etanol absoluto y éter etílico, insoluble en benceno y tetracloruro de carbono. Soluble en soluciones ácidas y alcalinas diluidas.

## Constantes físico químicas

**Banda de fusión (5.2.2):** 199 °C a 202 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +280° a +305°, con relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución a 0,25% (p/v).

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación A*. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B. y C. Las pruebas de *Identificación B*. y C. pueden ser omitidas si fuese realizada la prueba A.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ampicilina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice H, como soporte, y mezcla de acetona y acetato de amonio a 15,4% (p/v) con pH ajustado para 5,0 con ácido acético glacial (10:90), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución a 2,5 mg/mL de la muestra en bicarbonato de sodio a 4,2% (p/v).

**Solución (2):** solución a 2,5 mg/mL de ampicilina SQR en bicarbonato de sodio a 4,2% (p/v).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Exponer a vapores de yodo hasta aparición de las manchas. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**C.** Transferir cerca de 2 mg de la muestra para tubo de ensayo. Humedecer con 0,05 mL de agua. Añadir 2 mL de mezcla de solución de formaldehído y ácido sulfúrico (2:100) y agitar. La solución es prácticamente incolora. Calentar en baño maría por 1 minuto. Se desarrolla coloración amarilla oscura.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,5 a 6,0. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Cristalinidad.** Suspender algunas partículas de la muestra en aceite mineral. Transferir para lámina de vidrio y examinar en microscopio dotado de luz polarizada. Las partículas exhiben birrefringencia, que si extingue al moverla la muestra por medio de ajuste micrométrico.

**Límite de *N,N*-dimetilanilina.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas, columna de vidrio de 2 m de largo y 2 mm de diámetro interno, empaquetada con soporte de diatomeas silanizadas, impregnado con 3% (p/p) de fenil metil silicona (50% fenil); temperatura de la columna de 120 °C, temperatura del inyector y detector de 150 °C; nitrógeno como gas de arrastre, flujo de 30 mL/minuto.

**Solución de estándar interno:** solución de naftaleno a 0,05 mg/mL en ciclohexano.

**Solución muestra:** disolver 1 g de la muestra en 5 mL de hidróxido de sodio *M*, y añadir 1 mL de la *Solución de estándar interno*. Agitar, vigorosamente, por 1 minuto, centrifugar, si necesario, y usar el sobrenadante.

**Solución de dimetilanilina:** disolver 50 mg de *N,N*-dimetilanilina en mezcla de 2 mL de ácido clorhídrico y 20 mL de agua, bajo agitación. Completar el volumen para 50 mL con agua y agitar. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 250 mL, completar el volumen con agua y agitar. Transferir 1 mL para tubo de ensayo, añadir 5 mL de hidróxido de sodio *M*, 1 mL de la *Solución de estándar interno*, y agitar vigorosamente por 1 minuto. Centrifugar, si necesario, y usar el sobrenadante.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 1 µL de la *Solución de dimetilanilina* y 1 µL de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos correspondientes a la dimetilanilina y al naftaleno. El área bajo el pico relativo a la dimetilanilina, obtenido con la *So-*

*lución muestra*, no es superior al área bajo el pico principal obtenido con la *Solución de dimetilanilina (0,02%)*.

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 2,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,5%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Ampicilina destinada a la producción de preparaciones parenterales cumple con las siguientes pruebas adicionales.

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba. Disolver 6 g de la muestra en 800 mL de *Fluido II* conteniendo cantidad suficiente de β-lactamase para inactivar la ampicilina, agitar hasta total solubilización y proceder conforme descrito en *Método de filtración en membrana*.

**Pirogénico (5.5.2.1).** Cumplela prueba. Inyectar 1 mL/kg de ampicilina a 2 mg/mL en hidróxido de sodio 0,05 *M*.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* por el método de difusión en agar.

**Nota:** las diluciones de las *Soluciones estándar y muestra para la curva estándar* deben ser preparadas simultáneamente.

**Solución muestra:** disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en agua estéril para obtener solución a 0,1 mg/mL. Diluir sucesivamente con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*, para obtener soluciones en la banda de concentración adecuada para la curva estándar.

**Solución estándar:** disolver cantidad exactamente pesada de ampicilina SQR en agua estéril para obtener solución a 0,1 mg/mL. Diluir sucesivamente con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*, para obtener soluciones en la banda de concentración adecuada para la curva estándar.

**Procedimiento:** proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico por difusión en agar (5.5.3.3.1)*. Calcular la potencia de la muestra, en µg de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo yodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Preparar la solución estándar en las mismas condiciones que la solución muestra.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provis-

to de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 300 mm de largo por 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de agua, acetonitrilo, fosfato de potasio monobásico 0,1 M y ácido acético M (90,9:8,0:1,0:0,1).

*Diluyente*: transferir 10 mL de fosfato de potasio monobásico 0,1 M y 1 mL de ácido acético glacial M para balón volumétrico de 1000 mL y completar el volumen con agua.

*Solución estándar*: transferir, exactamente, cerca de 25 mg de ampicilina SQR para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con el *Diluyente* y homogeneizar.

*Solución muestra*: transferir, exactamente, cerca de 100 mg de la muestra, para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con el *Diluyente* y homogeneizar.

*Solución de resolución*: disolver cantidad suficiente de cafeína, en la *Solución estándar*, para obtener solución conteniendo 0,12 mg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre el pico de cafeína y ampicilina no es menor que 2,0. El factor de cola para el pico de la ampicilina no es mayor del que 1,4. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas bajo los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor en µg de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  por miligramo en la muestra, a partir del tenor del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar y la Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticamente cerrados, la temperatura inferior a 30 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibiótico.

## AMPICILINA CÁPSULAS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ .

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en la prueba B. de *Identificación* de la monografía de Ampicilina. Preparar la *Solución (I)* como descrito a continuación.

*Solución (I)*: pesar las cápsulas, retirar el contenido y pesárselas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Agitar cantidad de polvo equivalente a 0,125 g de ampicilina con bicarbonato de sodio a 4,2% (p/v) y diluir para 50 mL con el mismo solvente. Filtrar.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1)**. Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1)**. Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6)**. Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución*: agua, 900 mL

*Aparatos*: cestas, 100 rpm

*Tiempo*: 45 minutos

*Procedimiento*: después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en tampón sulfato cúprico hasta concentración adecuada. Transferir 10 mL para tubo de ensayo con tapa, calentar en baño maría a 75 °C por 30 minutos y enfriar rápidamente. Medir las absorbancias de las soluciones en 320 nm (5.2.14), utilizando alícuota del medio de disolución diluida en tampón sulfato cúprico, sin calefacción, para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de ampicilina SQR en la concentración de 0,0022% (p/v), preparada en las mismas condiciones.

*Tolerancia*: no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1)**. Como máximo 4%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo de microorganismos viables totales (5.5.3.1.2)**. Cumplela prueba

Investigación y *Identificación* de patógenos (5.5.3.1.3). Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* por el método de difusión en agar.

**Nota**: las diluciones de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra para la curva estándar* deben ser preparadas simultáneamente.



**Solución muestra:** pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad de polvo, exactamente pesado, para frasco volumétrico y diluir con agua estéril para obtener solución de ampicilina a 0,1 mg/mL. Agitar por 3 a 5 minutos. Diluir sucesivamente con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*, para obtener soluciones en la banda de concentración adecuada para la curva estándar.

**Solución estándar:** disolver cantidad, exactamente pesada, de ampicilina SQR en agua estéril para obtener solución a 0,1 mg/mL. Diluir sucesivamente con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*, para obtener soluciones en la banda de concentración adecuada para la curva estándar.

**Procedimiento:** proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos por difusión en agar (5.5.3.3.1)*. Calcular la cantidad en mg de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  en las cápsulas a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo yodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad de polvo, exactamente pesado, para frasco volumétrico, añadir agua, agitar por 3 a 5 minutos y completar el volumen con el mismo solvente, para obtener solución de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL de esa solución para Erlenmeyer de 125 mL con tapa. Preparar solución estándar en las mismas condiciones.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticamente cerrados, entre 15 °C y 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## AMPICILINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ .

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en la prueba B. de *Identificación* de la monografía de Ampicilina. Preparar la *Solución (1)* como descrito a continuación.

**Solución (1):** pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 0,125 g de ampicilina con bicarbonato de sodio a 4,2% (p/v) y diluir para 50 mL con el mismo solvente. Filtrar.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

**Medio de disolución:** agua, 900 mL

**Aparatos:** cestas, 100 rpm

**Tiempo:** 45 minutos

**Procedimiento:** después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en tampón sulfato cúprico hasta concentración adecuada. Transferir 10 mL para tubo de ensayo con tapa, calentar en baño maría a 75 °C por 30 minutos y enfriar rápidamente. Medir las absorbancias de las soluciones en 320 nm (5.2.14), utilizando alícuota del medio de disolución diluida en tampón sulfato cúprico, sin calefacción, para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de ampicilina SQR en la concentración de 0,0022% (p/v), preparada en las mismas condiciones.

**Tolerancia:** no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 4,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* por el método de difusión en agar.

**Nota:** las diluciones de las Soluciones estándar y muestra para la curva estándar deben ser preparadas simultáneamente.

**Solución muestra:** pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo exactamente pesada para balón volumétrico y diluir con agua estéril para obtener solución de ampicilina a 0,1 mg/mL. Agitar durante 3 a 5 minutos. Diluir sucesivamente con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*, para obtener



soluciones en la banda de concentración adecuada para la curva estándar.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de ampicilina SQR en agua estéril para obtener solución a 0,1 mg/mL. Diluir sucesivamente con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*, para obtener soluciones en la banda de concentración adecuada para la curva estándar.

*Procedimiento:* proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico por difusión en agar (5.5.3.3.1)*. Calcular la cantidad en mg de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  en los comprimidos a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo yodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo, exactamente pesada, para balón volumétrico, añadir agua, agitar durante 3 a 5 minutos y completar el volumen con el mismo solvente, para obtener solución de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL de esa solución para Erlenmeyer de 125 mL con tapa. Preparar solución estándar en las mismas condiciones.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticamente cerrados, protegidos de la humedad, en temperatura inferior a 30 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## AMPICILINA POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Ampicilina polvo para suspensión oral es mezcla de ampicilina con un o más agentes colorantes, aromatizantes, tampones, edulcorantes y conservantes. Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ).

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en la prueba B. de *Identificación* de la monografía de *Ampicilina*. Preparar la *Solución (1)* como descrito a continuación.

*Solución (1):* reconstituir la suspensión oral conforme indicado en el rótulo. Agitar cantidad de la suspensión oral, equivalente a 0,125 g de ampicilina, en solución de bicarbonato de sodio a 4,2% (p/v) y diluir para 50 mL con el mismo solvente. Filtrar.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba para *Productos líquidos en recipientes para dosis múltiples*. Determinar en la suspensión reconstituida conforme indicado en el rótulo.

**pH (5.2.19).** 5,0 a 7,5. Determinar en la suspensión reconstituida conforme indicado en el rótulo.

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba. Determinar en el polvo no reconstituido.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba para sólidos envasados en recipientes de dosis única.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 2,5%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico por difusión en agar (5.5.3.3.1)* por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Nota:* las diluciones de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra para la curva estándar* deben ser preparadas simultáneamente.

*Solución muestra:* reconstituir la suspensión conforme indicado en el rótulo. Transferir cantidad de la suspensión exactamente medida para frasco volumétrico y diluir con agua estéril para obtener solución de ampicilina a 0,1 mg/mL. Agitar por 3 a 5 minutos. Diluir sucesivamente con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*, para obtener soluciones en la banda de concentración adecuada para la curva analítica.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de ampicilina SQR en agua estéril para obtener solución a 0,1 mg/mL. Diluir sucesivamente con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*, para obtener soluciones en la banda de concentración adecuada para la curva analítica.

*Procedimiento:* proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico por difusión en agar (5.5.3.3.1)*. Calcular la cantidad en mg de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  en la suspensión oral reconstituida a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo yodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Reconstituir el contenido de 10 unidades conforme indicado en el rótulo. Mezclar y homogeneizar el contenido de los frascos. Transferir cantidad, exactamente medida, de la suspensión oral reconstituida para frasco volumétrico, añadir agua, agitar por 3 a 5 minutos y

completar el volumen con el mismo solvente, para obtener solución de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL de esta solución para Erlenmeyer con tapa. Preparar la solución estándar en las mismas condiciones.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

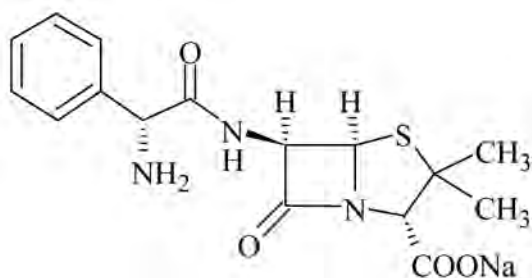
En recipientes bien cerrados, protegidos de la humedad, en temperatura inferior a 25°C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## AMPICILINA SODICA

### Ampicillinum natriicum



$C_{16}H_{18}NaN_3O_4S$ ; 371,39  
ampicilina sódica; 00741

Sal sódico del ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico (1:1) [69-52-3]

Presenta potencia de, por lo menos, 845 µg y, como máximo, 988 µg de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) por miligramo, calculado con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco, higroscópico.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, soluble en acetona, poco soluble en cloroformo, prácticamente insoluble en éter etílico.

## Constantes físico químicas

**Banda de fusión (5.2.2):** 203 °C a 206 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +258° a + 287°, determinado en solución a 0,25% (p/v) teniendo como solvente, solución de biftalato de potasio a 0,4% (p/v), calculado con relación a la sustancia anhidra.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación* A. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B. y C. Las pruebas de *Identificación* B. y C. pueden ser omitidas si fuese realizada la prueba A.

**A.** Disolver 250 mg de la muestra en 5 mL de agua, añadir 0,5 mL de ácido acético 2 *M*, agitar y dejar en reposo por 10 minutos en baño de hielo. Filtrar a través de filtro de vidrio sinterizado, bajo presión reducida. Lavar con 2 a 3 mL de mezcla de 9 partes de acetona y 1 parte de agua y secar a 60 °C por 30 minutos. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra dispersa en bromuro de potasio presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ampicilina sódica SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando como soporte, gel de sílice GF-254, y como fase móvil, mezcla de acetona y acetato de amonio a 15,4% (p/v) (90:10), con pH 5,0, ajustado con ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, a la placa 2 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 0,5% (p/v) de la muestra en solución de bicarbonato de sodio a 4,2% (p/v).

*Solución (2):* solución a 0,5% (p/v) de ampicilina sódica SQR en solución de bicarbonato de sodio a 4,2% (p/v).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y nebulizar con solución alcohólica de ninhidrina a 0,3% (p/v), calentar en estufa de calor seco, a 90°C, durante 15 minutos. Examinar bajo luz visible. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* debe corresponder en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**C.** Transferir cerca de 2 mg de la muestra para tubo de ensayo. Humedecer con 0,05 mL de agua y añadir 2 mL de la mezcla de 2 mL de solución de formaldehído con 100 mL de ácido sulfúrico. Agitar el tubo y observar el color. Debe-si presentar casi incolora. Imergir el tubo en baño maría durante 1 minuto. Se desarrolla coloración marrón-rojiza.

**D.** Responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 8,0 a 10,0. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Agua (5.2.20).** No más que 2,0%.

**Cristalinidad.** Suspender algunas partículas de la muestra en aceite mineral, transferir para una lámina de vidrio y examinar por medio de microscopio dotado de luz polarizada. Las partículas exhiben birrefringencia, que si extingue al moverla la muestra por medio de ajuste micrométrico.

***N,N*-Dimetilalanina.** Como máximo 0,02% (200 ppm). Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas* (5.2.17.5) utilizando cromatógrafo provisto de detector de ionización de llama; columna de vidrio (2 m x 2 mm) empaquetada con soporte de diatomeas silanizadas, impregnado con 3% (p/p) de fenil metil silicone (50% fenil), mante-

nida a 120 °C; inyector y detector a 150 °C, gas de arrastre nitrógeno para cromatografía, flujo de 30 mL/minuto.

*Solución de estándar interno:* solución de naftaleno a 0,005% (p/v) en ciclohexano.

*Solución de dimetilanilina estándar:* disolver 50 mg de *N,N*-dimetilanilina en mezcla de 2 mL de ácido clorhídrico en 20 mL de agua bajo agitación, completar el volumen a 50 mL con agua y agitar. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 250 mL, completar el volumen con agua y agitar. Transferir 1 mL para tubo de ensayo, añadir 5 mL de hidróxido de sodio *M*, 1 mL de la *Solución de estándar interno*, agitar vigorosamente por 1 minuto, centrifugar, si necesario, y usar el sobrenadante.

*Solución muestra:* disolver 1 g de la muestra en 5 mL de hidróxido de sodio *M*, añadir 1 mL de la muestra *A*, agitar vigorosamente por 1 minuto, centrifugar, si necesario, y usar el sobrenadante.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 1 µL de las soluciones estándar y muestra, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos principales.

**Cloruro de metileno.** Proceder conforme cromatografía a gas (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llama; columna de vidrio (105 m x 4 mm) empaquetada con soporte de diatomeas silanizado (partículas de hasta 120 µm), lavado con ácido, revestido con macrogol 1000 a 10% (p/p), mantenida a 60 °C; inyector a 100 °C; detector a 150 °C, gas de arrastre nitrógeno para cromatografía, flujo de 40 mL/minuto.

*Solución estándar:* transferir 1 mL de solución acuosa de cloruro de metileno a 0,2% (v/v) para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 1 mL de la solución acuosa de dicloruro de etileno a 0,2% (v/v) (estándar interno), completar el volumen con agua y agitar.

*Solución muestra:* disolver 10 g de la muestra en agua y transferir para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 1,0 mL de solución acuosa de dicloruro de etileno a 0,2% (v/v) (estándar interno), completar el volumen con agua y agitar.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 1 µL de la *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y calcular el porcentaje (p/p) de cloruro de metileno, considerando como 1,325 g/mL el valor de la densidad a 20 °C. No más que 0,2% (p/p).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

*Ampicilina sódica destinada a la preparación parenteral debe cumplir con las siguientes pruebas adicionales. Cuando fuese indicado en el rótulo que la sustancia es estéril, la muestra cumple con la prueba de Pirógenos o de Endotoxinas bacterianas, y con la prueba de Esterilidad.*

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba. Emplear método de filtración por membranas. Disolver 6 g de la muestra en 800 mL de *Fluido II* conteniendo cantidad suficiente de

penicilinas estéril para inactivar la ampicilina, agitar hasta total solubilización y proceder como descrito.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Cumplela prueba. Inyectar, 1 mL/kg, empleando solución de ampicilina sódica 20 mg/mL, en agua.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*. Disolver, separadamente, ampicilina sódica SQR y muestra en agua estéril para obtener solución en la concentración de 0,1 mg/mL cada. Diluir las soluciones obtenidas, en solución tampón fosfato de potasio 0,1 *M*, estéril, pH 8,0 (*Solución 2*), a las concentraciones empleadas en la curva estándar.

**B.** Por *método yodométrico*. Disolver y diluir muestra y ampicilina sódica SQR en agua, hasta concentración de, aproximadamente, 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL de la solución estándar para Erlenmeyer con tapa esmerilada y añadir 2 mL de hidróxido de sodio *M*. Agitar y dejar en reposo por 15 minutos. Añadir 2 mL de ácido clorhídrico 1,2 *M* y 10 mL de yodo 0,01 *M* SV. Dejar en reposo, por 15 minutos, al abrigo de la luz. Titular con tiosulfato de sodio 0,01 *M* SV. Próximo al punto final, añadir tres gotas de almidón SI y proseguir con la titulación hasta o desaparición del color azul. Proceder al mismo ensayo con la solución muestra. Realizar prueba en blanco, de la muestra y del estándar, por medio de la titulación de 2 mL de ambas las soluciones, adicionadas de 10 mL de yodo 0,01 *M* SV y 0,1 mL de ácido clorhídrico *M*. Próximo al punto final, añadir tres gotas de almidón SI y proseguir con la titulación hasta o desaparición del color azul. Titular con tiosulfato de sodio 0,01 *M* SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times P_o \times P_p}{(V_{bp} - V_p) \times P_a}$$

en que

*P* = potencia de la muestra (µg/mg);

*V*<sub>ba</sub> = volumen de titulante gastado en la titulación del blanco de la muestra (mL);

*V*<sub>a</sub> = volumen de titulante gastado en la titulación de la muestra (mL);

*V*<sub>bp</sub> = volumen de titulante gastado en la titulación del blanco del estándar (mL);

*V*<sub>p</sub> = volumen de titulante gastado en la titulación del estándar (mL);

*P*<sub>o</sub> = potencia del estándar (µg/mg);

*P*<sub>p</sub> = peso del estándar (mg);

*P*<sub>a</sub> = peso de la muestra (mg).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticamente cerrados, la temperatura inferior a 30 °C. Sendo destinado a la producción de formas

farmacéuticas inyectables, deberá ser embalado en recipientes estériles.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antibiótico.

### AMPICILINA SODICA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 115,0% del valor declarado de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ .

#### IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en la prueba B. de *Identificación* en la monografía Ampicilina sódica.

#### CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 8,0 a 10,0. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Determinación del peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 2,0%.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba. Emplear método de filtración por membranas. Disolver 6 g de la muestra en 800 mL de *Fluido II* conteniendo cantidad suficiente de penicilinas estéril para inactivar la ampicilina, agitar hasta total solubilización y proceder como descrito.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Cumplela prueba. Inyectar 1 mL/kg, empleando solución de ampicilina sódica a 20 mg/mL, en agua.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

#### DETERMINACIÓN

*Para determinación de la potencia del polvo para solución inyectable de ampicilina, emplear un de los métodos descritos a continuación, utilizando muestreo mínima de 10 frascos.*

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*. Reconstituir el contenido de 10 frascos conforme indicado por el productor. Disolver, separadamente, estándar y muestra en agua estéril para ob-

tener solución en la concentración de 0,1 mg/mL. Diluir, separadamente, solución estándar y muestra, en *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*, a las concentraciones empleadas en la obtención de la curva estándar.

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo yodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Reconstituir el contenido de 10 frascos conforme indicado por el productor. Disolver la muestra reconstituida en agua, hasta concentración de, aproximadamente, 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL de la solución estándar para Erlenmeyer con tapa esmerilada. Preparar solución estándar en las mismas condiciones.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

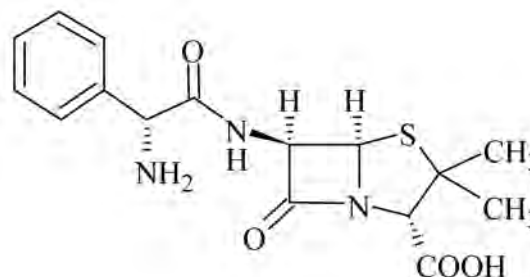
En recipientes herméticamente cerrados, la temperatura inferior a 25 °C.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### AMPICILINA TRIHIDRATADA

#### *Ampicillinum trihydricum*



$C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$ ; 403,45  
ampicilina trihidratada; 00742

Ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico hidratado (1:3)  
[7177-48-2]

Presenta potencia de, por lo menos, 900 µg y, como máximo, 1050 µg de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) por miligramo, con relación a la sustancia anhidra.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, prácticamente insoluble en cloroformo, etanol, éter etílico y en aceites fijos. Soluble en soluciones diluidas de ácidos y de hidróxidos alcalinos.

#### Constantes físico químicas

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +280° a +305°, con relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución acuosa a 0,25% (p/v).



## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación A* puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B y C. Las pruebas de *Identificación B* y C pueden ser omitidas si fuese realizada la prueba A.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ampicilina trihidratada SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1) utilizando gel de sílice H, como soporte, y mezcla de acetona y acetato de amonio a 15,4% (p/v) (10:90) pH 5,0 ajustado con ácido acético glacial, como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 1 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: solución de la muestra conteniendo el equivalente a 2,5 mg de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  por mililitro en bicarbonato de sodio a 4,2% (p/v).

*Solución (2)*: solución de ampicilina SQR a 2,5 mg/mL en bicarbonato de sodio a 4,2% (p/v).

*Solución (3)*: solución de ampicilina SQR a 2,5 mg/mL y de amoxicilina trihidratada SQR a 2,5 mg/mL en bicarbonato de sodio a 4,2% (p/v).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y exponer a vapores de yodo hasta o aparición de las manchas. Examinar bajo luz visible. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. El ensayo solamente es válida si el cromatograma obtenido con la *solución (3)* presenta de los manchas bien definidas.

**C.** Transferir cerca de 2 mg de la muestra para tubo de ensayo. Humedecer con 0,05 mL de agua y añadir 2 mL de mezcla de solución de formaldehído y ácido sulfúrico (2:100). Agitar el tubo y observar el color. La solución es prácticamente incolora. Calentar en baño maría durante 1 minuto. Se desarrolla coloración amarillo oscura.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,5 a 6,0. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Cristalinidad.** Suspender algunas partículas de la muestra en aceite mineral, transferir para lámina de vidrio y examinar por medio de microscopio dotado de luz polarizada. Las partículas exhiben birrefringencia, que si extingue al moverla la muestra por medio de ajuste micrométrico.

**Límite de *N,N*-dimetilanilina.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas, columna de

vidrio de 2 m de largo y 2 mm de diámetro interno, empaquetada con soporte de diatomeas silanizadas, impregnado con 3% (p/p) de fenil metil silicona (50% fenil); temperatura de la columna de 120 °C, temperatura del inyector y detector de 150 °C; nitrógeno como gas de arrastre, flujo de 30 mL/minuto.

*Solución de estándar interno*: solución de naftaleno a 0,05 mg/mL en ciclohexano.

*Solución muestra*: disolver 1 g de la muestra en 5 mL de hidróxido de sodio 1 M, y añadir 1 mL de la *Solución de estándar interno*. Agitar, vigorosamente, por 1 minuto, centrifugar, si necesario, y usar el sobrenadante.

*Solución de dimetilanilina*: disolver 50 mg de *N,N*-dimetilanilina en mezcla de 2 mL de ácido clorhídrico y 20 mL de agua, bajo agitación. Completar el volumen para 50 mL con agua y agitar. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 250 mL, completar el volumen con agua y agitar. Transferir 1 mL para tubo de ensayo, añadir 5 mL de hidróxido de sodio 1 M, 1 mL de la *Solución de estándar interno*, y agitar vigorosamente por 1 minuto. Centrifugar, si necesario, y usar el sobrenadante.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 1 µL de la *Solución de dimetilanilina* y 1 µL de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos correspondientes a la dimetilanilina y al naftaleno. El área bajo el pico relativo a la dimetilanilina, obtenido con la *Solución muestra*, no es superior al área bajo el pico principal obtenido con la *Solución de dimetilanilina* (0,02%).

**Agua (5.2.20.1).** 12,0% a 15,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,5%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

*Cuando esté indicado en el rótulo que la sustancia es estéril, la muestra cumple con la prueba de Pirógenos o de Endotoxinas bacterianas, y con la prueba de Esterilidad. Cuando fuese indicado que la sustancia debe ser esterilizada durante a producción de preparaciones estériles, la muestra cumple con la prueba de Pirógenos o de Endotoxinas bacterianas.*

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba. Disolver 6 g de la muestra en 800 mL de *Fluido II* conteniendo cantidad suficiente de β-lactamase para inactivar la ampicilina, agitar hasta total solubilización y proceder conforme descrito en *Método de filtración en membrana*.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Cumplela prueba. Inyectar 1 mL/kg de ampicilina a 2% (p/v) en hidróxido de sodio 0,05 M.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.



## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* para *Ampicilina*, por el método de difusión en agar. Disolver, separadamente, cantidades exactamente pesadas de ampicilina SQR y muestra en agua estéril para obtener soluciones conteniendo cerca de 0,1 mg de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  por mililitro. Diluir soluciones estándar y muestra en tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (*Solución 2*) hasta las concentraciones de la curva estándar. Calcular la potencia de la muestra, en  $\mu\text{g}$  de ampicilina por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con las soluciones estándar y muestra.

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo yodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Preparar el estándar utilizando ampicilina SQR. Preparar la muestra como descrito a continuación.

*Preparación muestra:* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en agua y diluir con el mismo solvente para obtener solución de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL de esta solución para Erlenmeyer de 125 mL con tapa.

Calcular la potencia de la muestra, en  $\mu\text{g}$  de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  por miligramo, según la expresión:

$$\frac{F(\text{Ba} - \text{Ia})}{2(\text{Ca})}$$

en que

$B_A$  = volumen de titulante, en mL, consumido el *Ensayo en blanco* de la *Preparación muestra*;

$I_A$  = volumen de titulante, en mL, consumido en la *Inactivación y titulación* de la *Preparación muestra*;

$C_A$  = concentración, en mg/mL, de la *Preparación muestra*, con base en la cantidad de muestra pesada y en la dilución realizada.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 300 mm de largo por 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 $\mu\text{m}$ ); flujo de la fase móvil de 2 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua, acetonitrilo, tampón fosfato de potasio monobásico 0,1 M y ácido acético 1 M (90,9:8,0:1:0,1).

*Diluyente:* transferir 10 mL del tampón fosfato de potasio monobásico 0,1 M y 1 mL de ácido acético glacial 1 M para balón volumétrico de 1 000 mL y completar el volumen con agua.

*Solución estándar:* transferir, exactamente, cerca de 25 mg de ampicilina SQR para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con el *Diluyente* y homogeneizar.

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 100 mg de la muestra, para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con el diluyente y homogeneizar.

*Solución de resolución:* disolver cantidad suficiente de cafeína, en la *Solución estándar*, para obtener solución conteniendo 0,12 mg/mL.

Inyectar réplicas de 20  $\mu\text{L}$  de la *Solución de resolución*. La resolución entre el pico de cafeína y ampicilina no es menor que 2,0. El factor de cola para el pico de la ampicilina no es mayor del que 1,4. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu\text{L}$  de las *Soluciones estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor en  $\mu\text{g}$  de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) por miligramo en la muestra, a partir del tenor del estándar y de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar* y *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticamente cerrados, en temperatura inferior a 30 °C. Ampicilina trihidratada destinada a la producción de preparaciones parenterales debe ser embalada en recipientes estériles.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. Ampicilina trihidratada destinada a la producción de preparaciones estériles debe presentar indicación en el rótulo si la sustancia es estéril o si debe ser esterilizada durante el proceso.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibiótico.

---

**AMPICILINA TRIHIDRATADA**  
**CÁPSULAS**


---

Contiene ampicilina trihidratada equivalente a, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ).

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en la prueba **B.** de *Identificación* de la monografía de Ampicilina trihidratada. Preparar la *Solución (1)* como descrito a continuación.

*Solución (1):* pesar las cápsulas, retirar el contenido y pesarlás nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Agitar cantidad del polvo en solución de bicarbonato de sodio a 4,2% (p/v) y diluir con el mismo solvente para obtener solución de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 2,5 mg/mL. Filtrar.

**B.** Pesar las cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad de polvo equivalente a 10 mg de ampicilina para matraz, añadir 1 mL de agua y 2 mL de mezcla de tartarato cúprico alcalino SR y agua (2:6). Se desarrolla, inmediatamente, coloración violeta.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en tampón sulfato cúprico hasta concentración adecuada. Transferir alícuota de 10 mL para tubo de ensayo con tapa, someter a calefacción en baño maría a 75 °C por 30 minutos y enfriar rápidamente. Medir las absorbancias de las soluciones en 320 nm (5.2.14), utilizando *Solución muestra* sin calefacción para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de ampicilina SQR en la concentración de 0,0022% (p/v), preparada en las mismas condiciones.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** 10,0% a 15,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo de microorganismos viables totales (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba

Investigación y *Identificación* de patógenos (5.5.3.1.3). Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos por difusión en agar (5.5.3.3.1)* para *Ampicilina*.

*Solución muestra:* pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad del polvo exactamente pesa-

da para frasco volumétrico, añadir *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*, agitar por 3 a 5 minutos y completar el volumen con el mismo solvente, para obtener solución de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 0,1 mg/mL. Diluir, sucesivamente, con el mismo solvente hasta las concentraciones de la curva analítica.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de ampicilina SQR en agua estéril y diluir con el mismo solvente para obtener solución a 0,1 mg/mL. Diluir, sucesivamente, en *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* hasta las concentraciones de la curva analítica.

Calcular la cantidad en mg de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) en las cápsulas a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo yodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad del polvo, exactamente pesada, para frasco volumétrico, añadir agua, agitar por 3 a 5 minutos y completar el volumen con el mismo solvente, para obtener solución de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL de esta solución para Erlenmeyer de 125 mL con tapa. Preparar la solución estándar en las mismas condiciones.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes perfectamente cerrados, en temperatura inferior a 30°C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## AMPICILINA TRIHIDRATADA COMPRIMIDOS

Contiene ampicilina trihidratada equivalente a, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ).

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en la prueba **B.** de *Identificación* de la monografía de Ampicilina trihidratada. Preparar la *Solución (1)* como descrito a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo en solución de bicarbonato de sodio a 4,2% (p/v) y diluir con el mismo solvente para obtener solución de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 2,5 mg/mL. Filtrar.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 10 mg de ampicilina para matraz y proseguir conforme descrito en la prueba **B.** de *Identificación* de la monografía de Ampicilina trihidratada cápsulas.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Como máximo 15 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir con tampón sulfato cúprico hasta concentración adecuada. Proseguir conforme descrito en *Prueba de disolución* en la monografía de *Ampicilina trihidratada cápsulas*.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** 9,5% a 12%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos por difusión en agar (5.5.3.3.1)* para *Ampicilina*.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo exactamente pesada para frasco volumétrico, añadir *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*, agitar por 3 a 5 minutos y completar el volumen con el mismo solvente, para obtener solución de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 0,1 mg/mL. Diluir, sucesivamente, con el mismo solvente hasta las concentraciones de la curva estándar.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de ampicilina SQR en agua estéril y diluir con el mismo solvente para obtener solución a 0,1 mg/mL. Diluir, sucesiva-

mente, en *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* hasta las concentraciones de la curva estándar.

Calcular la cantidad en mg de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) en los comprimidos a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo yodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo exactamente pesada para frasco volumétrico, añadir agua, agitar por 3 a 5 minutos y completar el volumen con el mismo solvente, para obtener solución de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL de esta solución para Erlenmeyer de 125 mL con tapa. Preparar el estándar utilizando ampicilina SQR. Preparar la solución estándar en las mismas condiciones.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes perfectamente cerrados, protegidos de la humedad, en temperatura inferior a 30 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## AMPICILINA TRIHIDRATADA POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ . O polvo para suspensión oral contiene un o más agentes colorantes, aromatizantes, tampones, edulcorantes y conservantes.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílice G, como soporte, y mezcla de acetona, agua, tolueno y ácido acético glacial (650:100:100:25), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución conteniendo 5 mg/mL de ampicilina en mezcla de acetona y ácido clorhídrico 0,1 M (4:1).

*Solución (2):* solución a 5 mg/mL de ampicilina SQR en mezcla de acetona y ácido clorhídrico 0,1 M (4:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar la placa con ninhidrina 0,3% (p/v) en etanol. Secar en estufa a 90 °C durante 15 minutos. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación del volumen (5.1.2).** Cumplela prueba. Determinar en la suspensión oral reconstituida conforme indicado en el rótulo.

**pH (5.2.19).** 5,0 a 7,5. Determinar en la suspensión oral reconstituida conforme indicado en el rótulo.

**Determinación del peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.2).** Como máximo 2,5% en producto conteniendo 50 mg/mL de ampicilina después a reconstitución o como máximo 5,0% en producto conteniendo 100 mg/mL de ampicilina.

## TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Conteo del número de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; pré-columna de 50 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua, acetonitrilo, fosfato de potasio monobásico *M* y ácido acético *M* (909:80:10:1).

*Diluyente:* mezclen 10 mL de fosfato de potasio monobásico *M* y 1 mL de ácido acético *M*. Diluir con agua para 1000 mL.

*Solución muestra:* reconstituir la suspensión como descrito en el rótulo del producto. Transferir volumen de la suspensión oral equivalente a 0,1 g de ampicilina para balón volumétrico de 100 mL, añadir 75 mL de *Diluyente* y mezclen. Si necesario dejar en ultrasonido. Completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de ampicilina SQR en *Diluyente* y diluir con el mismo solvente para obtener solución a 1 mg/mL.

*Solución de resolución:* disolver cantidad exactamente pesada de cafeína en *Solución estándar* y diluir con el mismo solvente para obtener solución a 0,12 mg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre a cafeína y la ampicilina no es menor que 2,0. Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El factor de cola no es mayor que 1,4. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  en el polvo para suspensión oral a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo:* *Micrococcus luteus* ATCC 9341.

*Medios de cultivo:* medio de cultivo número 1, para mantenimiento del microorganismo; medio de cultivo número 11, para la capa base y preparación del inóculo.

*Solución muestra:* reconstituir el contenido conforme indicado por el productor. Transferir volumen de la suspensión oral para balón volumétrico y diluir con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* para obtener solución a 0,1 mg/mL de ampicilina. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 0,05 µg/mL, 0,1 µg/mL y 0,2 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* como diluyente.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, cerca de 25 mg de ampicilina SQR, transferir para balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con agua estéril. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 0,05 µg/mL, 0,1 µg/mL y 0,2 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* como diluyente.

*Procedimiento:* añadir 20 mL de medio de cultivo número 11 en cada placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo a 0,5% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando a los cilindros, 0,2 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la potencia de la muestra, en µg de ampicilina por mililitro de la suspensión reconstituida, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la humedad y en temperatura inferior a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## ANÍS VERDE Anisi fructus

*Pimpinella anisum* L. – APIACEAE

La droga vegetal es constituida por los frutos, que son diaquenios secos, conteniendo, por lo menos, 2,0% de aceite volátil, con, por lo menos, 87% de anetol.



## NOMBRES POPULARES

Erva dulce.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga presenta olor agradable y sabor dulce y anisado.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

El fruto (diaquenio) es ovoide o piriforme, comprimido lateralmente, alargado en la base y estrecho en el ápice, el cual es coloreado por un estilopodioespeso, con 2 estiletes cortos divergentes y reflejos, de color castaño amarillento o castaño verdoso, de 3,0 mm a 7,0 mm de largo y 2,0 mm a 3,0 mm de ancho, provisto de un pequeño fragmento del pedicelo, delgado, rígido y un tanto arqueado, que se prolonga entre los mericarpos de cada cremocarpo, por el carpóforo (filamento central), filiforme y separado en de las partes. Los aquenios, unidos por el ápice en la extremidad del carpóforo, presentan una parte comisural plana y una parte dorsal convexa, esta última recubierta de tricomas simples y cortos, visibles con lente. El fruto es recorrido longitudinalmente por 5 aristas primarias filiformes, rectilíneas y lisas, 3 dorsales y 2 comisurales poco salientes y de tono más claro. En sección transversal, los 2 aqueniosse muestran casi siempre unidos por sus partes comisurales.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

En sección trasversal, cada aquenio muestra un epicarpio de una capa de células, donde se encuentran numerosos tricomas tectores cortos, generalmente unicelulares, cónicos, con paredes espesas y cutícula verrugosa. En vista frontal, se observanesparcidosestomas y una cutícula fuertemente estriada. El mesocarpio está formado por algunas capas de parénquima, en el cual se distingue, a lo largo de la parte dorsal, una serie casi continua de canales secretores esquizógenosramificados (3 a 4 entre de los aristas); a lo largo de laparte comisuralhay 2 canales secretores amplios. En la parte comisural son encontrados también esclereidas estrechas, alargadas longitudinalmente y con numerosas puntuaciones. Cada arista contiene un estrecho haz vascular circundado por fibras. El endocarpio está compuesto de una capa de células, alargadas tangencialmente y de paredes finas, adheridaa latesta; esta es formada por una capa de células de paredes internas más espesas, amarillas o amarillo verdosas. El endospermo presenta células poligonales de paredes espesadas, conteniendo gotas de aceite, granos de aleurona y cristales de oxalato de calcio del tipo drusa. El carpóforo y pedicelo son caracterizados por la presencia de vasos y fibras estrechas.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: coloración castañoamarillenta o castaño verdosa; fragmentos irregulares del pericarpio, que muestran porciones de canales secretores; tricomas enteros o fragmentados, unicelulares, a veces curvados, con puntas ate-

nuadas y cutícula verrugosa; fragmentos del epicarpio con cutícula estriada y escasosestomas anomocíticos; fragmentos castaños conteniendo canales secretores ramificados; fragmentos de tejido vascular; células delatesta de paredes finas; fragmentos de endospermo conteniendo granos de aleurona y cristales de oxalato de calcio; esclereidas cuadrados, rectangulares o alargados de paredes espesas, puntudas; cordones de fibras del carpóforo y del pedicelo. El polvo no contiene granos de almidón.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, con espesor de 250 µm, como soporte, y tolueno como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 2 µL a 3 µL de cada una de las soluciones preparadas como descrito a continuación.

*Solución (1):* utilizar 0,1 g de frutos secos triturados, añadir 2 mL de cloruro de metileno. Agitar durante 15 minutos. Filtrar. Concentrar el filtrado a la sequedad, en baño maría, la temperatura inferior a 60 °C. Resuspender el residuo en 2 mL de tolueno.

*Solución (2):* disolver 3 µL de anetol y 40 µL de aceite de oliva en 1 mL de tolueno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). El cromatograma presenta una mancha con atenuación de fluorescencia, obtenida con la *Solución (2)*, en el tercio superior de la placa, correspondiente a los triacilglicéridos del aceite de oliva. Nebulizar la placa con anisaldehído SR y calentar entre 100 °C a 105 °C, por 5 minutos. La mancha violeta-clara obtenida el tercio superior del cromatograma con la *Solución (1)* corresponde en posición y intensidad mediana a aquella referente al anetol obtenida con la *Solución (2)*. La mancha de coloración rosa obtenida el tercio superior del cromatograma con la *Solución (1)* corresponde en posición y intensidad a aquella referente a los triacilglicéridos del azeite de oliva obtenida con la *Solución (2)*. La mancha de coloración violeta-intenso obtenida en el tercio central del cromatograma con la *Solución (1)* corresponde en posición y intensidad a aquella referente a compuestos provenientes del aceite de oliva obtenida con la *Solución (2)*. Las manchas de coloración variando de rosa claro a violeta claro obtenidas el tercio inferior del cromatograma con la *Solución (1)* son referentes a los compuestos grasos más polares.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 7%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 12%.

## DETERMINACIÓN

### Aceites volátiles



Proceder conforme descrito en *Determinación de aceites volátiles en drogas vegetales (5.4.2.7)*. Utilizar balón de 250 mL conteniendo 100 mL de agua como líquido de destilación. Reducir el fruto de anís a polvo grueso. Proceder inmediatamente a la determinación del aceite volátil, a partir de 20 g de la droga en polvo. Destilar por 4 horas.

### Anetol

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas, utilizando mezcla de nitrógeno, hidrógeno y aire sintético (1:1:10) como gases auxiliares a la llama del detector; columna capilar de 60 m de largo y 0,25 mm de diámetro interno, llenada con polietilenglicol, con espesor de la película de 0,25  $\mu\text{m}$ . Mantener la temperatura de la columna a 60 °C por 5 minutos y aumentala a una tasa de 2 °C por minuto hasta temperatura de 210 °C, mantenida por 20 minutos (total: 100 minutos). Temperatura del inyector a 200 °C y temperatura del detector a 220 °; utilizar helio purificado como gas de arrastre; flujo del gas de arrastre de 1 mL/minuto.

*Solución muestra:* aceite volátil de anís dulce obtenido en xileno, conforme descrito en *Determinación de aceites vo-*

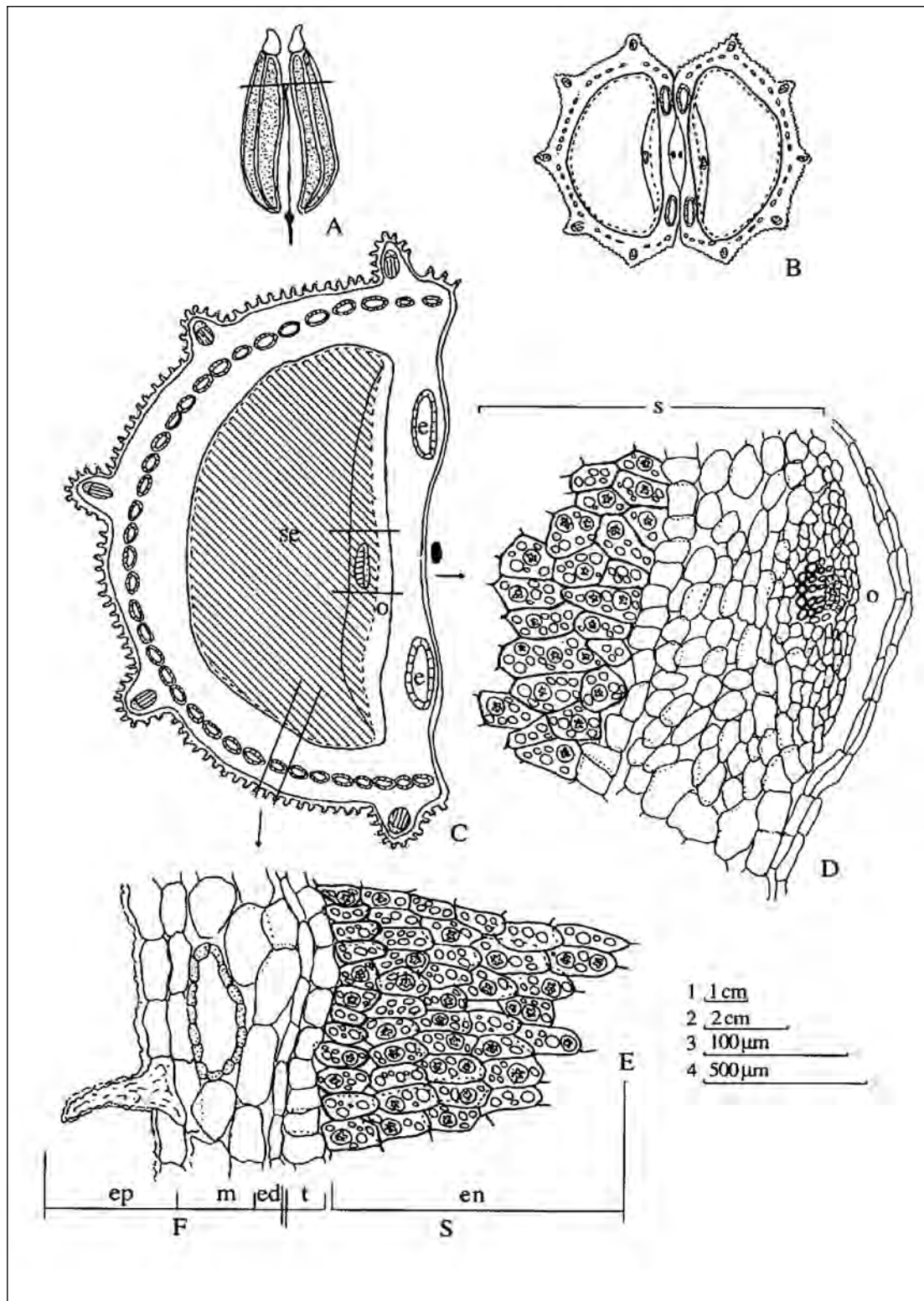
*látiles en drogas vegetales (5.4.2.7)*, sin dilución. Armacenar en recipiente herméticamente cerrado, bajo refrigeración y al abrigo de la luz.

*Solución estándar:* disolver 60  $\mu\text{L}$  de anetol en 1 mL de *n*-hexano. Armacenar en recipiente herméticamente cerrado, bajo refrigeración y al abrigo de la luz.

Procedimiento: inyectar 1  $\mu\text{L}$  en el cromatógrafo a gas, utilizando división de flujo de 1:100 y la concentración relativa obtenida por integración electrónica por el método de normalización. Examinar el cromatograma obtenido para la Solución muestra. Los picos característicos obtenidos en el cromatograma con la Solución muestra poseen tiempos de retención similares a aquellos obtenidos con la Solución estándar o la *Identificación* confirmada con la cromatografía a gas acoplada a detector selectivo de masas operando en las mismas condiciones que la cromatografía a gas con detector de ionización de llamas.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

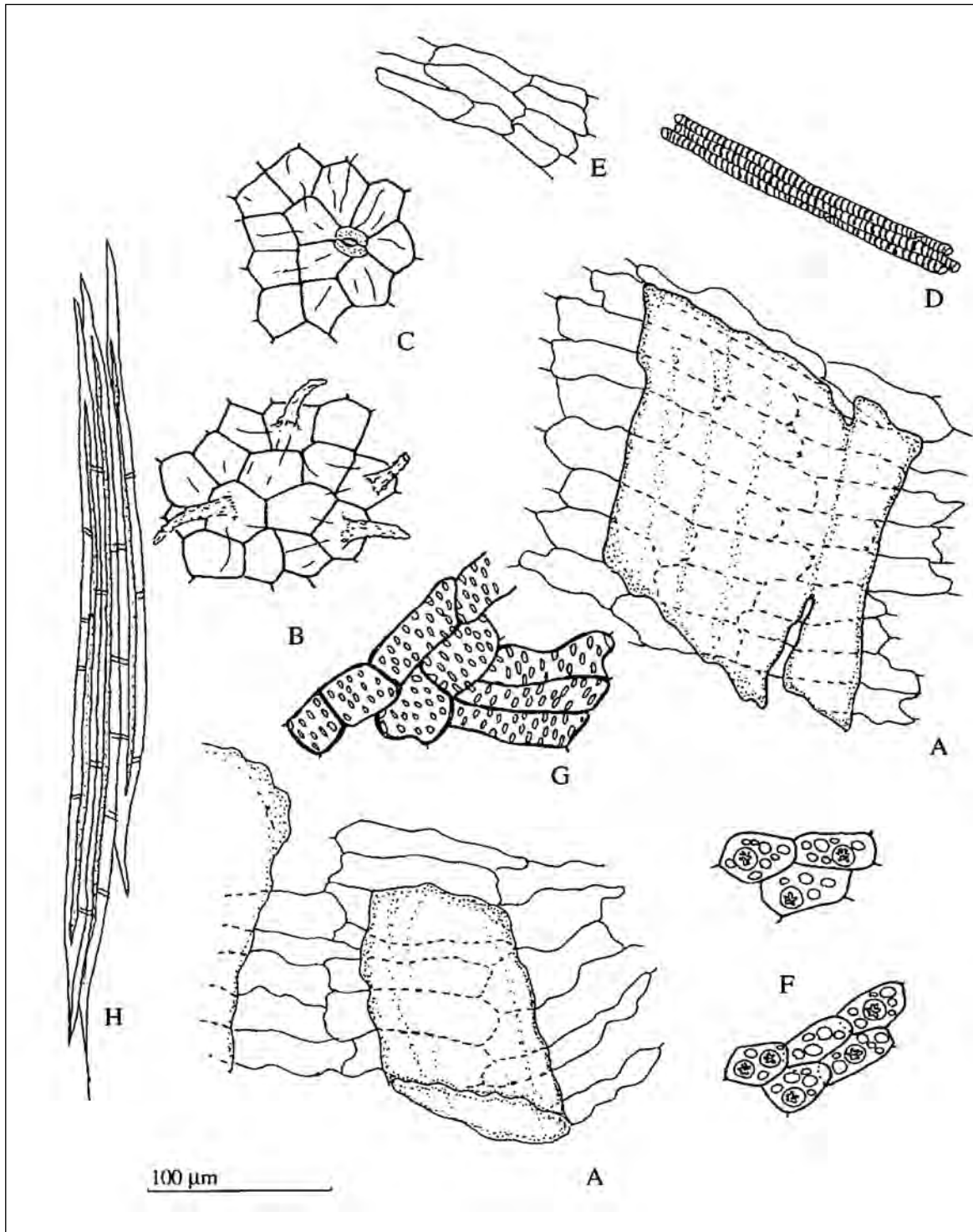
En recipiente herméticamente cerrado, bajo refrigeración y al abrigo de la luz, por un período de como máximo un año.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos de *Pimpinella anisum* L.

Complemento de la explicación de la Figura 1. Las escalas corresponden en A a 1 cm (regla 1); en B a 2 cm (regla 2); en C a 500 µm (regla 4); en D y E a 100 µm (regla 3).

A – aspecto del diaquenio (esquizocarpo). B – esquema de la sección transversal del diaquenio según señalado en A. C – esquema de la sección transversal en uno de los mericarpios: canal esquizógeno (y); hueco (o); semilla (se). D – detalle de la región comisural según señalado en C. E – detalle de porción del fruto y semilla según señalado en C. F – sección del pericarpio del fruto: endocarpio (ed); epicarpio (ep); mesocarpio (m). S – sección de la porción externa de la semilla: endospermo (en); tegumento (t).



**Figura 2 – Aspectos microscópicos del fruto de *Pimpinella anisum* L. en polvo.**

Complemento de la explicación de la Figura 2. La escala corresponde a 100 µm.

A – porciones irregulares del mesocarpio con canales secretores ramificados y no ramificados de color castaño. B – porción del epicarpio con tricomas enteros y fragmentados y cutícula estriada. C – lomismo, mostrando cutícula estriada y estoma anomocítico. D – fragmentos de elementos de vaso con espesamiento helicoidal. E – células del endocarpio con paredes delgadas. F – fragmentos del endospermo con células poligonales conteniendo gotas de aceite y granos de aleurona con 1-2 drusas de oxalato de calcio. G – esclereidas de la partecomisural. H – cordones de fibras del carpóforo y del pedicelo.

## ANÍSESTRELADO

### *Anisi stellati fructus*

*Illicium verum* Hook. f. – MAGNOLIACEAE

La droga es constituida por los frutos secos, conteniendo, por lo menos, 7,0% de aceite volátil, con, por lo menos, 80% de anetol.

#### NOMBRES POPULARES

Badiana, badiana-de la-china.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** El pericarpio de la droga posee olor aromático agradable y sabor dulce y anisado; la semilla es inodora y tiene un sabor desagradable.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

El fruto es múltiple, compuesto habitualmente de 8 folículos, algunas veces hasta 11, dispuestos horizontalmente en forma de estrella, en vuelta de un eje central (columela), ordinariamente achatado en la altura de los bordes de los carpelos. La columela continúa frecuentemente en un pedicelo pequeño, curvo, claviforme y frágil, que pocas veces se encuentra ligado a los frutos. Los folículos, de 10,0 mm a 20,0 mm de largo, desigualmente desarrollados, leñosos, carniformes, achatados lateralmente, de color castaño grisáceo, terminan en ápice obtuso y curvo. Cada folículo es anguloso en la base, donde se fija al eje central; el borde inferior del folículo es espeso y rugoso; el borde superior es abierto en de los labios delgados y lisos de cada lado de la hendidura; las partes laterales rugosas presentan, cerca de la base, una parte más lisa, clara y semielíptica, por la cual los carpelos están en contacto entre sí. En la época de la maduración el folículo se torna dehiscente y se abre en el borde superior (sutura ventral), por una larga ranura, que deja ver su parte interna lisa y brillante, de color castaño amarillenta, y una única semilla oval, castaño rojiza o castaño amarillenta, dura y brillante, truncada en la base, donde se distinguen el hilo y el micrópilo bastantes próximos uno del otro. La semilla contiene un envoltorio frágil y un albumen oleoso que circunda un pequeño embrión. Difiere de *Illicium anisatum* L. (= *Illicium religiosum* Sieb. et Zucc.) por que esta última presenta folículos menores y más ovalados, sutura ventral más larga y pedúnculo recto, no claviforme.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

El epicarpio, en vista frontal, muestra células poligonales, marrones, irregulares, de paredes poco espesadas. La epidermis del epicarpio presenta estomas grandes, anomocíticos, no muy frecuentes, y cutícula con estrías irregulares bien acentuadas. El mesocarpio es constituido, en su parte externa, por parénquima de células de paredes castaño rojizas, conteniendo almidón, pudiendo ser observados, en este tejido, idioblastos secretores oleíferos esféricos, con paredes finas; en su parte interna, el mesocarpio está formado de células menores, de paredes espesas; en el límite de esas

de los zonas, se localizan numerosos haces vasculares. El endocarpio está formado por una capa de células alargadas radialmente, bajo forma de palizada, de 60 µm de largo, en promedio; en la parte correspondiente a la dehiscencia (sutura ventral), esas células se tornan menores, con paredes desigualmente espesadas y puntudas, y las células poligonales de la zona mesocárpica cercanase transforman en un macizo esclerótico. El eje central (columela), el pedúnculo (pedicelo) y el mesocarpio contienen numerosas células escleróticas características. Las astroesclereidas del pedicelo y del mesocarpio son muy grandes y usualmente solitarias; ellas pueden ser irregularmente ramificadas o pueden tener proyecciones más cortas y afiladas. Otras esclereidas del mesocarpio son encontradas en grupos, pero son alargadas, con paredes espesadas y puntudas. El tegumento seminal está formado por capas distintas. El tegumento externo está representado por un tejido hialino formado por 2-3 capas de células, seguido por un tegumento constituido por un estrato de osteoesclereidas, con células alargadas radialmente, de paredes espesadas y puntudas; siguen varias capas de células de paredes lignificadas, espesadas y puntudas, denominadas macroesclereidas, siendo las capas interiores de paredes delgadas; el tegumento interno es limitado por una capa de células con cristales de oxalato de calcio. En la zona micropilar hay braquiesclereidas. El endospermo se compone de células poligonales con granos de aleurona con cristaloides y gotas de aceite. El embrión es pequeño. Difiere de *Illicium anisatum* L. (= *Illicium religiosum* Sieb. et Zucc.) por que esta última presenta raras astroesclereidas, siendo estas no ramificadas; las esclereidas del mesocarpio son redondeadas, nunca alargadas.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: coloración castaño rojiza; fragmentos formados por células marrones del epicarpio, con cutícula fuertemente estriada; fragmentos de células parenquimáticas del mesocarpio, con células de aceite redondeadas; esclereidas voluminosas, irregularmente ramificadas, oriundas del pedicelo; esclereidas alargadas, oriundas del mesocarpio, con paredes espesadas y puntudas; fragmentos formados por células columnares del endocarpio, con paredes levemente espesadas, lignificadas, con pigmentos en las paredes terminales; masas amarillentas de células pequeñas, de paredes bastante espesadas y puntudas, provenientes de la zona de la sutura carpelar; células escleróticas (osteoesclereidas aisladas, macroesclereidas y braquiesclereidas), oriundas del tegumento de la semilla, dispuestas en palizada; fragmentos hialinos del tegumento externo de la semilla; cristales tabulares de oxalato de calcio; porciones de albumen con granos de aleurona con cristaloides.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando cromatoplaca de gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm como fase estacionaria y tolueno como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 6 µL de la *Solución* (1), 10 µL de la *Solución* (2), y 4 µL de la *Solución* (3).



*Solución (1):* hervir 1g de folículos molidos, sin semillas, con 10 mL de etanol a 90% (v/v) durante 2 minutos. Filtrar.

*Solución (2):* mezcla de aceite volátil y éter etílico (1:30).

*Solución (3):* disolver 3 µL de anetol en 1 mL de tolueno.

Desarrollar el cromatograma. Después secagem de la placa, examinarla bajo luz ultravioleta (254 nm). El cromatograma presenta mancha de fluorescencia atenuada, en la misma altura obtenida con la *Solución (3)*, anetol posee Rf aproximado de 0,6. En seguida, nebulizar con anisaldehído SR y colocar en estufa de 100 °C a 105 °C, durante 5 minutos. La mancha correspondiente al anetol presenta coloración levemente rojiza.

**B.** Hervir 1g de folículos molidos, sin semillas, con 10 mL de etanol a 90% (v/v) durante 2 minutos. Filtrar y separar el filtrado en de los partes. *Parte 1:* en tubo de ensayo añadir al filtrado 10 mL de agua destilada. Ocurre opalescencia debido al anetol. *Parte 2:* añadir al filtrado 25 mL de agua destilada. En seguida, extraer de los veces con 20 mL de éter de petróleo. Evaporar o éter de petróleo y añadir al residuo 2 mL de ácido acético. Transferir para un tubo de ensayo y añadir tres gotas de cloruro férrico SR. A continuación añadir lentamente 2 mL de ácido sulfúrico. En la interfaz entre los de los líquidos se forma, inmediatamente, un anillo pardo debido a la presencia de anetol.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2,0%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 7,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 6,0%.

## DETERMINACIÓN

### Aceites Volátiles

Proceder conforme descrito en *Determinación de aceites volátiles (5.4.2.7)*. Usar balón de 250 mL conteniendo 100 mL de agua como líquido de destilación. Reducir el fruto a polvo grueso. Proceder inmediatamente a la determinación del aceite volátil, a partir de 20 g de la droga pulverizada. Destilar por 2 horas.

### Anetol

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo equipado con columna capilar de 30 m de largo y 250 µm de diámetro interno, llena con polidifenildimetilsiloxano, con espesor de la película de 0,25 µm. Utilizar detector de ionización de llama. Como gas de arrastre utilizar helio a la presión de 80 kpa y velocidad lineal de 1,0 mL/minuto. Como gases auxiliares a la llama del detector, utilizar nitrógeno, aire sintético y hidrógeno en la razón de 1:1:10, respectivamente. Programar la temperatura de la columna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total: 80 minutos), la temperatura del inyector a 220 °C y la temperatura del detector a 250 °C.

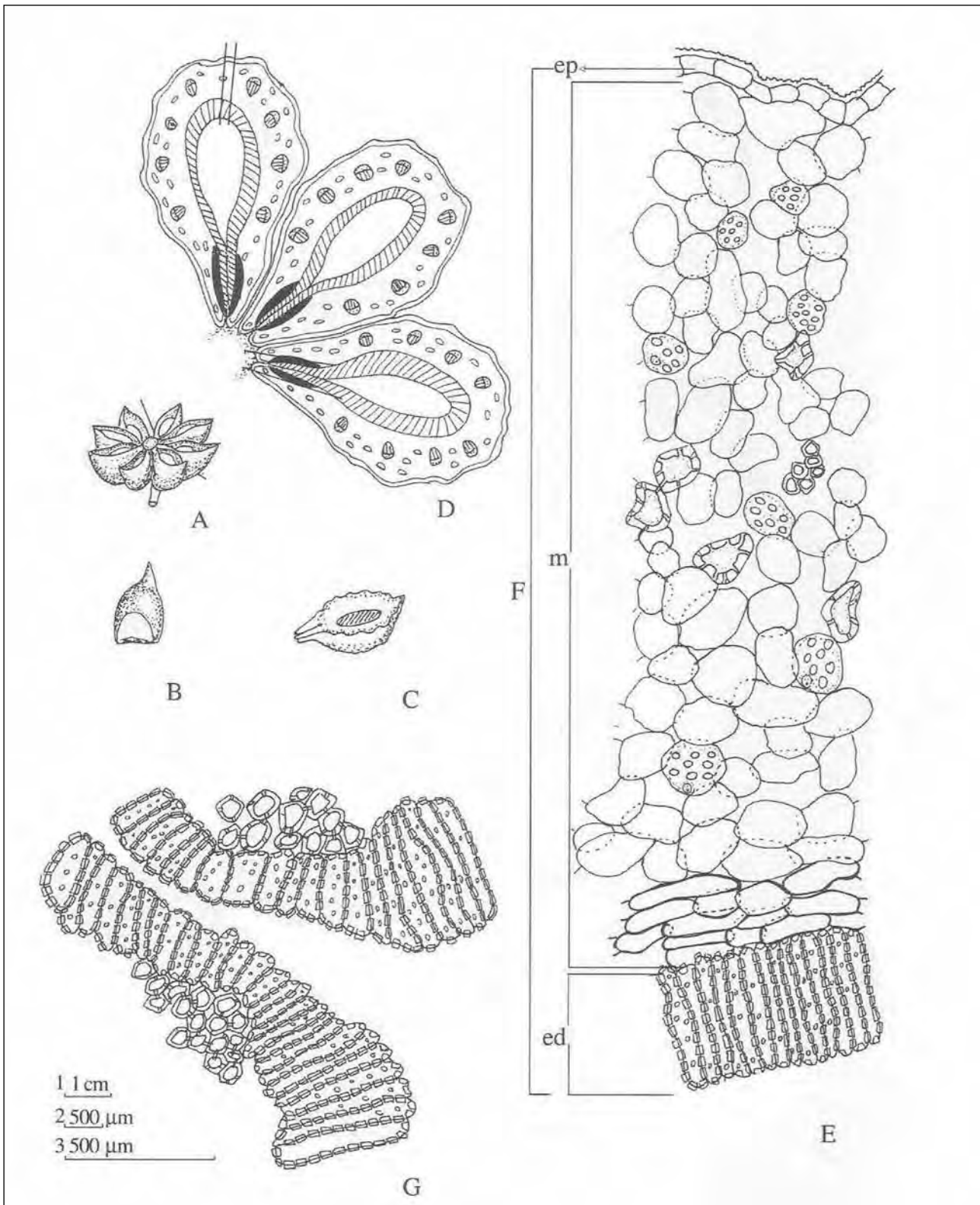
*Solución muestra:* mezcla de aceite volátil y éter etílico (2:100).

*Procedimiento:* inyectar 1 µL de esta solución en el cromatógrafo a gas, utilizando división de flujo de 1:50. O anetol presenta tiempo de retención lineal (índice de Kovats) de 1277. A concentración relativa es obtenida por integración manual o electrónica. El tenor de anetol no es inferior a 80,0%.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente, bien cerrado, al abrigo de la luz y del calor.

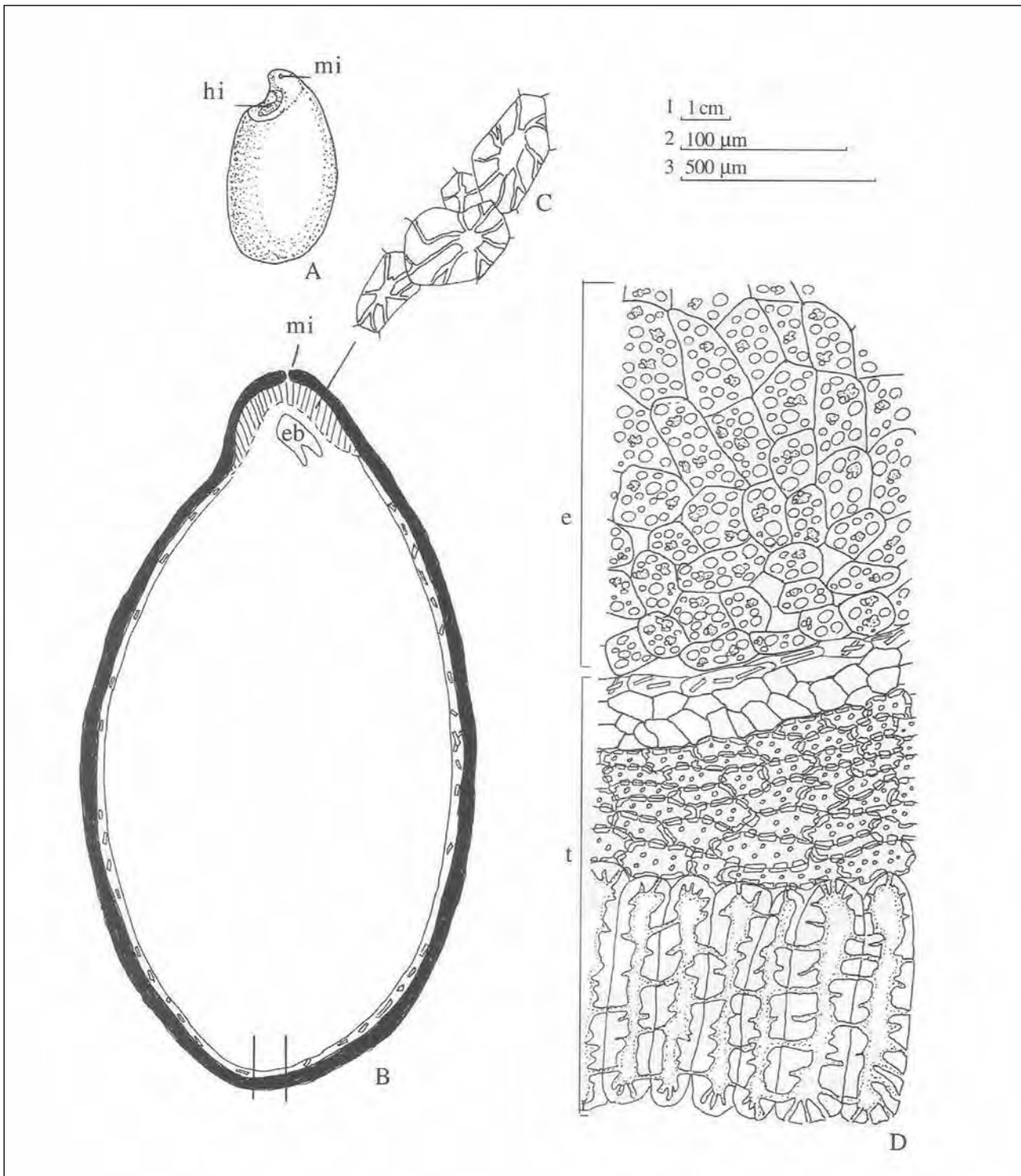




**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos del fruto en *Illicium verum* Hook. f.

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden: en **A, B, C** (1) a 1 cm; en **D** (2) a 500  $\mu\text{m}$ ; en **E, F** (3) a 500  $\mu\text{m}$ .

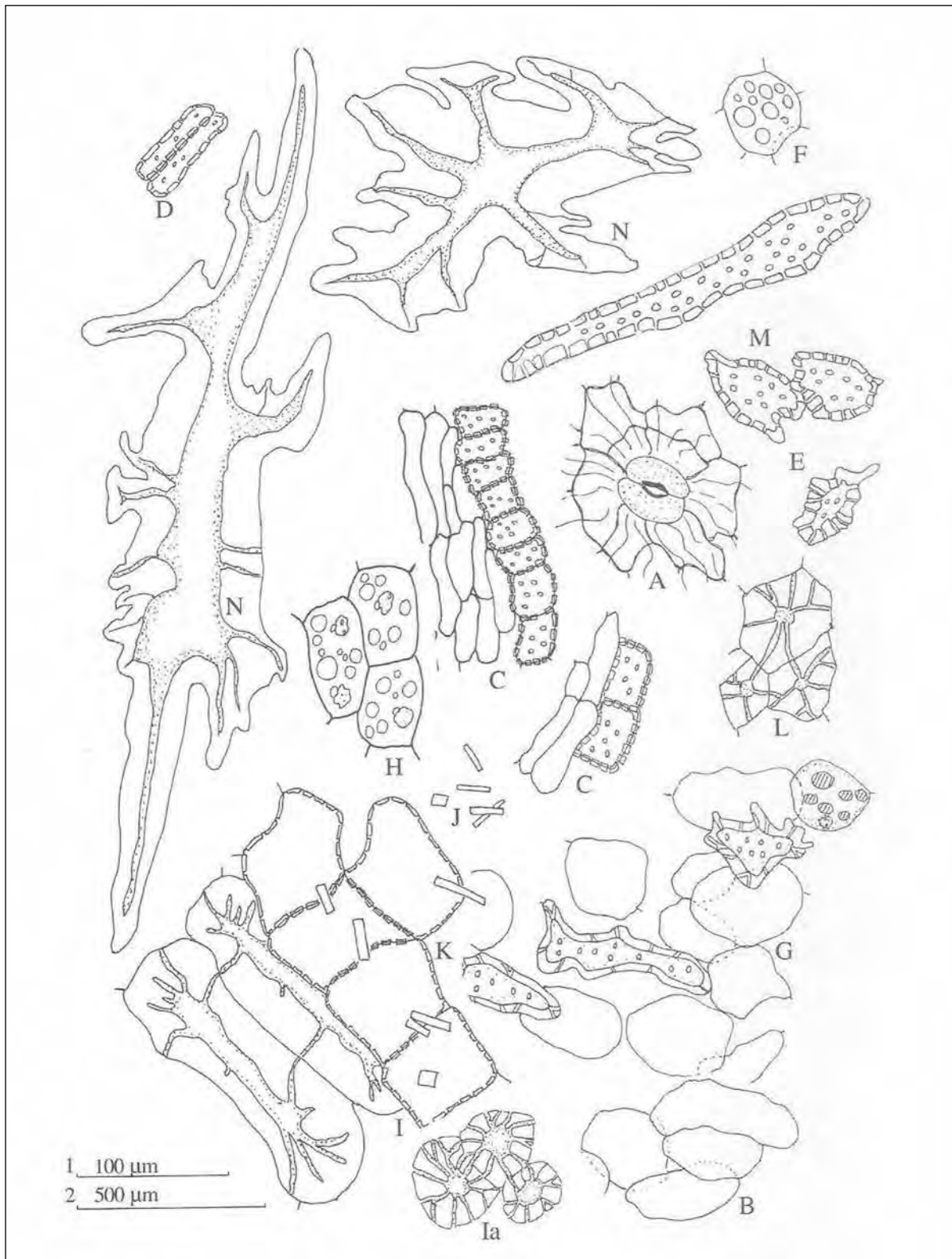
**A.** aspecto del fruto. **B.** detalle de un folículo en vista dorsal. **C.** detalle de un folículo en vista ventral. **D.** detalle de tres folículos vistos en **A.** **E.** sección transversal del pericarpio en la porción indicada en **D.** **F.** fruto; ep. epicarpio. **G.** detalle del endocarpio en la región comisural.



**Figura 2 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Illicium verum* Hook. f.**

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden: en **A** (1) a 1 cm; en **B** (2) a 100  $\mu\text{m}$ ; en **C, D** (3) a 500  $\mu\text{m}$ .

A. semilla en vista lateral. B. semilla en sección longitudinal. C. braquisclereidas de la zona micropilar. D. sección transversal de la semilla en la porción indicada en B. Otros detalles: endospermo (y); embrión (eb); hilo (hi); micrópilo (mi); tegumento (t).



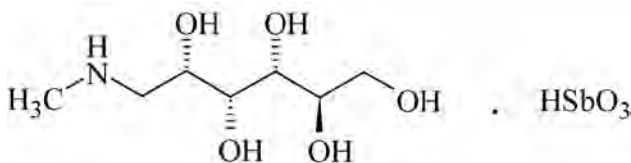
**Figura 3 – Aspectos microscópicos en polvo *Illicium verum* Hook. f.**

Complemento de la explicación de la **Figura 3**. Las escalas corresponden en: en **A-K** (1) a 100 µm; en **L-N** (2) a 500 µm.

**A** – epicarpio con estoma anomocítico y cutícula estriada. **B** – células del parénquima del mesocarpio. **C** – células de la zona comisural con paredes espesadas. **D** – célula del endocarpio fuera de la zona comisural. **E** – esclereida. **F** – idioblasto con gotas de aceite. **G** – porción del mesocarpio con idioblastos oleíferos y esclereidas. **H** – células del endospermo con glóbulos lipídicos y granos de aleurona. **I** – osteoesclereidas en sección transversal; **Ia**, las mismas en sección tangencial. **J** – cristales prismáticos de oxalato de calcio. **K** – células de la capa cristalífera. **L** – braquiesclereidas de la región comisural. **M** – macrosclereida alargada del mesocarpio, con paredes espesas y puntudas. **N** – esclereidas voluminosas y ramificadas del pedicelo.



## ANTIMONIATO DE MEGLUMINA



$C_7H_{17}NO_3 \cdot HSbO_3$ ; 365,98

antimoniato de meglumina; 05587

Trioxoantimonato(1-) de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glicitol

[133-51-7]

Antimoniato de meglumina es constituido del sal de antimonio pentavalente de *N*-metilglucamina. Contiene, por lo menos, 26% y, como máximo, 28% de antimonio pentavalente ( $Sb^{5+}$ ) en relación al antimoniato de meglumina.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, levemente amarillo.

**Solubilidad.** Soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol, éter etílico y cloroformo.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 6 g de la muestra en 20 mL de agua. Acidificar 2 mL de esa solución con ácido clorhídrico SR y añadir tioacetamida SR preparada en el momento de uso. Se forma precipitado anaranjado.

**B.** Disolver 6 g de la muestra en 20 mL de agua. Diluir 1 mL de esa solución con 9 mL de agua. Acidificar con 5 mL de ácido sulfúrico a 0,3% (v/v) y añadir 4 mL de yoduro de potasio mercurio alcalino SR. Después algunos segundos se desarrolla coloración amarilla.

### ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,5 a 7,5. Determinar en solución a 30% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Antimonio trivalente.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría de absorción atómica con generación de hidruros (5.2.13.1.2)*, sistema en bombeo, atomización en celda de cuarzo, largo de onda de 217,6 nm y resolución del monocromador de  $0,20 \pm 0,10$  nm.

**Solución muestra:** preparar solución de la muestra a 0,3% (p/v) en agua y diluir esa solución por un factor a 500 veces utilizando el mismo solvente.

**Solución estándar:** preparar solución de antimonio trivalente a 0,1% (p/v), por dilución de tartarato de potasio y antimonio ( $C_4H_4KO_7Sb \cdot \frac{1}{2}H_2O$ ) en agua.

**Solución reductora:** preparar, inmediatamente, la solución de tetrahidrobórato de sodio a 1% (p/v) en hidróxido de sodio a 0,1% (p/v).

**Solución de ácido cítrico:** preparar solución de ácido cítrico a 4% (p/v) en agua.

**Procedimiento:** adaptar el frasco de reacción en el sistema generador de hidruros, esperar 30 segundos para purga del sistema y proceder a la determinación conforme demás recomendaciones del fabricante, específicas para el equipo utilizado. El intervalo máximo para la mezcla de la *Solución muestra* diluida o de la *Solución estándar* con la *Solución de ácido cítrico*, deberá ser de 5 segundos antes de la introducción no equipo. Construir la curva analítica con alícuotas de 0,1 mL de *Solución estándar* de antimonio en las siguientes concentraciones: 0,1 mg/L; 0,2 mg/L; 0,3 mg/L; 0,4 mg/L y 0,5 mg/L, preparadas, diariamente, por dilución secuencial con agua. Colocar entre 0,20 mL y 0,80 mL de la *Solución muestra* diluida o de la *Solución estándar* de antimonio en el frasco de reacción y añadir 10 mL de *Solución de ácido cítrico*. Como máximo 0,04 mg de antimonio trivalente por mililitro de la solución de antimoniato de meglumina a 0,3% (p/v), corresponden a 1,33% de antimonio trivalente de la sustancia analizada.

**Metales pesados.** Las determinaciones deberán ser hechas por *Espectrometría de absorción atómica (5.2.13.1)* con horno de grafito o generación de hidruros, por espectrometría de emisión óptica con plasma inductivamente acoplado o por espectrometría de masa con plasma inductivamente acoplado. Como máximo 9 mg/L en la solución de antimoniato de meglumina a 30% (p/v), correspondiente a 0,003% (30 ppm) de metales pesados en la sustancia analizada, para la sumatoria de la concentración de los siguientes elementos: aluminio, arsénico, bismuto, cadmio, plomo, cobre, cromo, manganeso, mercurio, níquel y zinc.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrometría de absorción atómica (5.2.13.1)*, utilizar el *Método I*. Emplear las siguientes condiciones: llama aire más acetileno, largo de onda 217,6 nm, resolución del monocromador de  $0,20 \pm 0,10$  nm.

**Solución muestra:** preparar solución de antimoniato de meglumina a 30% (p/v) en agua y diluir, en seguida, por un factor de 2500 veces con ácido clorhídrico 6 M.

**Solución estándar:** preparar solución de antimonio trivalente a 0,1% (p/v), en agua, utilizando tartarato de potasio y antimonio ( $C_4H_4KO_7Sb \cdot 0,5H_2O$ ).

**Procedimiento:** construir la curva analítica con la *Solución estándar* de antimonio en las siguientes concentraciones: 10 mg/L, 20 mg/L, 30 mg/L, 40 mg/L y 50 mg/L por dilución secuencial en ácido clorhídrico 6 M. A partir de la concentración de Sb determinada, calcular el tenor de Sb no antimoniato de meglumina.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiprotozoario.

---

**ANTIMONIATO DE MEGLUMINA**  
**SOLUCIÓN INYECTABLE**


---

Contiene, por lo menos, 92,0% y, como máximo, 108,0% de antimonio pentavalente ( $Sb^{5+}$ ) con relación a la cantidad declarada de  $Sb^{5+}$ . Cada 1,5 g de antimoniato de meglumina contiene 405 mg de  $Sb^{5+}$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Acidificar 2 mL de la solución inyectable con ácido clorhídrico SR y añadir tioacetamida SR preparada en el momento de uso. Se desarrolla un precipitado anaranjado.

**B.** Diluir 1 mL de la solución inyectable con 9 mL de agua. Acidificar esa solución con 5 mL de ácido sulfúrico a 0,3% (v/v) y añadir 4 mL de yoduro de potasio mercurio alcalino. Después algunos segundos se desarrolla coloración amarilla.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.1.19).** 5,5 a 7,5.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Antimonio trivalente.** Diluir la solución inyectable con agua por un factor de 50 000 veces y proceder conforme descrito en *Antimonio trivalente* en la monografía de *Antimoniato de meglumina*.

**Metales pesados.** Proceder conforme descrito en *Metales pesados* en la monografía de *Antimoniato de meglumina*. Como máximo 0,0009% (9 mg/L) de la solución inyectable.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,5 UE/mg de antimoniato de meglumina.

**Toxicidad (5.5.2.3).** Cumplela prueba. Inyectar, via intravenosa, el equivalente a 1 mg/ g de peso del animal..

## DETERMINACIÓN

Diluir la solución inyectable por un factor de 2500 veces con ácido clorhídrico 6 M y proceder conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Antimoniato de meglumina*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

**ARNICA**  
**Arnicae flos**


---

*Arnica montana* L. – ASTERACEAE; 09894

La droga es constituida por los capítulos florales secos, enteros o parcialmente fragmentados. Deve contener por lo menos 0,4 % p/p de sesquiterpenos lactónicos totales expresados en tiglato de helenalina, calculados con referencia a la droga seca.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Olor aromático y agradable; sabor acre y amargo.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Las flores están agrupadas en inflorescencias del tipo capítulo heteromorfo, de coloración amarilloanaranjada. El capítulo está constituido por un pedúnculo, un receptáculo, flores radiales liguladas y flores del disco tubulosas. El capítulo, cuando cerrado, mide cerca de 2 cm de diámetro y cuando las flores radiales están distendidas, mide de 5 cm a 6 cm de diámetro. El pedúnculo, cuando presente, mide de 2 cm a 3 cm de largo. El receptáculo, cuando privado de las flores, tiene un diámetro entre 6 mm y 10 mm y una profundidad de 15 mm y es levemente convexo, alveolado y recubierto de tricomas blancos, cortos y duros. El receptáculo presenta un envoltorio constituido por 18 a 24 brácteas ovalado lanceoladas, aterciopeladas en la parte abaxial, dispuestas en 1 o 2 series imbricadas. Cada bráctea involucral presenta ápice agudo y bordeentero, ciliado, midiendo de 8 mm a 10 mm, más raramente hasta 15 mm de largo. Las brácteas internas tienen color verde pardo y son más cortas; las brácteas externas son verdes; ambas presentan la parte abaxial recubierta de tricomas verde amarillentos, visibles con lente. Las flores liguladas radiales son zigomorfas y femeninas, en número de 14 a 20, y miden de 20 mm a 30 mm de largo. Cada flor ligulada presenta un cáliz reducido, denominado papus, el cual es formado por una serie de cerdas blancas amarillentas gruesas, rígidas, midiendo de 4 mm a 8 mm de largo. El limbo de la corola es oblongo, de color amarilloanaranjado y presenta de 7 a 10 nervaduras paralelas, culminando en 3 lóbulos pequeños y desiguales. Los estambres no están completamente desarrollados, siendo, por tanto, estaminodios, y presentan anteras libres. El ovario es infero, estrecho, de coloración parda, mide de 4 mm a 5 mm de largo y presenta 4 o 5 aristas longitudinales poco evidentes, además de un estilo bifurcado en 2 ramos estigmáticos curvos y reflejos. Las flores tubulosas del disco son actinomorfas y perfectas, en un número mucho mayor que las flores liguladas, y miden hasta 15 mm de largo. Cada flor tubulosa presenta un cá-



liz reducido, denominado papus, el cual está formado por una serie de cerdas blanco amarillentas rígidas, con hasta 8 mm de largo. La corola es corta, de coloración amarillo-naranjada, mide cerca de 8 mm de largo y tiene 5 lóbulos triangulares reflejados. Los estambres son 5, fértiles y están soldados por las anteras formando un tubo; las tecas son elipsoidales y el conectivo se prolonga en una escama triangular. El ovario es ínfero, estrecho, de coloración parda, mide de 4 mm a 8 mm de largo y presenta 4 o 5 aristas longitudinales visibles, además de un estilo bifurcado en 2 ramos estigmáticos curvos y reflejos. Los frutos, cuando presentes, son aquenios pardos, coronados o no por el papus.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Las brácteas involucrales, en vista frontal, presentan la parte abaxial de la epidermis con células de paredes anticlinales onduladas y estomas del tipo anomocítico; parte adaxial con células alargadas, de paredes anticlinales poligonales a poco onduladas, sin estomas. En la parte abaxial se encuentran diferentes tipos de tricomas: abundantes tricomas tectores unicelulares o bicelulares, puntiagudos, formados por células de paredes poco espesadas, generalmente rectos, siendo los tricomas bicelulares formados por una célula proximal corta y una distal más larga, ligadas entre sí por una pared inclinada; raros tricomas tectores pluricelulares, uniseriados, con 3 a 10 células, formados por 1 a 3 células proximales cortas y 2 a 4 células distales largas; tricomas tectores pluricelulares uniseriados, particularmente abundantes en los márgenes de las brácteas; tricomas tectores pluricelulares con células proximales de tamaño uniforme y célula distal más larga; tricomas glandulares numerosos, con pedicelo uni o biseriado, con cabeza glandular grande, globosa u ovoide, pluricelular, abundantes en la parte abaxial; tricomas glandulares con el mismo aspecto descrito, sin embargo más cortos, con pedicelo uniseriado, más frecuentes en la parte adaxial; raros tricomas glandulares de aspecto claviforme. En sección transversal, la bráctea presenta un parénquima fundamental flexible, con haces vasculares correspondientes a las nervaduras de cada bráctea. El receptáculo, en vista frontal, presenta epidermis semejante a la de las brácteas, con tricomas tectores de 2 a 5 células. En sección transversal, se observa un parénquima fundamental flexible, con haces vasculares y canales secretores. Las cerdas del cáliz, en la forma de papus, son compuestas cada una por 2 a 3 hileras de células alargadas, agudas en la porción distal, y por un mayor número de hileras de células en la porción proximal; estas células se asemejan a las células de los tricomas geminados, con sus extremidades distales agudas, expuestas y libres, orientadas en dirección al extremo distal de la cerda. La corola de la flor ligulada, en vista frontal, presenta epidermis de la parte adaxial con células de paredes anticlinales poligonales, papilosas, principalmente en la porción distal y mediana de la lígula, con papilas cortas y redondeadas, siendo visibles estrías epicuticulares y gotas lipídicas; la epidermis de la parte abaxial presenta células de paredes anticlinales alargadas, casi rectas, pero visiblemente onduladas en la porción distal. Los estomas son anomocíticos. En la parte abaxial, especialmente en la región del tubo, ocurren tricomas de diferentes tipos: tricomas tectores uniseriados y

pluricelulares, formados por 4 o 5 células, de tamaño más o menos igual y de paredes poco espesadas, con la célula distal puntiaguda; tricomas tectores uniseriados y pluricelulares, formados por 1 a 3 células proximales de paredes espesadas y 2 a 4 células distales de paredes delgadas; tricomas glandulares de pedicelo uniseriado y pluricelular, con cabeza globosa unicelular a pluricelular; tricomas glandulares de pedicelo biseriado y pluricelular, con cabeza globosa biseriada, bicelular a pluricelular. En sección transversal, el mesófilo está formado por un parénquima flexible, atravesado longitudinalmente al eje de la lígula por haces vasculares en igual número a los de las nervaduras paralelas. La corola de la flor tubulosa, en vista frontal, presenta epidermis con células de paredes anticlinales levemente onduladas en las de las partes de la porción distal de las pétalos, y más poligonales en la porción mediana, las células de la región del tubo tienen paredes anticlinales poligonales; en la porción distal y triangular de cada pétala hay papilas digitiformes. Gotas lipídicas pueden estar presentes. Las flores de corola tubulosa presentan los mismos tipos de tricomas que aquellos encontrados en las flores de corola ligulada. Las anteras, en sección transversal, muestran un endotecio espesado en las paredes laterales. La escama triangular de la extremidad distal del conectivo presenta, en vista frontal, células de paredes anticlinales rectas y espesadas. Los granos de polen son triporados, redondeados, con exina equinada, y miden cerca de 30  $\mu\text{m}$ . El ovario, en vista frontal, presenta epidermis con células alargadas, recubierta de tricomas glandulares de pedicelo corto y cabeza claviforme a globosa, pluricelular, con hasta 8 células dispuestas en 2 hileras, y de tricomas tectores pluricelulares, biseriados, con células geminadas, cuyas paredes adyacentes son puntudas, poco espesadas, y con porción celular distal aguda y la veces bífida. La pared del ovario puede mostrar placas reticuladas de color castaño o negro, debido a la presencia de fitomelanina. Los ramos estigmáticos del estilo presentan en su porción distal tricomas unicelulares cónicos, puntiagudos. Bajo el tapete formado por estos tricomas se observan papilas redondeadas. El fruto, cuando presente, tiene las mismas características epidérmicas del ovario, principalmente los de los tipos de tricomas y las placas de fitomelanina evidentes.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Examinar al microscopio utilizando solución de hidrato de cloral. Son características: porciones de epidermis de las brácteas involucrales con estomas y tricomas como los descritos, más abundantes en la parte abaxial; tricomas o sus fragmentos, conforme descritos; fragmentos de corolas liguladas, con tricomas conforme descritos; fragmentos de la porción distal de la corola ligulada cubiertos de papilas redondeadas; fragmentos de corolas tubulosas con tricomas conforme descritos; fragmentos de la porción distal de la corola tubulosa cubiertos de papilas digitiformes; fragmentos de ovario con los de los tipos de tricomas característicos, como descritos anteriormente; porciones del papus o fragmentos de cerdas del papus conforme descritos; granos de polen triporados, redondeados, con exina equinada.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de ácido fórmico anhidro, agua, metiletilcetona y acetato de etilo (10:10:30:50) como fase móvil. Aplicar, separadamente a la placa, en forma de bandas de 20 mm, a 1 cm de distancia, 15 µL de cada una de las soluciones, descritas a continuación.

*Solución (1)*: a 2 g de la muestra pulverizada, añadir 10 mL de metanol y calentar en baño maría (60 °C), bajo agitación, durante 5 minutos. Enfriar la solución y, en seguida, filtrar.

*Solución (2)*: disolver 2 mg de ácido caféico, 2 mg de ácido clorogénico y 5 mg de rutina en metanol y ajustar el volumen para 30 mL con metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con solución de difenilborato de aminoetanol SR y, después, con solución de macrogol 400 a 5% (p/v) en metanol. Calentar la placa durante 5 minutos a 100-105 °C. Dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta 365 nm. El cromatograma obtenido para la *Solución (2)* presenta, en la parte inferior, una zona de fluorescencia amarillo anaranjada (rutina); en la parte mediana del cromatograma se observa una zona de fluorescencia debido al ácido clorogénico y, en la parte superior, una zona de fluorescencia azulada (ácido caféico). El cromatograma obtenido con la *Solución (1)* muestra, en la parte inferior, poco superior de la zona correspondiente a la rutina, una banda de fluorescencia azul verdosa, una banda de fluorescencia azulada (ácido clorogénico) puede ser visualizada un poco más superior; en la secuencia, de abajo para cima, pueden ser observadas una zona de fluorescencia castaño amarillenta a amarillo anaranjada; tres zonas de fluorescencia castaño amarillenta a amarillo anaranjada y, poco abajo de la zona correspondiente al ácido caféico, una banda de fluorescencia azul verdosa.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2)**. No superior a 5,0% de caules con un diámetro superior a 5 mm.

**Cenizas totales (5.4.2.4)**. No superior a 10,0%.

**Pérdida por desecación (5.2.9)**. No superior a 10,0% en 1 g de la muestra pulverizada, determinada en estufa a 100-105 °C, durante 2 horas.

## DETERMINACIÓN

**Sesquiterpenos lactónicos totales**

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4) utilizando santonina como estándar interno. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 225 nm; columna de 0,12 m de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice octadecilsililada (4µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,2 mL/min.

*Eluyente A*: metanol.

*Eluyente B*: agua.

*Gradiente de la Fase móvil*: adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)	Elución
0-3	62	38	Isocrático
3-20	62→55	38→45	Gradiente lineal
20-30	55	45	Isocrático
30-55	55→45	45→55	Gradiente lineal
55-57	45→0	55→100	Gradiente lineal
57-70	0	100	Isocrático
70-90	62	38	Isocrático

*Solución de estándar interno*: disolver inmediatamente antes del uso 0,01 g de santonina exactamente pesado en 10 mL de metanol.

*Solución muestra*: en balón de fondo redondo de 250 mL, introducir 1 g de la muestra pulverizada. Añadir 50 mL de una mezcla de volúmenes iguales de metanol y agua exenta de dióxido de carbono y calentar, bajo reflujo, en baño maría a 50 °C – 60 °C, durante 30 minutos agitando frecuentemente. Dejar enfriar y en seguida, filtrar utilizando filtro de papel. Transferir el filtro cortado en pedazos grandes y el residuo para el balón de fondo redondo, añadir 50 mL de una mezcla de volúmenes iguales de metanol y agua exenta de dióxido de carbono y calentar, bajo reflujo, en baño maría a 50 °C – 60 °C, durante 30 minutos, agitando frecuentemente. Repetir la operación de los veces. Reunir los filtrados, añadir 3 mL de la *Solución de estándar interno* y evaporar, a presión reducida, hasta la obtención de un volumen de 18 mL. Lavar el balón de fondo redondo con agua exenta de dióxido de carbono y completar 20 mL con las aguas de lavado. Transferir la solución para una columna cromatográfica con cerca de 0,15 m de largo y cerca de 30 mm de diámetro interno, conteniendo 15 g de sílice kieselguhr para cromatografía. Dejar en reposo durante 15 minutos y, después, diluir con 200 mL de una mezcla de volúmenes iguales de acetato de etilo y cloruro de metileno. Evaporar o eluato a la sequedad, en un balón de fondo redondo de 250 mL. Disolver el residuo en 10 mL de metanol, añadir 10 mL de agua exenta de dióxido de carbono y, en seguida, 7 g de óxido de aluminio neutro. Agitar durante 2 minutos, centrifugar (10 min, 6.000 r/min) y filtrar utilizando filtro de papel. Evaporar a la sequedad 10 mL del filtrado. Disolver el residuo en 3 mL de una mezcla de iguales volúmenes de metanol y agua exenta de dióxido de carbono y filtrar.

*Procedimiento*: inyectar separadamente, 20 µL de la *Solución de estándar interno* y de la *Solución muestra*. Calcular el porcentaje de sesquiterpenos lactónicos totales, expresados en tiglato de helenalina, según la expresión:

$$\frac{FLS \times C \times V \times 1,187}{FS \times m \times 10}$$

en que

FLS = área total de los picos correspondientes a los sesquiterpenos lactónicos que aparecen después del pico de la santonina en el cromatograma

FS = área bajo el pico correspondiente a la santonina en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra*

m = masa de la tomada de ensayo, en gramos

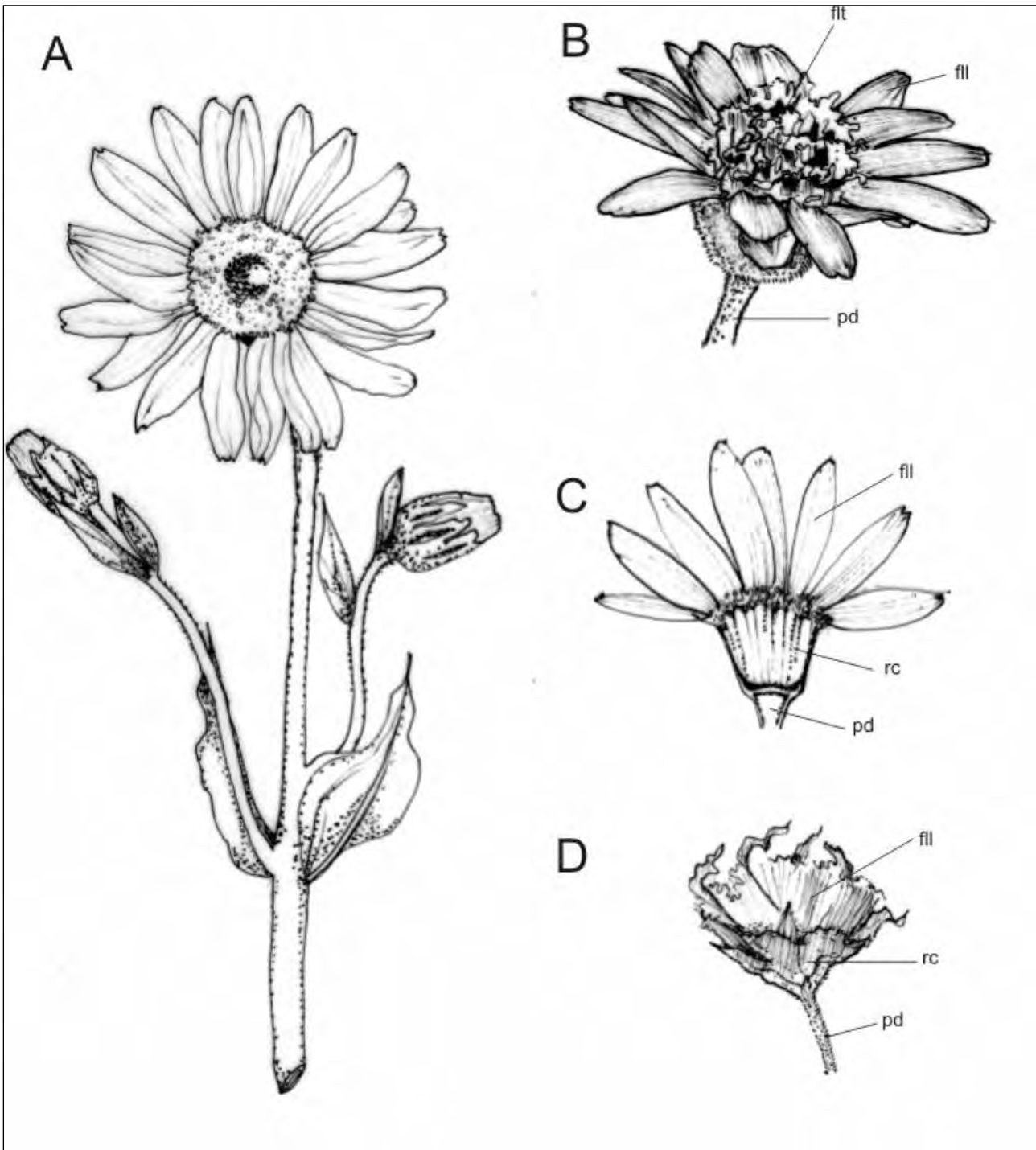
C = concentración de la santonina en la *Solución de estándar interno* utilizada en la *Solución muestra* (mg/mL)

V = volumen (en mL) de la *Solución de estándar interno* utilizado en la *Solución muestra*

1,187 = factor de corrección entre el tiglato de helenalina y la santonina

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

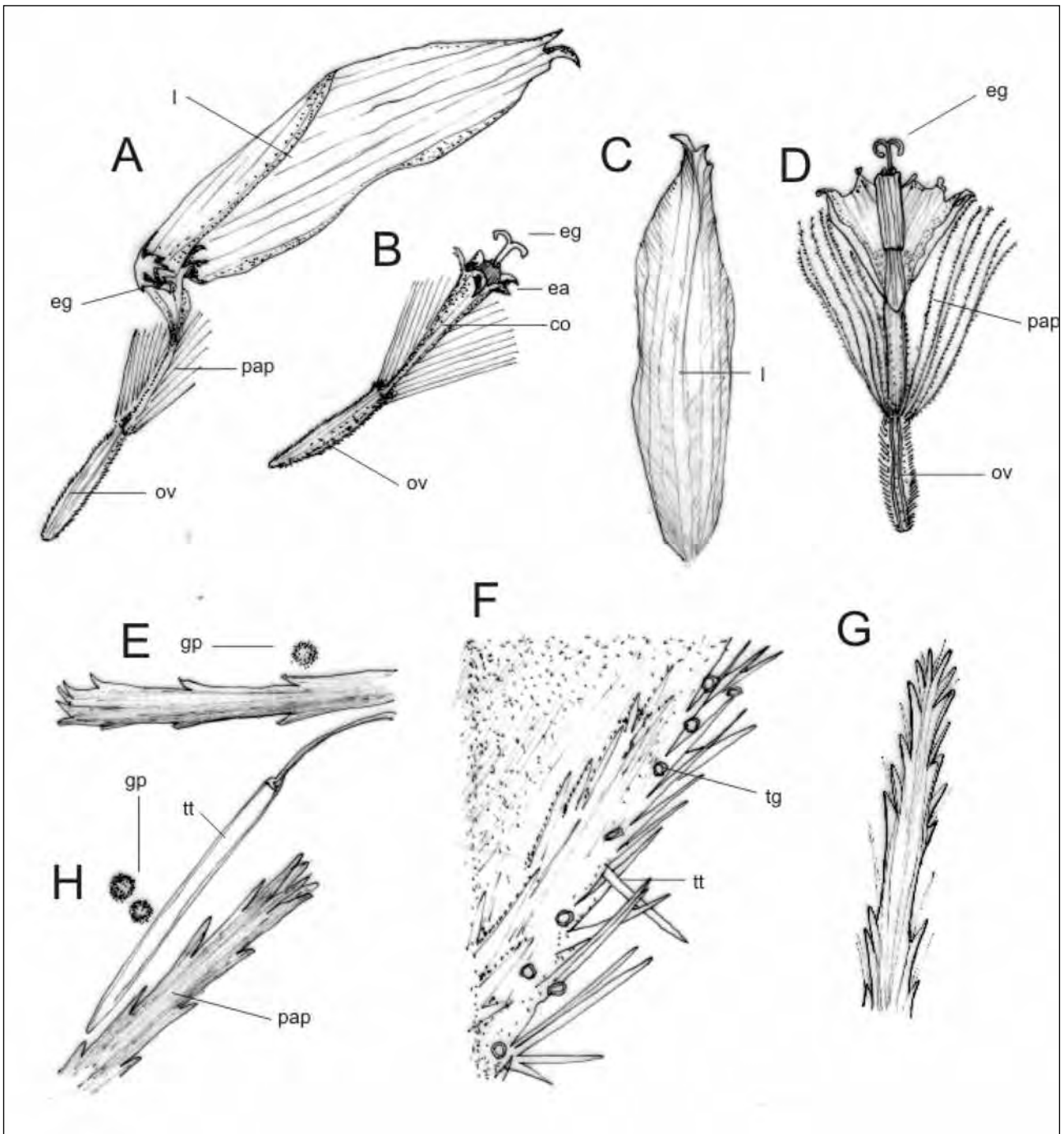
En recipientes opacos, bien cerrados, al abrigo de la luz y calor.



**Figura 1 – Aspectos macroscópicos en *Arnica montana* L.**

Complemento de la explicación de la **Figura 1**.

A – aspecto de un ramo con inflorescencias. B – capítulo floral: flor tubular (flt); flor ligulada (fl); pedúnculo (pd). C – capítulo floral desprovisto de flores tubulosas: flor ligulada (fl); receptáculo (rc); pedúnculo (pd). D – aspecto de la droga seca: flor tubular (flt); flor ligulada (fl); receptáculo (rc); pedúnculo (pd).

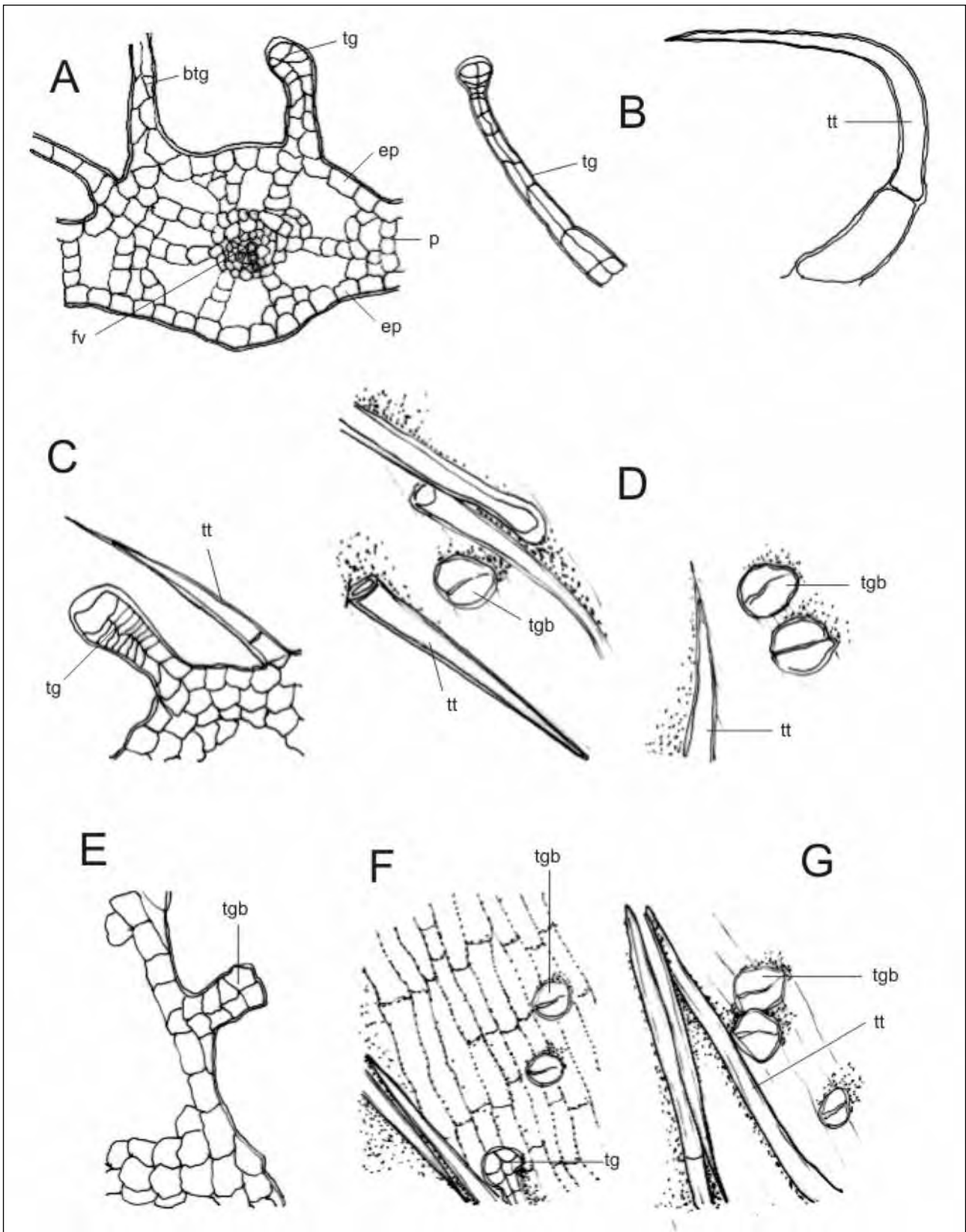


**Figura 2** – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Arnica montana* L.

Complemento de la explicación de la **Figura 2**.

A – flor ligulada: ovario (ov); papus (pap); estigma bifido (eg); lígula (l). B – flor tubulosa; ovario (ov); papus (pap); estambre con antera soldada (ea); estigma bifido (eg); corola (co). C – flor ligulada: lígula (l). D – flor tubulosa: ovario (ov); papus (pap); estigma bifido (eg). E – detalle de una cerda del papus: grano de polen (gp). F – superficie externa del ovario: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt). G – fragmento del papus. H – detalle de una cerda del papus: grano de polen (gp); papus (pap); tricoma tector (tt).





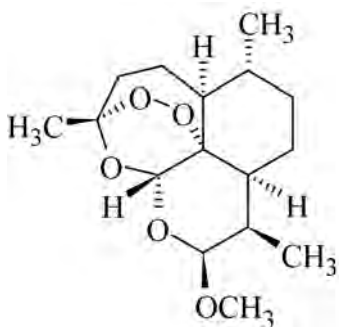
**Figura 3** – Aspectos microscópicos en *Arnica montana* L.

Complemento de la explicación de la **Figura 3**.

A – corte transversal de la bráctea: epidermis (ep); parénquima (p); haz vascular (fv); tricoma glandular (tg); base del tricoma glandular (btg). B y C – detalles de los tricomas glandular y tector: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt). D – superficie externa del ovario vista de arriba: tricoma glandular con cabeza bicelular (tgb), con cuerpo biseriado. E – aspectos de los tricomas glandulares. F y G – fragmento de la epidermis inferior: tricoma glandular (tg); tricoma glandular con cabeza bicelular (tgb).

## ARTEMÉTER

### Artemetherum



$C_{16}H_{26}O_5$ ; 298,37  
 arteméter; 00885  
 (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-Decaidro-10-  
 metoxi-3,6,9-trimetil-3,12-epoxi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-  
 benzodioxepina  
 [71963-77-4]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{16}H_{26}O_5$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, cristalino y blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, muy soluble en cloruro de metileno y acetona y fácilmente soluble en etanol absoluto y acetato de etilo.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 86 °C a 90 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +166° a +173°. Determinar en solución a 1% en etanol absoluto.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de arteméter SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (4)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (5)*.

**C.** A 30 mg de la muestra, añadir 1 mL de etanol absoluto y 0,1 g de yoduro de potasio. Calentar en baño maría. Se desarrolla coloración amarilla.

**D.** Disolver 10 mg de la muestra en 2 mL de etanol absoluto, en cápsula de porcelana. Añadir tres gotas de vanilina SR. Se desarrolla coloración rosa.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas 1.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (70:30), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 10 mg/mL de la muestra en acetona.

*Solución (2):* solución a 0,05 mg/mL de la muestra en acetona.

*Solución (3):* solución a 0,025 mg/mL de la muestra en acetona.

*Solución (4):* solución a 0,10 mg/mL de la muestra en acetona.

*Solución (5):* solución a 0,10 mg/mL de arteméter SQR en acetona.

**Procedimiento:** realizar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar la placa con vanilina SR y examinar inmediatamente. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%) y no más que una mancha es más intenso que aquella obtenida con la *solución (3)* (0,25%).

**Sustancias relacionadas 2.** Proceder conforme descrito en *Determinación*. Preparar la *Solución (1)* y la *Solución (2)* como descrito a continuación.

*Solución (1):* solución a 10 mg/mL de la muestra en fase móvil.

*Solución (2):* solución a 0,05 mg/mL de la muestra en fase móvil.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de cada la solución. Registrar los cromatogramas y medir el área bajo los picos. La suma de las áreas de todos los picos secundarios obtenidos con la *Solución (1)*, excepto la del pico principal, no es mayor que el doble del área bajo el pico principal, obtenido con la *Solución (2)* (1,0%) y el área de ningún pico es mayor que aquella del pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,5%). No más que un pico obtenido con la *Solución (1)* presenta área superior a la mitad del área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,25%). Desconsiderar los picos con área inferior a 0,1 veces el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)*.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar bajo pentóxido de fósforo en estufa a 60°C, bajo presión reducida, por 4 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 216 nm; columna cromatográfica de 250 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a 30 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/min.

*Fase móvil*: mezcla de acetonitrilo y agua (62:38).

*Solución muestra*: disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en fase móvil, para obtener solución a 4 mg/mL.

*Solución estándar*: disolver cantidad, exactamente pesada, de arteméter SQR en fase móvil, para obtener solución a 4 mg/mL.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> en la muestra, a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antimalárico.

### ARTEMÉTER SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 50 mg de arteméter para matraz, añadir 25 mL de acetona, agitar y filtrar. Evaporar el filtrado a 40 °C y secar el residuo en desecador por 24 horas. Proceder conforme descrito en la prueba A. de *Identificación* de la monografía de Arteméter.

**B.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (4)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (5)*.

**C.** Añadir 6 mL de etanol absoluto a un volumen de la solución inyectable equivalente a 30 mg de arteméter. Transferir cinco gotas para cápsula de porcelana y añadir una gota de vainilina SR. Se desarrolla coloración rosa.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas 1.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas 1*, por *Cromatografía en capa del-*

*gada (5.2.17.1)*, en la monografía de *Arteméter*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

*Solución (1)*: diluir volumen de la solución inyectable en acetona, para obtener solución a 10 mg/mL.

*Solución (2)*: diluir la *Solución (1)* en acetona, para obtener solución a 0,05 mg/mL.

*Solución (3)*: diluir la *Solución (2)* en acetona, para obtener solución a 0,025 mg/mL.

*Solución (4)*: diluir la *Solución (1)* en acetona, para obtener solución a 0,10 mg/mL.

*Solución (5)*: solución a 0,10 mg/mL de arteméter SQR en acetona.

**Sustancias relacionadas 2.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas 2*, por *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*, en la monografía de *Arteméter*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

*Solución (1)*: diluir volumen de la solución inyectable en fase móvil, para obtener solución a 10 mg/mL.

*Solución (2)*: diluir la *Solución (1)* en fase móvil, para obtener solución a 0,05 mg/mL.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Determinación* de la monografía de *Arteméter*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Diluyente*: mezcla de isopropanol y acetonitrilo (75:25).

*Solución muestra*: diluir volumen de la solución inyectable no *diluyente*, para obtener solución a 4 mg/mL.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> en la solución inyectable, a partir de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar* y *muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

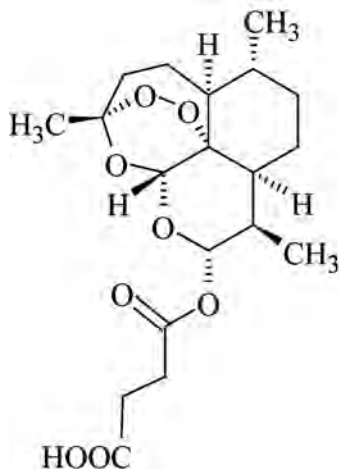
En recipientes de vidrio tipo I, protegidos de la luz, en temperatura inferior a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## ARTESUNATO

## Artesunatum



$C_{19}H_{28}O_8$ ; 384,42

artesanato; 09673

Éster 1-[(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-decaidro-3,6,9-trimetil-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina-10-ílico] del ácido butanodióico [88495-63-0]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{19}H_{28}O_8$ , con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, muy soluble en cloruro de metileno, fácilmente soluble en etanol y acetona.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 132 °C a 135 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +2,5° a +3,5°. Determinar en solución a 1% (p/v) en cloruro del metileno.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de artesunato SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de tolueno y acetato de etilo (95:5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución a 0,10 mg/mL de la muestra en tolueno.

**Solución (2):** solución a 0,10 mg/mL de artesunato SQR en tolueno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar la placa con anisaldehído SR y calentar a 120 °C por 5 minutos. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**C.** Disolver 0,1 g de la muestra en 40 mL de etanol absoluto, agitar y filtrar. A 20 mL del filtrado, añadir 0,5 mL de clorhidrato de hidroxilamina SR y 0,25 mL de hidróxido de sodio SR. Calentar en baño maría hasta a ebullición, enfriar y añadir de los gotas de ácido clorhídrico SR y de los gotas de cloruro férrico a 5% (p/v). Se desarrolla coloración violeta.

**D.** Disolver 0,1 g de la muestra en 40 mL de etanol absoluto, agitar y filtrar. Evaporar 20 mL del filtrado en baño maría hasta volumen de 5 mL. Transferir cinco gotas para cápsula de porcelana y añadir una gota de vanilina SR. Después 30 minutos, se desarrolla coloración roja.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,5 a 4,5. Determinar en suspensión a 1% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Sustancias relacionadas 1.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de éter de petróleo, acetato de etilo y ácido acético glacial (48:36:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución a 5 mg/mL de la muestra en cloruro de metileno.

**Solución (2):** solución a 0,05 mg/mL de la muestra en cloruro de metileno.

**Solución (3):** solución a 0,025 mg/mL de la muestra en cloruro de metileno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar la placa con vanilina SR y examinar inmediatamente. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (1,0%) y no más que una mancha es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (3)* (0,5%).

**Sustancias relacionadas 2.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

**Solución (1):** solución a 4 mg/mL de la muestra en acetónitrilo.



**Solución (2):** solución a 0,04 mg/mL de la muestra en acetonitrilo.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de cada solución. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. La suma de las áreas de todos los picos secundarios obtenidos con la *Solución (1)*, excepto la del pico principal, no es mayor que el doble del área bajo el pico principal, obtenido con la *Solución (2)* (2,0%) y el área de ningún pico es mayor que aquella del pico principal obtenido con la *Solución (2)* (1,0%). No más que un pico obtenido con la *Solución (1)* presenta área superior a la mitad del área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,5%). Desconsiderar los picos con área inferior a 0,1 veces el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)*.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 2 g de la muestra. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas.** Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Disolver, exactamente, cerca de 0,25 g de la muestra en 25 mL de etanol. Titular con hidróxido de sodio 0,05 M SV, utilizando de las gotas de fenoltaleína SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sodio 0,05 M SV equivale a 19,221 mg de  $C_{19}H_{28}O_8$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 216 nm; columna de 125 mm de largo y 3 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a 30 °C; flujo de la fase móvil de 0,6 mL/min.

**Tampón pH 3,0:** disolver 1,36 g de fosfato de potasio monobásico en 900 mL de agua. Ajustar el pH para 3,0 con ácido fosfórico, completar el volumen para 1000 mL con agua y homogeneizar.

**Fase móvil:** mezcla de *Tampón pH 3,0* y acetonitrilo (50:50).

**Solución muestra:** disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en acetonitrilo, para obtener solución a 2 mg/mL.

**Solución estándar:** disolver cantidad exactamente pesada de artesunato SQR en acetonitrilo, para obtener solución a 2 mg/mL.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{19}H_{28}O_8$  en la muestra, a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antimalárico.

---

## ARTESUNATO COMPRIMIDOS

---

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de artesunato ( $C_{19}H_{28}O_8$ ).

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de artesunato para matraz, añadir 25 mL de acetona, agitar y filtrar. Evaporar el filtrado en baño maría y dejar el residuo en desecador, bajo gel de sílice, por 24 horas. El residuo obtenido responde al prueba A. de *Identificación* de la monografía de Artesunato.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Proceder conforme descrito en la prueba **B.** de *Identificación* de la monografía de Artesunato. Preparar la *Solución (1)* como descrito a continuación.

**Solución (1):** pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 5 mg de artesunato para matraz, añadir 50 mL de etanol absoluto, agitar y filtrar. Evaporar 2 mL del filtrado en baño maría y disolver el residuo en 2 mL de acetona.

**D.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de artesunato. Proseguir conforme descrito en la prueba **D.** de *Identificación* de la monografía de Artesunato.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba. Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*.



## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas 1.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas 1*, de la monografía de *Artesunato*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de artesunato con 20 mL de cloruro de metileno y filtrar, para obtener solución a 5 mg/mL.

*Solución (2):* diluir la *Solución (1)* en cloruro de metileno, para obtener solución a 0,05 mg/mL.

*Solución (3):* diluir la *Solución (2)* en cloruro de metileno, para obtener solución a 0,025 mg/mL.

**Sustancias relacionadas 2.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas 2*, de la monografía de *Artesunato*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,4 g de artesunato para matraz y añadir 20 mL de etanol. Agitar vigorosamente y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución (2):* transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir, exactamente, cantidad del polvo equivalente a 0,5 g de artesunato para balón volumétrico de 50 mL y añadir 40 mL de etanol. Agitar mecánicamente por 10 minutos, completar el volumen con el mismo solvente y filtrar. Titular 25 mL del filtrado con hidróxido de sodio 0,05 M SV, utilizando de los gotas de fenolftaleína SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sodio 0,05 M SV equivale a 19,221 mg de  $C_{19}H_{28}O_8$ .

**B.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Artesunato*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir, exactamente, cantidad del polvo equivalente a 0,25 g de artesunato para balón volumétrico de 25 mL, añadir 20 mL de etanol y agitar mecánicamente por 10 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogenei-

zar y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{19}H_{28}O_8$  en los comprimidos, a partir de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar* y *muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

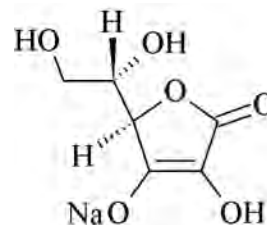
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

**ASCORBATO DE Sodio**  
**Natrii ascorbas**


---



$C_6H_7NaO_6$ ; 198,11

ascorbato de sodio; 00107

Sal de sodio del ácido L-ascórbico (1:1)

[134-03-2]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_6H_7NaO_6$  con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o amarillento, cristalino.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, ligeramente soluble en etanol y prácticamente insoluble en cloruro de metileno.

**Constantes físico químicas.**

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +103° a +108°, determinado en una solución 100 mg/mL en agua.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (**5.2.14**) de la muestra, dispersa en aceite mineral, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ascorbato de sodio SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Pesar 1 g de muestra y disolver en 50 mL de agua. A 4 mL de esta solución, añadir 1 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. La solución resultante reduce el tartarato cúprico

alcalino SR lentamente a la temperatura ambiente y más rápidamente bajo calefacción.

C. Responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

D. Preparar una solución 10% (p/v) de la muestra. A 1 mL de esta solución, añadir 0,2 mL de ácido nítrico SR y 0,2 mL de nitrato de plata 1,7% (p/v). Ocurre formación de precipitado gris.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 5 g de muestra en agua y completar para el volumen de 50 mL con el mismo solvente. Esa solución no es más intensamente colorida que la solución estándar preparada por la dilución de 5 mL de la *Solución de referencia de color* descrita a continuación, en 95 mL de ácido clorhídrico 1% (p/v). Proceder conforme descrito en *Cor de líquidos* (5.2.12).

*Solución de referencia de color:* mezclen 1,5 partes de la solución base de cloruro férrico, 1,2 partes de la solución base de sulfato cúprico, 1,5 partes de la solución base de cloruro cobaltoso y 0,8 partes de ácido clorhídrico 1% (p/v).

**pH (5.2.19).** 7,0 a 8,0. Determinar en la solución 10% (p/v).

**Impurezas orgánicas volátiles.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía gaseosa* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas, utilizando mezcla de nitrógeno, aire sintético y hidrógeno (1:1:10) como gases auxiliares a la llama del detector; columna capilar de 30 m de largo y 0,53 mm de diámetro interno, llenada con fase estacionaria ligada de fenil y metilpolisiloxano (5:95), con espesor de la película de 5 µm; temperatura de la columna de 35 °C a 260 °C (35 °C mantenida durante 5 minutos, aumentar a 175 °C a 8 °C por minuto, aumentada a 260 °C a 35 °C y mantenida a esta temperatura por lo menos 16 minutos), temperatura del inyector a 70 °C y temperatura del detector a 260 °C; utilizar helio como gas de arrastre; flujo del gas de arrastre de 1 mL/minuto.

*Solución muestra:* Disolver en 50 mL de agua, libre de compuestos orgánicos, exactamente, cerca de, 1 g de muestra.

*Solución estándar:* preparar una solución, en agua libre de compuestos orgánicos, conteniendo, en cada mL, 10 µg de cloruro de metileno, 1 µg de cloroformo, 2 µg de benceno, 2 µg de dioxano y 2 µg de tricloroetileno.

Inyectar, separadamente, 1 µL de la Solución muestra y de la Solución estándar en el cromatógrafo a la gas. Obtener los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Identificar, basado en el tiempo de retención, cualquier pico presente en el cromatograma de la solución muestra. A presencia y la *Identificación* de los picos en el cromatograma deben ser establecidas comparando los cromatogramas de la Solución muestra y Solución estándar. Límites: Benceno 2 ppm, cloroformo 50 ppm, dioxano 100 ppm, cloruro de metileno 500 ppm y tricloroetileno 100 ppm. Cumplela prueba.

**Ácido oxálico.** Dejar las siguientes preparaciones en reposo por 1 hora. La opalescencia de la preparación muestra no es mayor que la de la preparación estándar.

*Preparación muestra:* Disolver 0,25 g de muestra en 5 mL de agua. Añadir 1 mL de ácido acético diluido y 0,5 mL de cloruro de calcio SR. Como máximo 0,3% (3000 ppm).

*Preparación estándar:* Disolver 70 mg de ácido oxálico en agua y completar para el volumen de 500 mL con el mismo solvente. A 5 mL de esta solución, añadir 1 mL de ácido acético diluido y 0,5 mL de cloruro de calcio SR.

**Sulfatos (5.3.2.1).** Disolver 1,6 g de la muestra en 40 mL de agua y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*, utilizando 0,5 mL de solución estándar de ácido sulfúrico 0,005 M. Como máximo 0,015% (150 ppm).

**Cobre.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría atómica* (5.2.13.1.1). Utilizar espectrofotómetro provisto de llama alimentada con mezcla de aireacetileno, lámpada de cátodo hueco de cobre y seleccionar la línea de emisión en 324,8 nm.

*Solución muestra:* Transferir 2 g de la muestra para frasco volumétrico de 25 mL y completar el volumen con ácido nítrico SR. Como máximo 5 ppm de cobre.

**Hierro.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría atómica* (5.2.13.1.1). Utilizar espectrofotómetro provisto de llama alimentada con mezcla de aireacetileno, lámpada de cátodo hueco de hierro y seleccionar la línea de emisión en 248,3 nm.

*Solución muestra:* Transferir 5 g de la muestra para frasco volumétrico de 25 mL y completar el volumen con ácido nítrico SR. Como máximo 2 ppm de hierro.

**Níquel.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría atómica* (5.2.13.1.1). Utilizar espectrofotómetro provisto de llama alimentada con mezcla de aireacetileno, lámpada de cátodo hueco de níquel y seleccionar la línea de emisión en 232,0 nm.

*Solución muestra:* Transferir 10 g de la muestra para frasco volumétrico de 25 mL y completar el volumen con ácido nítrico SR. Como máximo 1 ppm de níquel.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 2 g de muestra en agua y completar para el volumen de 20 mL. Transferir 12 mL de esta solución y proceder conforme descrito en *Método I*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra, en estufa a 105 °C hasta peso constante. Como máximo 0,25%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,4 g de la muestra y disolver en una mezcla de 100 mL de agua y 25 mL de ácido sulfúrico 9,8% (p/v). Titular inmediatamente con yodo 0,1 M SV y añadir 3 mL de almidón I próximo al punto final. Cada mL de yodo 0,1 M SV equivale a 9,905 mg de  $C_6H_7NaO_6$ .

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes no metálicos, protegidos de la luz.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**CATEGORÍA**

Excipiente.

**ATADURA DE GASA**

La atadura de gasa es constituida por banda continua de gasa purificada del tipo I, firmemente enrollada, de ancho y largo variables, exenta de hilachas y nudos.

La atadura de gasa, desenrollada previamente, debe satisfacer todas las exigencias establecidas para el tejido de gasa hidrófila purificada, determinadas de acuerdo con las respectivas técnicas y las especificaciones a continuación.

**CARACTERÍSTICAS**

**Largo.** Determinar midiendo a lo largo de la línea mediana de la atadura, desenrollada y alisada sin tracción; el largo no deberá ser menor que 98% del indicado en la etiquetado.

**Ancho.** Medir el ancho en tres puntos uniformemente espaciados a lo largo de la atadura abierta. El promedio de las tres medidas debe presentar variación dimensional de, como máximo, 2% en relación al declarado en la etiqueta.

**Número de hilos.** Determinar el número de hilos de la urdimbre y de la trama en 5 áreas de 1 cm x 1 cm, en la línea central de la atadura, en puntos de intervalos regulares, por lo menos a 30 cm de la extremidad y calcular el número de hilos en un área de 5 cm x 5 cm.

**Peso.** Determinar el peso de todo el rollo de la atadura y, utilizando los resultados de las medidas anteriores, calcular el peso por metro cuadrado.

**Poder absorbente.** Sustente la atadura, debidamente desenrollada horizontalmente, casi en contacto con una superficie de agua destilada y dejar caer, delicadamente, sobre el líquido; la atadura debe sumergirse completamente en el espacio de tiempo de 30 segundos.

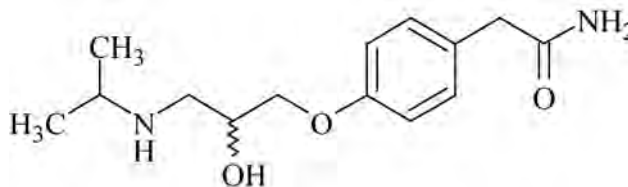
**Sustancias medicamentosas o adhesivas.** La atadura de gasa, cuando impregnada de sustancias medicamentosas o mezclas adhesivas debe presentar concentración uniforme. No debe contener sustancias en concentraciones capaces de provocar accidentes tóxicos o reactivos.

**PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA**

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Aplicable cuando la atadura es declarada estéril. Cumple la prueba.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**ATENOLOL**  
**Atenololum**

$C_{14}H_{22}N_2O_3$ ; 266,34

atenolol; 00911

4-[2-Hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]benzoacetamida [29122-68-7]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$ , con relación a la sustancia desecada.

**DESCRIPCIÓN**

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, fácilmente soluble en metanol, soluble en ácido acético glacial y etanol, poco soluble en cloruro de metileno, muy poco soluble en acetona, prácticamente insoluble en acetonitrilo.

**Constantes físico químicas**

**Banda de fusión (5.2.2):** 152 °C a 155 °C.

**Poder rotatorio (5.2.8):** +0,10° a -0,10°. Determinar en solución a 1 % (p/v) en agua.

**IDENTIFICACIÓN**

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de atenolol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de solución a 0,01% (p/v) en metanol, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de atenolol SQR. La razón entre los valores de absorbancia medidos en 275 nm y 282 nm está comprendida entre 1,15 y 1,20.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de hidróxido de amonio y metanol (3:97), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución a 10 mg/mL de la muestra en metanol.

**Solución (2):** solución a 10 mg/mL de atenolol SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Cloruros.** Disolver 1 g de la muestra en 100 mL de ácido nítrico 0,15 M, añadir 1 mL de nitrato de plata SR y homogeneizar. Cualquier turbidez desarrollado no es más intenso que la de mezcla de 1,4 mL de ácido clorhídrico 0,02 M, 98,6 mL de ácido nítrico 0,15 M y 1 mL de nitrato de plata SR. Como máximo 0,1% (1000 ppm).

**Pureza cromatográfica.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*. Preparar la *Solución (1)* y la *Solución (2)* como descrito a continuación.

**Solución (1):** disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en *Fase móvil* para obtener solución a 0,1 mg/mL.

**Solución (2):** transferir 0,5 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 100 mL y diluir con *Fase móvil*, para obtener solución a 0,5 µg/mL.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 50 µL de la *Solución (1)* y de la *Solución (2)*, registrar los cromatogramas por, por lo menos, seis veces el tiempo de retención del pico del atenolol y medir las áreas de los picos. Ningún pico secundario obtenido con la *Solución (1)* debe presentar área superior a la mitad del área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,25%). La suma de las área bajo los picos secundarios obtenidos con la *Solución (1)* no debe ser superior al área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,5%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Emplear un de los métodos descritos a continuación

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 25 mg de la muestra y disolver en metanol. Completar el volumen para 50 mL con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, en metanol, hasta concentración de 0,01 % (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones en 275 nm, utilizando metanol para el

ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  en la muestra, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía líquida de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 226 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 0,6 mL/minuto.

**Fase móvil:** disolver 1,1 g de heptanosulfonato de sodio y 0,71 g de fosfato de sodio dibásico anhidro en 700 mL de agua. Si necesario, ajustar el pH en 3,0 con ácido fosfórico SR. Añadir 300 mL de metanol y 2 mL de dibutilamina y homogeneizar.

**Solución muestra:** disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en *Fase móvil* para obtener solución a 10 µg/mL.

**Solución estándar:** disolver cantidad exactamente pesada de atenolol SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 10 µg/mL.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no es menor que 5000 platos teóricos. El factor de cola no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA.

Antihipertensivo.

## ATENOLOL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de la *Solución muestra* obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximos de absorción en 275 nm y 282 nm, idénticos a los observados en el espectro de la *Solución estándar*.



**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 25 mL conteniendo 15 mL de metanol y dejar en ultrasonido hasta la desintegración del comprimido. Proseguir conforme descrito en el método **A.** de *Determinación* a partir de "Calentar la suspensión resultante".

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, diluir con ácido fosfórico a 0,1% (v/v) hasta concentración de 10 mg/mL y proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Atenolol*. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  disuelta en el medio, comparando las áreas bajo los picos obtenidos con la de solución de atenolol SQR en la concentración de 10 mg/mL, preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  se disuelven en 30 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Por *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos, transferir cantidad del polvo equivalente a 0,25 g de atenolol para balón volumétrico de 250 mL y añadir 150 mL de metanol. Calentar la suspensión resultante a 60 °C por 10 minutos,

agitando ocasionalmente. Agitar mecánicamente por 15 minutos, enfriar y completar el volumen con metanol. Homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, en metanol, hasta concentración de 0,01% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 275 nm, utilizando metanol para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Por *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Atenolol*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* transferir 10 comprimidos para balón volumétrico de 1000 mL, añadir 500 mL de *Fase móvil* y dejar en ultrasonido por 15 minutos, o hasta desintegración total de los comprimidos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y centrifugar. Diluir sucesivamente, en el mismo solvente, hasta concentración de 10 mg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## ATENOLOL Y CLORTALIDONA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  y  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G como soporte, y mezcla de hidróxido de amonio *M* y 1-butanol (1:5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación:

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 10 mg de clortalidona para balón volumétrico de 10 mL, añadir 8 mL de metanol. Agitar mecánicamente por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar.

*Solución (2):* preparar solución a 1 mg/mL de clortalidona SQR en metanol.



*Solución (3)*: preparar solución a 4 mg/mL de atenolol SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Las manchas referentes al atenolol y la clortalidona obtenidas con la *Solución (1)* corresponden en posición, color y intensidad a aquellas obtenidas con la *Solución (2)* y con la *Solución (3)*.

**B.** Los tiempos de retención de los picos principales del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponden aquellos de los picos principales de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico, obteniendo solución de clortalidona la concentración de 0,025% (p/v). Añadir mezcla de agua y acetonitrilo (1:1) equivalente a 50% del volumen del balón. Agitar mecánicamente por 20 minutos hasta desintegración total del comprimido y completar el volumen con el mismo solvente. Proseguir conforme descrito en el método de *Determinación* a partir de la *Solución estándar*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,01 M, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y proceder conforme descrito en *Determinación*. Preparar la *Solución muestra*, la *Solución estándar* y el *Diluyente* como descrito a continuación.

*Diluyente:* mezcla de acetonitrilo y ácido sulfúrico 1,8 M (1000:32).

*Solución muestra:* mezcla de 10 mL de la muestra y 3 mL del *Diluyente*.

*Solución estándar:* preparar solución de atenolol SQR en mezcla de agua y *Diluyente* (750:225), obteniendo solución a 0,00085 L mg de atenolol y 0,00085 L' mg de clortalidona, por mililitro, donde L y L' son las cantidades declaradas, en los comprimidos, de atenolol y clortalidona, respectivamente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  y 70% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$  se disuelven en 45 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación:*

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 275 nm; columna de 250 nm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,7 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua, acetonitrilo y ácido sulfúrico 1,8 M (740:250:8) y 930 mg de octilsulfato de sodio por litro de mezcla.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 10 comprimidos. Transferir cantidades de polvo equivalente a 25 mg de clortalidona para balón volumétrico de 50 mL, añadir 40 mL de la mezcla de agua y acetonitrilo (1:1) y agitar mecánicamente por 20 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 25 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua, obteniendo solución a 0,25 mg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de atenolol SQR y clortalidona SQR en mezcla de agua y acetonitrilo (3:1) para obtener solución a 1 mg/mL y 0,25 mg/mL, respectivamente.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,8 para atenolol y 1,0 para clortalidona. La resolución entre atenolol y clortalidona no debe ser menor que 3,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  y  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

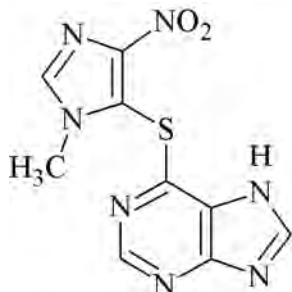
En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## AZATIOPRINA

## Azathioprinum



$C_9H_7N_7O_2S$ ; 277,26  
azatioprina; 00984

6-[(1-Metil-4-nitro-1*H*-imidazol-5-il)tio]-9*H*-purina  
[446-86-6]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,5% de  $C_9H_7N_7O_2S$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo amarillo pálido.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, etanol y cloroformo. Soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos y poco soluble en soluciones diluidas de ácidos minerales.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de azatioprina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de solución a 0,00075% (p/v) preparada en ácido clorhídrico 0,1 *M*, exhibe máximo de absorción en 280 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de azatioprina SQR.

**C.** Calentar 20 mg de la muestra con 100 mL de agua y filtrar. A 5 mL del filtrado, añadir 1 mL de ácido clorhídrico y 10 mg de zinc en polvo y dejar en reposo por 5 minutos. Se desarrolla coloración amarilla. Filtrar. Añadir 0,1 mL de nitrito de sodio SR y 0,1 g de ácido sulfámico. Agitar hasta desaparición de las burbujas. Añadir 1 mL de 2-naftol SR. Produce precipitado rosa.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Agitar, exactamente, 2 g de la muestra con 100 mL de agua por 15 minutos. Filtrar. Como

máximo 0,1 mL de hidróxido de sodio 0,02 *M* es gastado para neutralizar 20 mL del filtrado, utilizando rojo de metilo SI como indicador. Como máximo 0,1 mL de ácido clorhídrico 0,02 *M* es gastado para neutralizar 20 mL del filtrado, utilizando rojo de metilo SI como indicador.

**Límite de mercaptopurina.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de 1-butanol, etanol y agua (4:1:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución de la muestra a 20 mg/mL en amoníaco SR.

*Solución (2):* solución de mercaptopurina a 0,2 mg/mL en amoníaco SR.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). En seguida, someter a vapores de yodo. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (1,0%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Desecar en estufa al vacío 105 °C, por 5 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Emplear un de los métodos descritos a continuación

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso* (5.3.3.5). Pesar, exactamente, cerca de 0,25 g de la muestra y disolver en 25 mL de dimetilformamida. Titular con hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 *M* SV, determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 *M* SV equivale a 27,726 mg de  $C_9H_7N_7O_2S$ .

**B.** Por *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (5.2.14). Transferir, exactamente, cerca de 0,1 g de azatioprina para balón volumétrico de 500 mL y añadir 300 mL de ácido clorhídrico 0,1 *M*. Dejar en baño maría por 30 minutos. Enfriar y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. Realizar dilución hasta concentración de 0,001% (p/v), utilizando el mismo solvente. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir la absorbancia de las soluciones en 280 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 *M* para el ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_9H_7N_7O_2S$  en la muestra, a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A$  (1%, 1 cm) = 628, en 280 nm, en ácido clorhídrico 0,1 *M*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

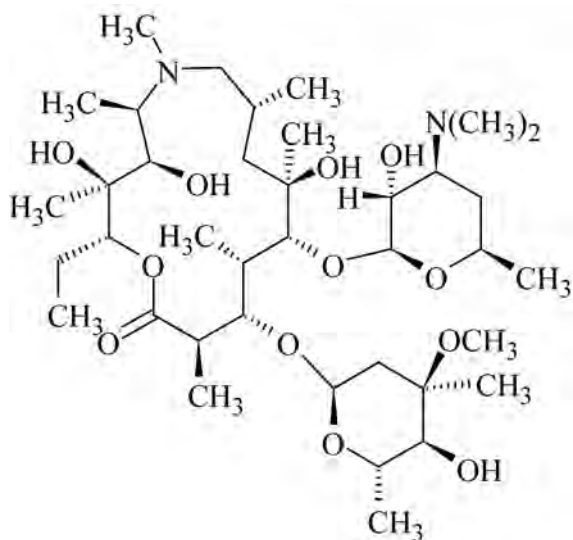
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Imunosupresor.

**AZITROMICINA**  
**Azithromycinum**



$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ ; 748,98

$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ ; 785,02

azitromicina; 00997

azitromicina dihidratada; 00998

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-Didesoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-triidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- $\beta$ -*D*-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona [83905-01-5]

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-Didesoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-triidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- $\beta$ -*D*-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona dihidratada

[117772-70-0]

Presenta potencia de, por lo menos 945  $\mu$ g y, como máximo, 1030  $\mu$ g de azitromicina ( $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ ) por miligramo, con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, soluble en cloroforno, fácilmente soluble en etanol y metanol. Muy poco soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos. Ligeramente soluble en soluciones ácidas.

## Constantes físico químicas

**Poder rotatorio específico (5.2.8):**  $-45^\circ$  a  $-49^\circ$ , con relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución a 2% (p/v) en etanol, a  $20^\circ\text{C}$ .

## IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de azitromicina SQR, preparado de manera idéntica.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 9,0 a 11,0. Determinar en solución a 0,2% (p/v), en mezcla de agua y metanol (1:1).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método IV*. Como máximo 0,0025% (25 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 5,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Humedecer la muestra con 2 mL de ácido nítrico y cinco gotas de ácido sulfúrico. Como máximo 0,3%.

**Cristalinidad.** Suspender algunas partículas de la muestra en aceite mineral, transferir para una lámina de vidrio y examinar por medio de microscopio dotado de luz polarizada. Las partículas exhiben birrefringencia, que si extingue al moverla la muestra por medio de ajuste del micro-métrico.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

**Microorganismo:** *Micrococcus luteus* ATCC 9341.

**Medios de cultivo:** medio de cultivo número 1, para mantenimiento del microorganismo, medio de cultivo número 3, para estandarización del inóculo y medio de cultivo número 11, para capa base y preparación del inóculo.

**Solución muestra:** pesar, exactamente, cerca de 25 mg de la muestra, transferir para balón volumétrico de 25 mL con auxilio de 10 mL de metanol. Agitar mecánicamente por 15 minutos y completar el volumen con metanol. Filtrar. Diluir, sucesivamente, la solución resultante, en *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (solución 2)*, para obtener soluciones a 0,1  $\mu$ g/mL, 0,2  $\mu$ g/mL y 0,4  $\mu$ g/mL.

**Solución estándar:** pesar, exactamente, cerca de 25 mg de azitromicina SQR, transferir para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con metanol. Diluir, sucesivamente, la solución resultante, en *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (solución 2)*, para obtener soluciones a 0,1  $\mu$ g/mL, 0,2  $\mu$ g/mL y 0,4  $\mu$ g/mL.

*Procedimiento:* añadir 20 mL de medio de cultivo número 11 en cada placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo a 1% y añadir, a los cilindros, 0,2 mL de las *Soluciones muestra y estándar* recientemente preparadas. Calcular la potencia de la muestra, en µg de azitromicina por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antibacteriano.

### AZITROMICINA CÁPSULAS

Presenta potencia de, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% del valor declarado de  $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ .

#### IDENTIFICACIÓN

Pesar las cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Transferir el equivalente a 0,25 g de azitromicina para balón volumétrico de 50 mL, disolver en metanol y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Evaporar el filtrado en baño maría y pesar 1,5 mg del residuo. Proceder conforme descrito en *Identificación* de la monografía de Azitromicina.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 5,0%.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Determinación* de la monografía de *Azitromicina*. Preparar *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Transferir cantidad del polvo equivalente a 25 mg de azitromicina para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con metanol. Agitar por 15 minutos y filtrar. Diluir, sucesivamente, la solución resultante, en *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (solución 2)*, para obtener soluciones en las concentraciones entre 0,1 µg/mL y 0,4 µg/mL.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### AZITROMICINA POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Azitromicina polvo para suspensión oral es mezcla de azitromicina con un o más agentes aromatizantes, tampones, edulcorantes y agentes suspensores. Presenta potencia de, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0%, del valor declarado de azitromicina ( $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ ).

#### IDENTIFICACIÓN

Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,2 g de azitromicina para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con metanol. Homogeneizar y filtrar. Evaporar el filtrado en baño maría, hasta obtener el residuo. Proseguir conforme descrito en *Identificación* de la monografía de la Azitromicina.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba. Determinar en el frasco del diluyente.

**pH (5.2.19).** 8,5 a 11,0. Reconstituir la suspensión como descrito en el rótulo del producto.

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba. Determinar en el polvo no reconstituído.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Aplicado cuando el polvo es envasado en dosis única. Cumplela prueba. Reconstituir la suspensión como descrito en el rótulo del producto.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 1,5%.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.



**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.**DETERMINACIÓN**

Proceder conforme descrito en *Determinación* de la monografía de *Azitromicina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* reconstituir la suspensión como descrito en el rótulo del producto. Transferir volumen de la suspensión oral, recientemente homogeneizada y libre de burbujas, conteniendo el equivalente a 0,2 g de azitromicina, para balón volumétrico de 20 mL con auxilio de 10 mL de metanol. Agitar y completar el volumen con mismo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón vo-

lumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (solución 2)*. Diluir hasta las concentraciones de 0,1 µg/mL, 0,2 µg/mL y 0,4 µg/mL, utilizando o *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0* como diluyente.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

## BÁLSAMO DEL PERU

### Balsamum peruvianum

*Myroxylon balsamum* (L.) Harms var. *pereirae* (Royle) Harms – FABACEAE

La droga vegetal es constituida del bálsamo obtenido a partir del tronco escarificado a la caliente. Contiene, por lo menos, 45% y, como máximo, 70% de ésteres, principalmente benzoato de bencilo y cinamato de bencilo.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Líquido viscoso, límpido, castaño oscuro a castaño rojizo. Cuando examinado en capa fina presenta color castaño amarillento. Posee olor característico, aromático, que recuerda el de la vainilla, y sabor amargo y acre. No se solidifica en exposición al aire, ni por tiempo prolongado o por calefacción, y no produce filamentos.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, muy soluble en etanol, soluble en cloroformo y ácido acético, poco soluble en éter etílico y éter de petróleo, inmiscible en los aceites grasos, excepto en aceite de ricino.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, con espesura de 250 µm, como soporte, y mezcla de ácido acético glacial, acetato de etilo y hexano (0,5:10:90), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,5 g de la muestra en 10 mL de acetato de etilo.

*Solución (2):* disolver 4 mg de timol, 30 mg de cinamato de bencilo y 80 µL de benzoato de bencilo en 5 mL de acetato de etilo.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Las manchas principales obtenidas con la *Solución (1)* corresponden en posición, color y intensidad a aquellas obtenidas con la *Solución (2)*. Cuando examinada bajo luz ultravioleta (254 nm), el cromatograma presenta, en su tercio superior, de los manchas de extinción de fluorescencia obtenidas con la *Solución (2)*, la superior correspondiente al benzoato de bencilo y la inferior al cinamato de bencilo, que corresponden en posición a aquellas obtenidas con la *Solución (1)*. Dos otras manchas intensas, una superior y otra abajo de las manchas de referencia pueden ser visualizadas. Nebulizar la placa con solución recién preparada de ácido fosfomolibdico a 20% (p/v) en etanol, utilizando 10 mL para una placa con dimensiones 20 mm x 20 mm. Calentar entre 100 °C a 105 °C, durante 5 a 10 minutos, y examinar el cromatograma a la luz del día. Las manchas correspondientes al benzoato de bencilo y al cinamato de bencilo presentan coloración azul sobre fondo amari-

llo. El cromatograma presenta, en su parte promedio, una mancha grisvioleta (timol) obtenida con la *Solución (2)*. El cromatograma presenta una mancha de coloración azul (nerolidol), obtenida con la *Solución (1)*, inmediatamente abajo a la mancha correspondiente al timol, obtenida con la *Solución (2)*. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Logo abajo de la mancha correspondiente al nerolidol, no debe aparecer ninguna mancha de coloración azul o presentar extinción de fluorescencia, cuando examinada bajo luz ultravioleta (254 nm), correspondiente a la colofonia.

**B.** Disolver 0,20 g de la muestra en 10 mL de etanol. Añadir 0,2 mL de cloruro férrico SR. Se desarrolla coloración verde a verde oliva.

**C.** Mezclar de los o tres gotas con un volumen aproximadamente 5 veces mayor de ácido sulfúrico concentrado. Se desarrolla coloración rojo oscura que, por la adición de 40 mL de agua, pasa a rojiza. No debe aparecer cualquier matiz pardo (adulteración).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Densidad relativa (5.2.5).** 1,14 a 1,17.

**Índice de acidez (5.2.29.7).** 56 a 84. Disolver 1 g de la muestra en 100 mL de etanol neutralizado, añadir 1 mL de fenoltaleína SI y titular con hidróxido de potasio etanólico 0,5 M SV.

**Índice de saponificación (5.2.29.8).** 230 a 255. Determinar no residuo obtenido en *Determinación*.

**Bálsamos artificiais.** Agitar, vigorosamente, 0,2 g de la muestra con 6 mL de éter de petróleo. La solución de éter de petróleo deberá permanecer transparente y incolora y todas las partes insolubles del bálsamo estarán adheridas en las paredes del tubo de ensayo.

**Terebintina.** Evaporar 4 mL de la solución obtenida en *Bálsamos artificiais*. El residuo no presenta olor de terebintina.

**Aceites grasos.** Agitar 1 g de la muestra con 3 mL de una solución de hidrato de cloral a 1000 g/L. La solución obtenida es transparente así como la solución de hidrato de cloral a 1000 g/L.

#### DETERMINACIÓN

##### Ésteres

En embudo de decantación, añadir 2,5 g de la muestra, 7,5 mL de solución de hidróxido de sodio diluida a 8,5% (p/v) y 40 mL de éter etílico exento de peróxidos. Agitar, vigorosamente, durante 10 minutos. Separar la fase etérea y agitar la fase básica por 1 minuto con tres porciones de 15 mL de éter etílico exento de peróxidos. Reunir las fases etéreas, desecar con 10 g de sulfato de sodio anhidro y filtrar. Lavar el residuo de sulfato de sodio de los veces con 10 mL de éter etílico exento de peróxidos. Reunir las fases etéreas y evaporar a la sequedad. Desecar el residuo (ésteres) entre

100 °C a 105 °C, durante 30 minutos, enfriar en desecador y pesar.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente bien cerrado y protegido de la luz.

### BÁLSAMO DE TOLÚ Balsamum toluianum

*Myroxylon balsamum* (L.) Harms y *Myroxylon balsamum* var. *pereirae* (Royale) Harms – FABACEAE.

El Bálsamo de tolu es constituido de aceite resina obtenido de *Myroxylon balsamum* (L.) Harms y de *Myroxylon balsamum* var. *pereirae* (Royale) Harms. Contiene, por lo menos, 25% y, como máximo, 50% de ácidos libres o combinados, expresados en ácido cinámico (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, M 148,16).

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Masa acastañada a castaño rojiza, dura, friable y cuyos fragmentos finos presentan color amarillo acastañado por transparencia. Olor semejante al de la vainilla y sabor un poco acre.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua y éter de petróleo, muy soluble en etanol, soluble en acetona y clorofórmico.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Añadir, con cuidado, una gota de ácido sulfúrico concentrado sobre un fragmento de la muestra. Desarrolla coloración rojo vino.

**B.** Calentar 1 g de la muestra con 5 mL de agua hasta a ebullición, filtrar a través de papel de filtro plegado. Hervir el filtrado con 1 mL de permanganato de potasio a 3% (p/v). Produce fuerte olor de aldehído benzoico.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, con espesor de 250 µm, como fase estacionaria y mezcla de éter de petróleo y tolueno (5:95) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 20 µL de la *Solución* (1) y 10 µL de la *Solución* (2), recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución* (1): agitar 0,4 g de la muestra fragmentada con 10 mL de cloruro de metileno durante 5 minutos. Filtrar a través de papel de filtro plegado.

*Solución* (2): disolver 50 mg de cinamato de bencilo en 1 mL de cloruro de metileno, juntar 50 µL de benzoato de bencilo y completar el volumen para 10 mL con cloruro de metileno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Las manchas principales obtenidas con la *Solución* (1) corresponden en posición, color y intensidad a aquellas obtenidas con la *Sol-*

*lución* (2). El cromatograma obtenido con la *Solución* (2), cuando visualizado bajo luz ultravioleta (254 nm), presenta en su tercio superior, de los manchas de extinción de fluorescencia: la superior correspondiente al benzoato de bencilo y la inferior al cinamato de bencilo. En la *Solución* (1) también pueden ser observadas manchas con extinción de fluorescencia: una en el frente y de los manchas logo abajo de la mancha correspondiente al cinamato de metilo. En seguida, nebulizar la placa con vanilina sulfúrica SR y colocar en estufa de 100 °C a 105 °C, durante 5 minutos. Las manchas correspondientes al benzoato de bencilo y cinamato de bencilo presentan coloración azul sobre fondo amarillo. Otras de los manchas de coloración morado son observadas arriba de la mancha del benzoato de bencilo. En la parte inferior del cromatograma hay diversas manchas de coloración azul y morado, entre estas una mancha de coloración amarilla.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Índice de acidez (5.2.29.7).** 100 a 160. Disolver 1 g de la muestra fragmentada en 50 mL de etanol neutralizado. Añadir 1 mL de fenoltaleína SI y titular con hidróxido de potasio etanólico 0,5 M SV.

**Índice de saponificación (5.2.29.8).** 154 a 220.

**Límite de sustancias insolubles en alcohol.** Calentar a la ebullición 2 g de la muestra fragmentada con 25 mL de etanol a 90% (v/v). Filtrar por filtro de vidrio poroso, previamente tarado. Lavar el recipiente y el residuo contenido en el embudo con etanol a 90% (v/v) caliente, hasta la extracción completa. Calentar el embudo de vidrio y su contenido en estufa a 105 °C, durante 2 horas. Enfriar en desecador y pesar. Como máximo, 5,0%.

**Colofonia.** Triturar 1 g de la muestra con 10 mL de éter de petróleo durante 1 a 2 minutos. Filtrar para tubo de ensayo y añadir 10 mL de solución de acetato de cobre a 0,5% (p/v) recientemente preparada. Agitar enérgicamente, dejar separar las fases. La capa etérea no debe presentar coloración verde.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 5,0%. Esparcir 2 g de la muestra fragmentada en la superficie de un cristallizador plano de 9 cm de diámetro y dejar secar a la presión reducida, durante 4 horas.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 0,3%.

## DETERMINACIÓN

### Ácidos libres o combinados expresados en ácido cinámico

Calentar bajo reflujo, en baño maría, 1,5 g de la muestra con 25 mL de hidróxido de potasio etanólico 0,5 M SV, durante 1 hora. Evaporar o etanol y calentar el residuo con 50 mL de agua hasta que la solución quede homogénea. Después el enfriamiento a la temperatura ambiente, juntar 80 mL de agua y solución de 1,5 g de sulfato de magnesio en 50 mL de agua. Mezclar y dejar en reposo durante 10 minutos. Filtrar,

lavar el residuo con 20 mL de agua. Reunir el filtrado y la agua de lavado, acidificar con ácido clorhídrico concentrado y extraer cuatro veces con 40 mL de éter etílico. Descartar la fase acuosa. Reunir los extractos orgánicos y extraer con de los veces de 20 mL y tres veces con 10 mL de solución de bicarbonato de sodio a 5% (p/v). Descartar la fase etérea. Reunir los extractos acuosos, acidificar con ácido clorhídrico concentrado y extraer una vez con 30 mL, de los veces con 20 mL y una vez con 10 mL de cloruro de metileno. Reunir los extractos de cloruro de metileno y desecar con 10 g de sulfato de sodio anhidro. Filtrar, lavar el residuo con 10 mL de cloruro de metileno. Concentrar los extractos reunidos, bajo presión reducida, hasta 10 mL y eliminar lo restante del cloruro de metileno en corriente de aire en la campana. Disolverem caliente el residuo con 10 mL de etanol neutralizado previamente en presencia de solución de rojo de fenol SI. Después enfriamiento, titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV, utilizando el mismo indicador. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 14,816 mg de ácido cinámico (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente bien cerrado y no conservar en forma de polvo.

### STRYPHNODENDRON Barbadetimani cortex

*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville – FABACEAE

La droga vegetal es constituida por la corteza caulinares secas conteniendo, por lo menos, 8% de taninos totales, expresados en pirogalol (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>; 126,11), de los cuales como mínimo 0,2 mg/g equivalen a ácido gálico (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub>; 170,1) y 0,3 mg/g corresponden a galocatequina (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>; 306,27), en relación a la droga seca. Se entiende por por corteza del tallo a todos los tejidos situados externamente al cámbium vascular de este órgano.

## SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Stryphnodendron barbatimam* Mart.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Cascas secas inodoras y de sabor fuertemente astringente.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

La corteza caulinar, cuando seca, se presenta en fragmentos arqueados, con dimensiones y formatos muy variados. En sección transversal presentan, en promedio, 0,6 mm de espesura cuando secas, y de 10 mm a 12 mm de espesura cuando hidratadas, teniendo la región floemática, más interna, coloración marrón más clara, cuando comparada a la región del súber, más externa y de intensa coloración marrón rojiza. En los tallos jóvenes el súber se presenta, en vista frontal, de coloración oscura y aspecto granuloso, homogéneo, portando fisuras estrechas y profundas en el sentido transversal. En las porciones caulinares más vie-

jas, presenta coloración marrón oscura o marrón grisácea, en ocasión de la presencia de líquenes, siempre con profundas ranuras, predominantes en el sentido transversal, o con cinturas consecutivas, desprendiéndose en placas de dimensiones y formatos variados, irregulares, dejando depresiones profundas en el local. La fractura de la corteza es del tipo granulosa con relación a la región del súber y fibrosa, estriada longitudinalmente, con fragmentos agudos, en la región floemática.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

La porción externa de la corteza presenta súber con 20 a 30 extractos de células tabulares ubicadas en hileras radialmente, con paredes delgadas y contenido marrón, seguidos por muchos extractos de células parenquimáticas de formato isodiamétrico o poco alargado periclinalmente, también con paredes delgadas. La mayoría de estas células posee contenido marrónrojizo, que no se destiñe fácilmente con hipoclorito de sodio a 30% (p/v) y no altera el color en la presencia del cloruro férrico SR. En esta porción parenquimática hay células pétreas (mayoría) y macrosclereidas, posicionadas en diversos planos, en grupos de varios elementos o aisladas, con paredes muy espesadas con lignina, presentando divisiones en láminas evidentes y puntas simples, a veces ramificadas. En las porciones más externas del súber, tanto las células parenquimáticas cuanto las esclereidas pueden ser visualizadas, compactadas y deformadas por la acción mecánica en los tejidos internos. En la región del floema hay conjuntos de pocos elementos de fibras gelatinosas, relativamente estrechas, siempre con idioblastos adjuntos, conteniendo un grande cristal de oxalato de calcio, prismático, con variado número de lados, entero o superficialmente erosionado. Los conjuntos de fibras, cuando observados en secciones longitudinales, acompañan los radios parenquimáticos del floema, los cuales son, en general, uniseriados, pero se tornan bi multiseriados en las porciones más externas. Los elementos de tubo cribado presentan placas cribadas compuestas, estando colapsados en las regiones más externas del floema. Células pétreas aisladas, semejantes a las del súber, y granos de almidón esféricos son abundantes en el tejido parenquimático del floema. Las células alrededor de los radios parenquimáticos reaccionan positivamente a la presencia del cloruro férrico SR, adquiriendo coloración verde oscura. Además en la región floemática pueden ser encontradas células voluminosas de contenido hialino, dispuestas en conjuntos de 5 a 7 elementos.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las características establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: fragmentos del súber con células tabulares; grupos de células parenquimáticas con contenido marrónrojizo, juntas con células pétreas o macrosclereidas, en grupos o aislados, de paredes fuertemente lignificadas, con puntas simples, a veces ramificadas; conjuntos de fibras con idioblastos cristalíferos adjuntos, delimitando fragmentos de radios parenquimáticos del floema; células parenquimáticas con granos de almidón esféricos.



## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice F<sub>254</sub> con espesura de 250 µm, como soporte, y mezcla de acetato de etilo, ácido fórmico y agua (75:5:5) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 10 mL de la *Solución* (1) y 3 mL de la *Solución* (2) y de la *Solución* (3), recientemente preparadas, como descrito a continuación.

*Solución* (1): extraer por turbo extracción exactamente cerca de 10 g de la droga vegetal molida en 90 mL de mezcla acetona y agua (7:3) durante 15 minutos, con intervalos de 5 minutos para que la temperatura no exceda 40 °C. Filtrar, eliminar la acetona en evaporador rotatorio bajo presión reducida. Extraer la fase acuosa resultante con tres porciones de 20 mL de acetato de etilo en embudo de separación (125 mL). Dejar en reposo la temperatura de -18 °C durante 15 minutos, para total separación de las fases. Reunir y filtrar las fracciones orgánicas con 5 g de sulfato de sodio anhidro. Evaporar la fracción orgánica en evaporador rotatorio bajo presión reducida hasta residuo, resuspendiéndolo en 1 mL de metanol.

*Solución* (2): pesar cerca de 1 mg de epigalocatequina SQR y disolver en 1 mL de metanol.

*Solución* (3): pesar cerca de 1 mg de 4'-*O*-metilgalocatequina SQR y disolver en 1 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar en campana de extracción. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). El cromatograma obtenido con la *Solución* (1) presenta manchas de fluorescencia atenuada, en la misma altura que las obtenidas con la *Solución* (2) y la *Solución* (3) (Rf de aproximadamente 0,75 y 0,82, respectivamente). En seguida, nebulizar la placa con cloruro férrico a 1% (p/v) en metanol. Después de la nebulización, el cromatograma de la *Solución* (1) deberá presentar bandas con la misma coloración y Rf de la *Solución* (2) y de la *Solución* (3).

**B.** Calentar bajo reflujo cerca de 3 g de la droga vegetal molida con 60 mL de agua, durante 15 minutos. Enfriar y filtrar. A 2 mL del extracto añadir de los gotas de ácido clorhídrico SR y gotear gelatina SR hasta precipitación. El apareamiento de precipitado nítido indica reacción positiva para taninos totales.

**C.** A 2 mL del extracto obtenido en la prueba B. de *Identificación*, añadir 10 mL de agua y de los a cuatro gotas de solución de cloruro férrico a 1% (p/v) en metanol. El desarrollo de coloración gris-oscura indica reacción positiva para taninos totales.

**D.** A 2 mL del extracto obtenido en la prueba B. de *Identificación*, añadir 0,5 mL de vanilina a 1% (p/v) en metanol y 1 mL de ácido clorhídrico SR. El desarrollo de coloración roja, indica reacción positiva para taninos condensados.

**E.** A 5 mL del extracto obtenido en la prueba B. de *Identificación*, añadir 10 mL de ácido acético 2 M y 5 mL de

acetato de plomo SR. El apareamiento de precipitado blanquecino, indica presencia de taninos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2,0%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 14,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.3).** Como máximo 2,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.4.2.6).** Como máximo 3,0%.

## DETERMINACIÓN

**Taninos totales**

*Nota:* efectuar todas las operaciones de extracción y dilución al abrigo de la luz.

Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución stock:* pesar 0,750 g de la droga pulverizada (250 µm) y transferir para un Erlenmeyer de 250 mL con boca esmerilada. Añadir 150 mL de agua destilada. Calentar en baño maría durante 30 minutos, a la temperatura de 60 °C. Enfriar en agua corriente y transferir para un balón volumétrico de 250 mL. Lavar o Erlenmeyer y transferir las aguas de lavado con todo contenido de droga vegetal para el mismo balón volumétrico. Completar el volumen con agua destilada. Dejar decantar y filtrar el líquido sobrenadante en papel de filtro. Descartar los primeros 50 mL del filtrado.

*Solución muestra para polifenoles totales:* diluir 5 mL del filtrado en balón volumétrico de 25 mL con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esta solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v). Determinar la absorbancia en 760 nm (A<sub>1</sub>) después 30 minutos, utilizando agua destilada para ajuste del cero.

*Solución muestra para polifenoles no adsorbidos por polvo de piel:* para 10 mL del filtrado añadir 0,1 g de polvo de piel SQR y agitar mecánicamente en Erlenmeyer de 125 mL durante 60 minutos. Filtrar en papel de filtro. Diluir 5 mL desse filtrado en balón volumétrico de 25 mL con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esta solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v). Determinar la absorbancia en 760 nm (A<sub>2</sub>) después 30 minutos, utilizando agua destilada para ajuste del cero.

*Solución estándar:* disolver inmediatamente antes del uso 50 mg de pirogalol en balón volumétrico de 100 mL con agua destilada. Transferir volumétricamente 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esa solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada para balón volumétrico de

25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v). Determinar la absorbancia en 760 nm ( $A_3$ ) después 30 minutos, utilizando agua destilada para ajuste del cero.

Calcular el tenor, en porcentaje, de taninos (droga seca), expresados en pirogalol, según la expresión:

$$TT = \frac{62,5 \times (A_1 - A_2) \times m_2}{A_3 \times m_1}$$

en que:

$A_1$  = absorbancia de la *Solución muestra para polifenoles totales*;

$A_2$  = absorbancia de la *Solución muestra para polifenoles no adsorbidos en polvo de piel*;

$A_3$  = absorbancia de la *Solución estándar*;

$m_1$  = masa de la muestra utilizada en el ensayo, en gramos, considerando la determinación de agua;

$m_2$  = masa de pirogalol, en gramos.

### Ácido gálico y galocatequina

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta ajustado en largo de onda de 210 nm; pré-columna empacutada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empacutada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 mm); flujo de la *Fase móvil* de 0,8 mL/minuto.

*Eluyente A*: mezcla de agua y ácido trifluoracético 0,05 % (v/v).

*Eluyente B*: mezcla de acetonitrilo y ácido trifluoracético 0,05% (v/v).

*Gradiente de la Fase móvil*: adoptar sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 10	95 → 80,7	5 → 19,3	gradiente lineal
10 – 13,5	80,7 → 75	19,3 → 25	gradiente lineal
13,5 – 23	75 → 62	25 → 38	gradiente lineal
23 – 25	62 → 25	38 → 75	gradiente lineal
25 – 28	25 → 95	75 → 5	gradiente lineal
28 – 32	95	5	isocrática

*Solución muestra*: extraer por turbólise 10 g de la droga vegetal pulverizada (250  $\mu$ m) en 90 mL de acetona:agua (7:3) durante 15 minutos, con intervalos de 5 minutos para que la temperatura no exceda 40 °C. Filtrar en algodón y eliminar la acetona en evaporador rotatorio bajo presión reducida. Extraer la fase acuosa resultante con tres porciones de 20 mL de acetato de etilo en embudo de separación (125 mL). Dejar en reposo en temperatura de -18 °C durante 15 minutos, para total separación de las fases. Reunir las fases orgánicas y filtrar a través de papel de filtro con 5 g de sulfato de sodio anhidro. Evaporar la fracción orgánica obtenida en evaporador rotatorio bajo presión reducida hasta residuo. Retomar el residuo con 5 mL de metanol:a-

gua (2:8). Extraer en cartucho de extracción en fase sólida, empacutada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (55 mm, 70 Å), previamente acondicionada con 10 mL de mezcla de metanol y agua (2:8), para balón de 100 mL. Diluir, en seguida, 10 mL de la metanol y agua (2:8) para el mismo balón y completar el volumen ( $S_1$ ) con metanol y agua (2:8). Transferir volumétricamente 5 mL de la  $S_1$  para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con metanol y agua (1:1) ( $S_2$ ). Filtrar a  $S_2$  (membrana de PTFE de porosidad 0,5  $\mu$ m) y inyectar en el cromatógrafo.

*Solución estándar de galocatequina*: disolver cantidad exactamente pesada de galocatequina SQR en mezcla de metanol y agua (1:1), para obtener solución a 0,152 mg/mL.

*Solución estándar de ácido gálico*: disolver cantidad exactamente pesada de ácido gálico SQR en mezcla de metanol y agua (1:1), para obtener solución a 0,100 mg/mL.

*Soluciones para curva analítica de la galocatequina*: diluir una alícuota de 600  $\mu$ L de la *Solución estándar de galocatequina* en balón volumétrico de 5 mL, con metanol y agua (1:1). Proceder diluciones para obtener concentraciones de 1,14 mg/mL; 2,28 mg/mL; 4,56mg/mL; 9,12mg/mL; 18,24 mg/mL.

*Soluciones para curva analítica del ácido gálico*: diluir una alícuota de 800  $\mu$ L de la *Solución estándar de ácido gálico* en balón volumétrico de 5 mL, con metanol y agua (1:1). Proceder diluciones para obtener concentraciones de 2  $\mu$ g/mL; 4  $\mu$ g/mL; 8  $\mu$ g/mL; 14  $\mu$ g/mL y 16  $\mu$ g/mL.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de las soluciones para la construcción de las curvas analíticas y de la *Solución muestra* en quintuplicado, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El tiempo de retención relativo para ácido gálico y galocatequina es cerca de 8,4 y 10,8 minutos, respectivamente. Calcular el tenor de ácido gálico y galocatequina en la muestra a partir de la ecuación lineal de la recta obtenida con las curvas analíticas de los estándares. El resultado es expresado por el promedio de las determinaciones en mg/ g de droga vegetal, considerando el tenor de agua, según la expresión:

$$SQR = \frac{VLR \times 500}{1000 \times m}$$

en que

SQR = sustancia química de referencia;

VLR = valor obtenido en ( $\mu$ g/mL) de SQR/mL en  $S_2$ , a partir de la ecuación de la recta;

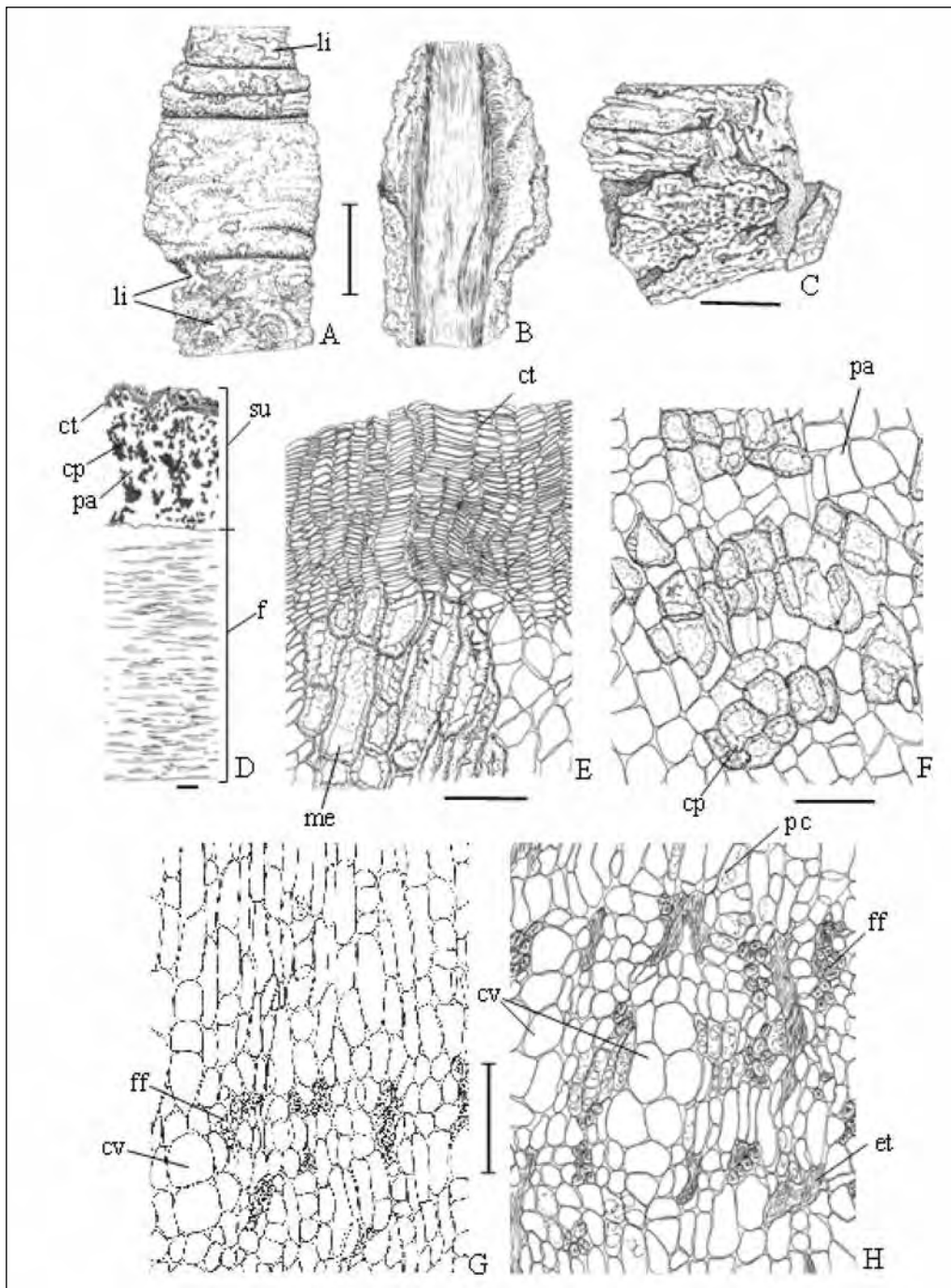
500 = factor de dilución;

1000 = valor de conversión de  $\mu$ g para mg;

m = masa (g) de droga vegetal considerando la determinación de agua.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y del calor.

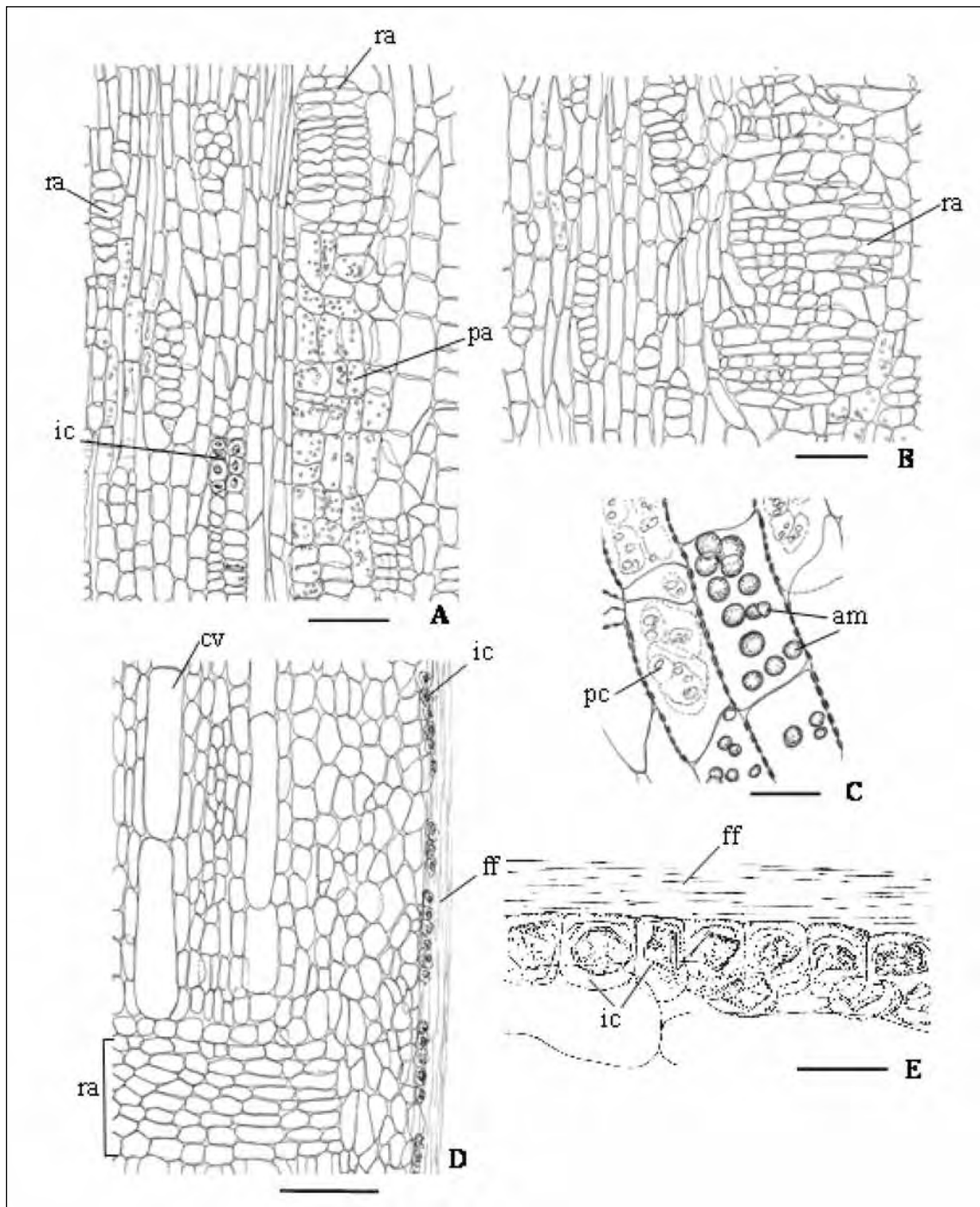


**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A, B y C** a 1 cm; en **D** a 2 mm y en **E, F, G y H** a 100  $\mu$ m.

**A y B** – aspecto parcial de la superficie externa e interna de la corteza de rama más joven, respectivamente: líquenes (li). **C** – aspecto parcial de la superficie externa de rama más vieja. **D** – diagrama de la distribución de los tejidos de la corteza: células tabulares (ct), célula pétreo (cp); parénquima (pa); súber (su); floema (f). **E y F** – detalles parciales de la región del súber, en secciones transversales: células tabulares (ct); macrosclereidas (me); parénquima (pa); célula pétreo (cp). **G y H** – detalles parciales de la región del floema, en secciones transversales: fibras del floema (ff); células voluminosas (cv); placa cribada (pc); elemento de tubo cribado obliterado (et).





**Figura 2** – Aspectos microscópicos en *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **A, B y D** a 100  $\mu\text{m}$ ; en **C y E** a 25  $\mu\text{m}$ .

**A y B** – detalles parciales de floema, en secciones longitudinales tangenciales: radio parenquimático (ra); célula parenquimática (pa); idioblasto cristalífero (ic). **C** – detalle parcial del parénquima floemático con granos de almidón: granos de almidón (am); placa cribada (pc). **D** – detalle parcial del floema en sección longitudinal radial: célula voluminosa (cv); idioblasto cristalífero (ic); fibras del floema (ff); radio parenquimático (ra). **E** – detalle de los idioblastos cristalíferos del floema: fibras del floema (ff); idioblasto cristalífero (ic).



## VAINILLA

### *Vanillae fructus*

*Vanilla planifolia* Andrews – ORCHIDACEAE

La droga vegetal es constituida por los frutos inmaduros y secos conteniendo, por lo menos, 12% de extracto hidroalcohólico seco.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga presenta olor agradable y floral que recuerda a vanilina el cual, no obstante, es más sutil y encorporado que la sustancia aislada.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Los frutos son cápsulas polispérmicas, derivadas de ovario súpero, tricarpelar, unilocular. El formato del fruto en sección transversal es variable, en función del modo de almacenamiento; el fruto maduro en el comprimido posee contorno triangular en sección transversal. El fruto maduro es castaño oscuro, presenta estrías longitudinales, es flexible y mide de 20 cm a 25 cm de largo y, aproximadamente, 1 cm a 1,5 cm de diámetro en su región mediana.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

El pericarpio, de manera general, posee exocarpo con una única capa celular y mesocarpo multicelular, predominantemente parenquimático, con regiones distintas; endocarpo con una única capa celular especializada. En función del almacenamiento, la forma de las células es descaracterizada, siendo dificultado también el conteo del número de capas, principalmente de la porción interna del mesocarpo. Idioblastos con ráfides orientadas longitudinalmente al pericarpio son comunes; cristales prismáticos también son observados. El exocarpo posee células alargadas tangencialmente, cuyas paredes periclinales externas son espesas y cutinizadas y las paredes periclinales internas también son espesas y pécticas; las células generalmente acumulan compuestos fenólicos. El exocarpo es estomatífero y glabro. El mesocarpo externo presenta de de los a cuatro capas similares a un colénquima anguloso, no vascularizado; el mesocarpo medio posee células voluminosas, con gran acúmulo de compuestos fenólicos. Haces vasculares colaterales en grupos de de los o tres, usualmente más gruesos del que los haces individuales de pequeño calibre; haces envueltos por unborde esclerenquimático con de los a cinco capas celulares de espesura; el esclerénquima está compuesto por células voluminosas vacuoladas, de paredes lignificadas y poco espesadas; el mesocarpo interno posee células achatadas, conteniendo compuestos fenólicos. El endocarpo es diferenciado en un estrato densamente piloso, cuya base de las células posee arreglo compacto y porción locular proyectada para el espacio locular; las células poseen paredes delgadas y pécticas, con citoplasma denso, con aspecto secretor. En sección transversal es posible distinguir tres regiones placentarias, con placenta profusamente ramificada, donde en sus terminaciones se encuentran las semillas. Las semillas, de coloración negra o castaño oscura, anátropas y ligeramente platispérmicas,

presentan región calaza alargada y región micropilar cónica con ápice obtuso; poseen endocarpo esclerenquimático, siendo clasificadas como del endocarpo; elendocarpo seminal está compuesto por una única capa de braquiescleroides de paredes muy espesas, lignificadas, cuyo lumen es poco discernible; las paredes celulares presentan línea lucida. El tegumento interno o tegmen está comprimido y la estructura de sus células es poco discernible. El endospermo posee células voluminosas con reservas; embriones diferenciados no son observados.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: fragmentos con presentación en la forma de grumos, por la propia naturaleza del fruto, llevando a una dificultad mayor en la observación de elementos disociados; grumos compuestos por fragmentos amalgamados de diferentes tejidos; elementos como cristales y escleroides, referidos en la descripción microscópica no son fácilmente visualizados; son observados apenas los cristales prismáticos, a pesar de que no sea posible determinar, con claridad, la naturaleza del tejido que los abriga; fragmentos con células del exocarpo presentan evidentes paredes espesadas; fibras pueden ser fácilmente reconocidas en grupos de de los o tres elementos y frecuentemente aparecen apartadas de otros tejidos; elementos de vaso del xilema son reconocidos fácilmente gracias a las características de sus células; refuerzos de lignina y puntas de las paredes se destacan inclusive en los grumos más densos, donde las células que componen el tejido se mantienen juntas, proporcionando la visualización de la estructura del tejido. El elemento que se destaca son las semillas, que permanecen prácticamente intactas en su estructura.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de cloruro de metileno y acetona (95:5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 20 mL de *Solución (1)* y 10 mL de *Solución (2)*.

*Solución (1)*: utilizar el extracto hidroalcohólico obtenido en *Determinación*.

*Solución (2)*: disolver 1 mg de vanilina en 10 mL de etanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y secar. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha de fluorescencia azul-violeta obtenida con la *Solución (1)*, con Rf de aproximadamente 0,5, corresponde en posición a aquella obtenida con la *Solución (2)*, referente a la vanilina.

**B.** Colocar sobre vidrio de reloj algunas semillas del fruto, añadir una gota de floroglucina SR y una gota de ácido clorhídrico. La solución adquiere, inmediatamente, coloración roja.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 7,0%.

## DETERMINACIÓN

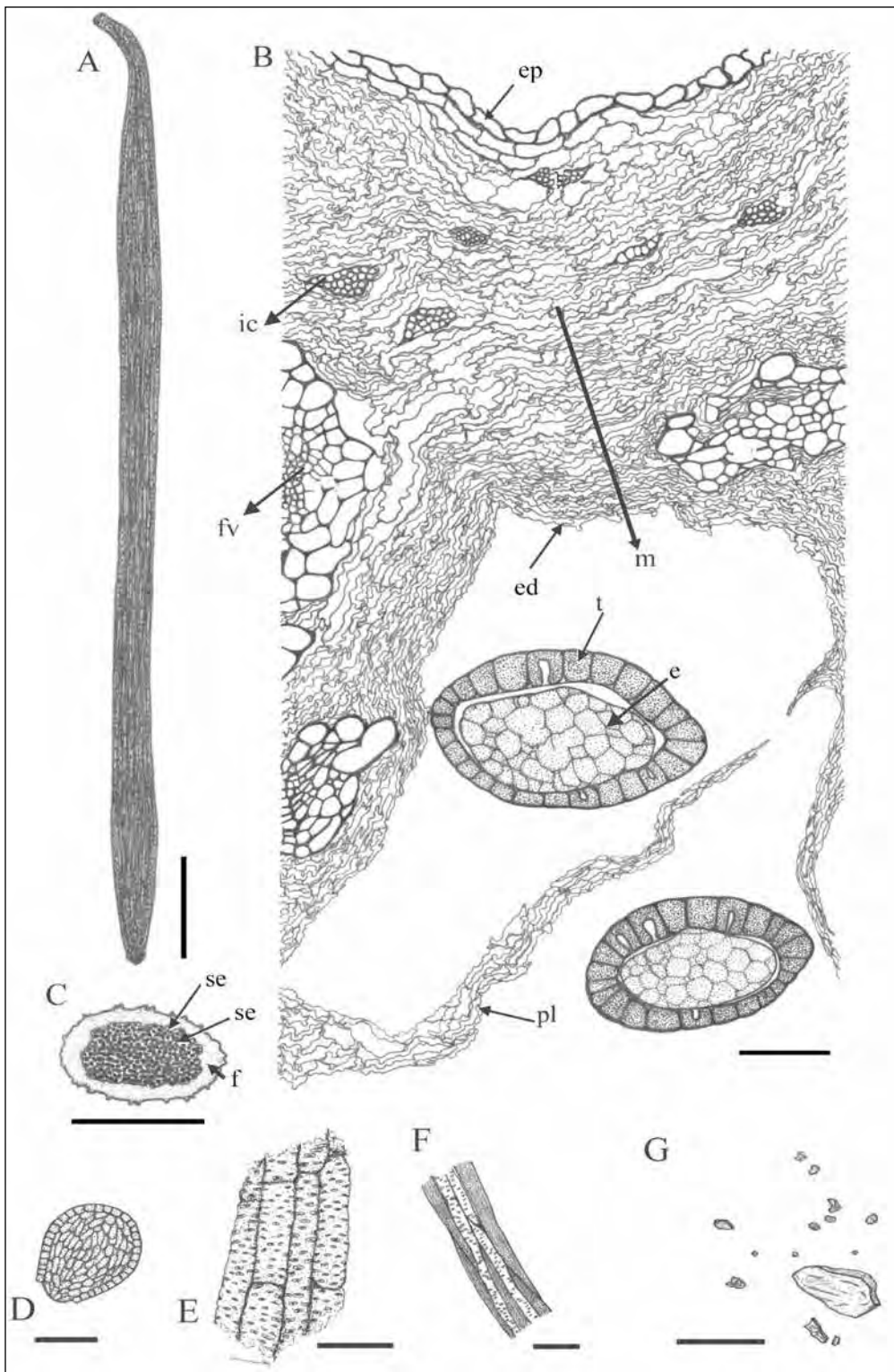
### Sustancias extraíbles

Determinar el tenor de sustancias extraíbles a través del cálculo del rendimiento del extracto hidroalcohólico. Pesar, exactamente, cerca de 2 g de vainilla, previamente cortada en pequeños fragmentos o triturada a polvo grueso. Transferir el polvo para un Erlenmeyer, de tapa esmerilada, y añadir 70 mL de etanol diluido (solución preparada con 263 mL de etanol en 250 mL de agua destilada), tapar bien el recipiente y agitar por 2 horas en agitador mecánico, o dejar en contacto, durante una noche, y agitar, frecuente-

mente, por 8 horas más. Decantar la capa líquida y filtrar, recolectando el filtrado en un balón volumétrico de 100 mL. Lavar el frasco y el residuo cuatro veces sucesivas, con porciones de 8 mL de la solución de etanol diluido. Filtrar los líquidos de lavado, a través del mismo filtro, y juntar al filtrado obtenido anteriormente. Con cantidad suficiente de etanol diluido, completar el volumen para 100 mL, homogenizar y evaporar 50 mL, exactamente medidos, en una cápsula de porcelana tarada, en baño maría. Desecar el residuo en estufa a 105 °C por 4 horas. Enfriar la cápsula en desecador y pesar. El peso del residuo representa el extracto hidroalcohólico seco de 1 g de la droga.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados y en lugar fresco y al abrigo de la luz.



**Figura 1 – Aspectos microscópicos de *Vanilla planifolia* Andrews**

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en: **A** a 20 mm; en **B** a 5 mm; en **C** a 100  $\mu$ m; en **D** a 160  $\mu$ m; en **E** a 74  $\mu$ m; en **F** a 9  $\mu$ m; en **G** a 37  $\mu$ m.

**A** – representación esquemática de la cápsula, en vista lateral. **B** – representación de la histología del pericarpo y semillas, en sección transversal: endocarpo (ed); endospermo (e); exocarpo (ep); idioblastos cristalíferos con ráfides (ic); haz vascular (fv); mesocarpo (m); tejido placentario (pl); tegumento de la semilla (t). **C** – representación esquemática de la cápsula en sección transversal: pericarpo (f); semilla (se). **D** – semilla en vista lateral. **E** – fragmento de elementos de vaso del xilema. **F** – fragmento de grupo de fibras de la borde vascular. **G** – cristales de oxalato de calcio.

## BELLADONA

### *Belladonnae folium*

*Atropa belladonna* L. – SOLANACEAE

La droga está constituida por las hojas secas y debe presentar como mínimo 0,3% de alcaloides totales, expresados en hiosciamina con referencia al material seco a temperatura entre 100 °C y 105 °C. Entre esos alcaloides, la hiosciamina, nítidamente preponderante, es acompañada de pequeñas cantidades de escopolamina.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga presenta sabor amargo y desagradable y olor levemente nauseabundo, recordando al del humo.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Las hojas son elípticas, ovallanceoladas a largamente ovadas, enteras, de ápice acuminado, base atenuada, simétrica y algo decurrente, y borde entero. Miden 5,0 cm a 25,0 cm de largo y 3,0 cm a 12,0 cm de ancho, con pecíolos de 0,5 cm a 4,0 cm de largo. La coloración varía del verde al castaño verdoso, siendo más oscura en la parte adaxial. Las hojas secas son arrugadas, friables y delgadas. Las hojas jóvenes son pubescentes, sin embargo las más viejas presentan apenas ligeramente pubescentes a lo largo de las nervaduras y del pecíolo. La nerviación es del tipo penninervia, siendo que las nervaduras secundarias parten de la nervadura principal en un ángulo de cerca de 60° y se anastomosan próximas al borde. La superficie de la lámina es seca y áspera al tacto, debido a la presencia de células con contenido microcristalino de oxalato de calcio en el mesófilo. Estas células aparecen como minúsculos puntos brillantes cuando la superficie es iluminada; las otras células se contraen más durante la desecación. El examen con lupa revela los mismos puntos oscuros por transparencia y brillantes por reflexión.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

La lámina foliar es anfiestomática y de simetría dorsiventral. La epidermis, en vista frontal, muestra células fundamentales de paredes anticlinales sinuosas y con cutícula finamente estriada; sobre la región de la nervadura principal, las células son alargadas y de paredes finas. Tricomas tectores y glandulares son numerosos por toda la lámina. Los tricomas tectores tienen de dos a cinco células, son uniseriados y cónicos, de paredes lisas y delgadas; los tricomas glandulares poseen pedicelo pluricelular, compuesto por dos a cuatro células, con célula terminal claviforme, o poseen pedicelo pluricelular y cabeza pluricelular, formada por cuatro a siete células, de aspecto ovoide a piriforme. Los estomas, del tipo anisocítico, son más frecuentes en la epidermis abaxial. En sección transversal, la epidermis es uniestratificada y la cutícula es delgada. El mesófilo está compuesto por parénquima en empalizada uniestratificado y parénquima esponjoso con grandes idioblastos conteniendo cristales prismáticos de oxalato de calcio y arena microcristalina. La nervadura principal es prominente en

ambas partes y presenta haces vasculares bicolaterales en arco abierto, siendo el floema intra-axilar discontinuo. El colénquima angular está abajo de la epidermis, en ambas partes de la nervadura principal.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las características establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: coloración verde oscura; fragmentos de la lámina, en vista frontal, con células epidérmicas de paredes anticlinales sinuosas y cutícula con estrías; fragmentos del mesófilo, en sección transversal, mostrando epidermis con pocos estomas y parénquima en empalizada uniestratificado; fragmentos de la epidermis dirigida para la cara abaxial, en vista frontal, mostrando estomas anisocíticos y raros tricomas tectores y glandulares; fragmentos de la epidermis sobre las nervaduras, en vista frontal, mostrando células alargadas y de paredes finas; fragmentos del parénquima, en sección transversal, conteniendo idioblastos cristalíferos; cristales prismáticos aislados como los descritos; tricomas glandulares, como los descritos, aislados, fragmentados o con restos de la epidermis; tricomas tectores aislados o sus fragmentos.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Agitar 3 g de droga pulverizada con 30 mL de ácido sulfúrico 0,05 M durante 2 minutos y filtrar. Alcalinizar el filtrado con 3 mL de hidróxido de amonio y añadir a través del filtro 15 mL de agua. Transferir la solución alcalina para embudo de separación y extraer sucesivamente con tres alícuotas de 15 mL de cloroformo. Reunir las fases clorofórmicas y añadir sulfato de sodio anhidro. Filtrar y dividir el filtrado en de las cápsulas de porcelana, procediendo a la evaporación del solvente. En una de las cápsulas de porcelana, añadir 0,5 mL de ácido nítrico humeante y evaporar a la sequedad en baño maría. Añadir al residuo 2 mL de acetona y gotear una solución de hidróxido de potasio a 10% (p/v) en etanol, se desarrolla una coloración violeta intenso. Utilizar a otra cápsula para la realización de la prueba B. de *Identificación*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de tolueno, acetato de etilo y dietilamina (7:2:1) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 20 µL de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* en la cápsula reservada para ese fin, descrita en la prueba A. de *Identificación*, disolver el residuo en 0,25 mL de metanol.

*Solución (2):* disolver 24 mg de sulfato de atropina en 9 mL de metanol y 7,5 mg de bromhidrato de escopolamina en 10 mL de metanol. Mezclar 9 mL de la solución de sulfato de atropina y 1 mL de la solución de bromhidrato de escopolamina.



Desarrollar el cromatograma. Secar la placa la temperatura entre 100 °C y 105 °C durante 15 minutos. Dejar enfriar y nebulizar sucesivamente con yoduro de potasio y subnitrito de bismuto SR y solución etanólica de ácido sulfúrico a 5% (p/v) (o solución acuosa de nitrito de sodio a 5% (p/v)) hasta el apareamiento de manchas rojas o rojo anaranjadas sobre fondo amarillo cinzento. La *Solución (2)* presenta, cuando examinada bajo luz visible, manchas con Rf variando de 0,3 a 0,45, correspondientes a la hiosciamina/atropina y manchas con Rf variando de 0,55 a 0,65 correspondientes a la escopolamina. Las manchas de la *Solución (1)* deben ser semejantes cuanto a la posición y coloración a aquellas obtenidas para la *Solución (2)*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 3,0% de caules de la especie con un diámetro superior a 5 mm. No debe contener fragmentos de hojas con ráfides en lo mesófilo (*Phytolacca americana* L.), ni presentar capas de células con maclas de oxalato de calcio a lo largo de las nervuras (*Ailanthus altissima* Swingle).

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 10,0%.

**Cenizas insolubles (5.4.2.5).** Como máximo 4,0%.

## DETERMINACIÓN

### Alcaloides totales

Pesar cerca de 10 g de la muestra pulverizada (180 Mm) y humedecer con 5 mL de hidróxido de amonio. Añadir 10 mL de etanol y 30 mL de éter etílico exento de peróxido, mezclados cuidadosamente. Transferir la mezcla para un percolador, si necesario, con auxilio de la solución extractora. Macerar durante cuatro horas y percolar la mezcla con mezcla de cloroformo y éter etílico exento de peróxidos (1:3) hasta extracción completa de los alcaloides. Evaporar a la sequedad 1 mL del percolado y disolver el residuo en ácido sulfúrico 0,25 M y verificar la ausencia de alcaloides

con yoduro de potasio mercurio SR. Reducir el volumen del percolado hasta 50 mL y transferir para un embudo de separación con auxilio de éter etílico exento de peróxidos. Al líquido obtenido, añadir éter etílico exento de peróxidos, 2,5 del volumen del percolador hasta la obtención de un líquido de densidad inferior al del agua. Extraer la solución, como mínimo tres veces, utilizando 20 mL de solución de ácido sulfúrico 0,25 M en cada una de las veces. Separar las fases, por centrifugación, si necesario, y transferir la fase ácida para otro embudo de separación. Alcalinizar la fase ácida con hidróxido de amonio hasta pH entre 8,0 y 9,0 y extraer tres veces con cloroformo, con alícuotas de 30 mL. Juntar las fases clorofórmicas y retirar el agua residual, adicionando 4 g de sulfato de sodio anhidro, dejando en reposo por 30 minutos, con agitación ocasional. Retirar la fase clorofórmica y lavar el sulfato de sodio restante con tres alícuotas de 10 mL de cloroformo. Reunir los extractos clorofórmicos y evaporar a la sequedad en baño maría. Calentar el residuo en estufa a temperatura entre 100 °C y 105 °C durante 15 minutos. Disolver el residuo en 5 mL de cloroformo, añadir 20 mL de solución de ácido sulfúrico 0,01 M SV y retirar el cloroformo por evaporación en baño maría. Titular el exceso de ácido con solución de hidróxido de sodio 0,02 M SV utilizando rojo de metilo como indicador. Calcular el porcentaje de alcaloides totales, expresados en hiosciamina, según la expresión:

$$\% \text{ alcaloides} = \frac{57,88 \times (20-n)}{(100 - d) \times m}$$

en que

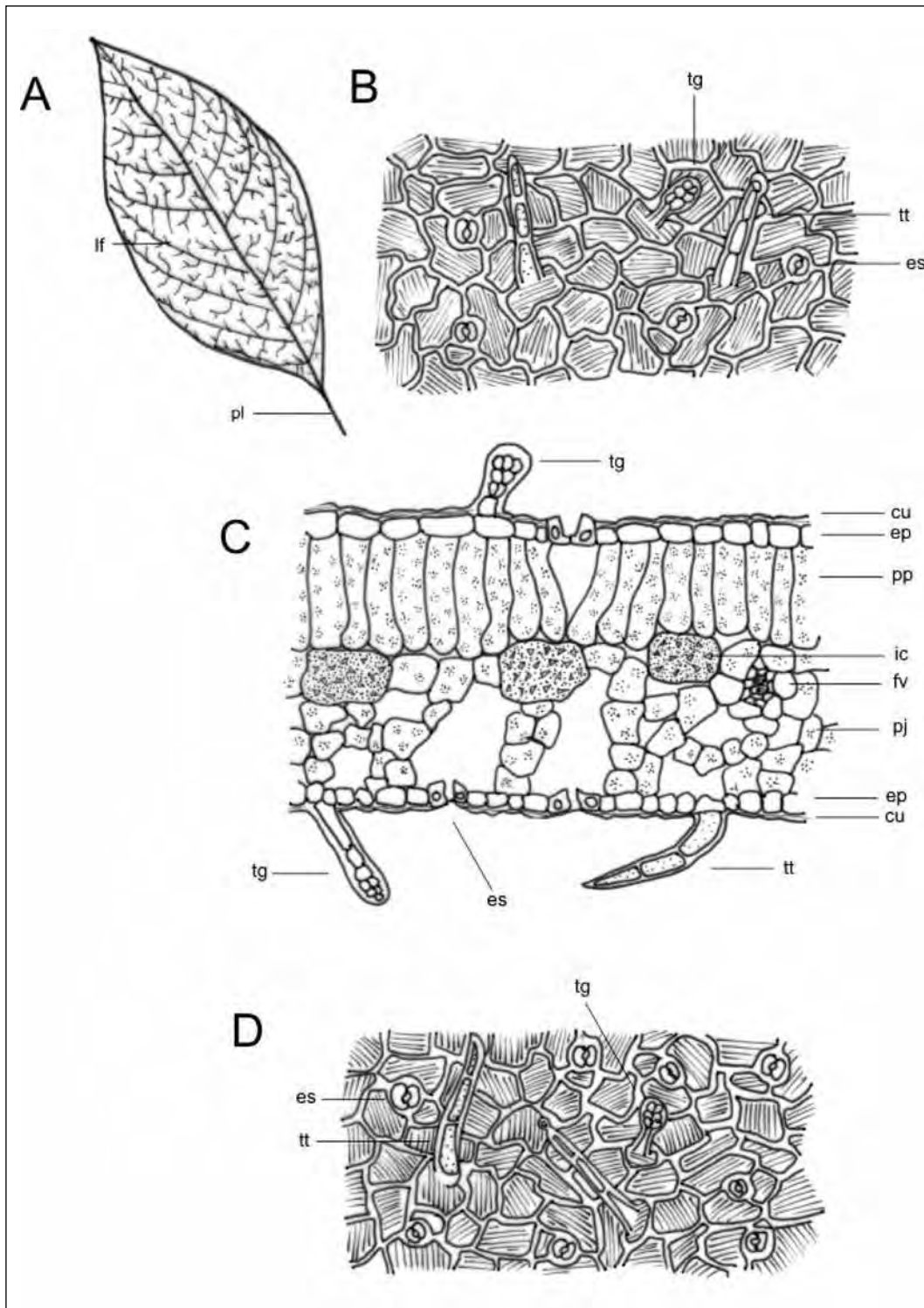
d = pérdida por desecación, en %;

n = volumen de la solución de hidróxido de sodio 0,02 M utilizado (mL);

m = masa de la droga (g).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y del calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Atropa belladonna* L.

Complemento de la explicación de la **Figura 1**.

A – Representación esquemática de la hoja: lámina foliar (lf); peciolo (pl). B – detalle de porción de la epidermis dirigida para la parte adaxial en vista frontal: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt); estoma (es). C – detalle de la porción del mesófilo, en sección transversal: tricoma glandular (tg); cutícula (cu); epidermis (ep); parénquima en empalizada (pp); idioblasto conteniendo microcristales de oxalato de calcio (ic); haz vascular (fv); parénquima esponjoso (pj); epidermis (ep); tricoma tector (tt); estoma (es). D – detalle de porción de la epidermis dirigida para la parte abaxial, en vista frontal: tricoma glandular (tg); estoma (es); tricoma tector (tt).

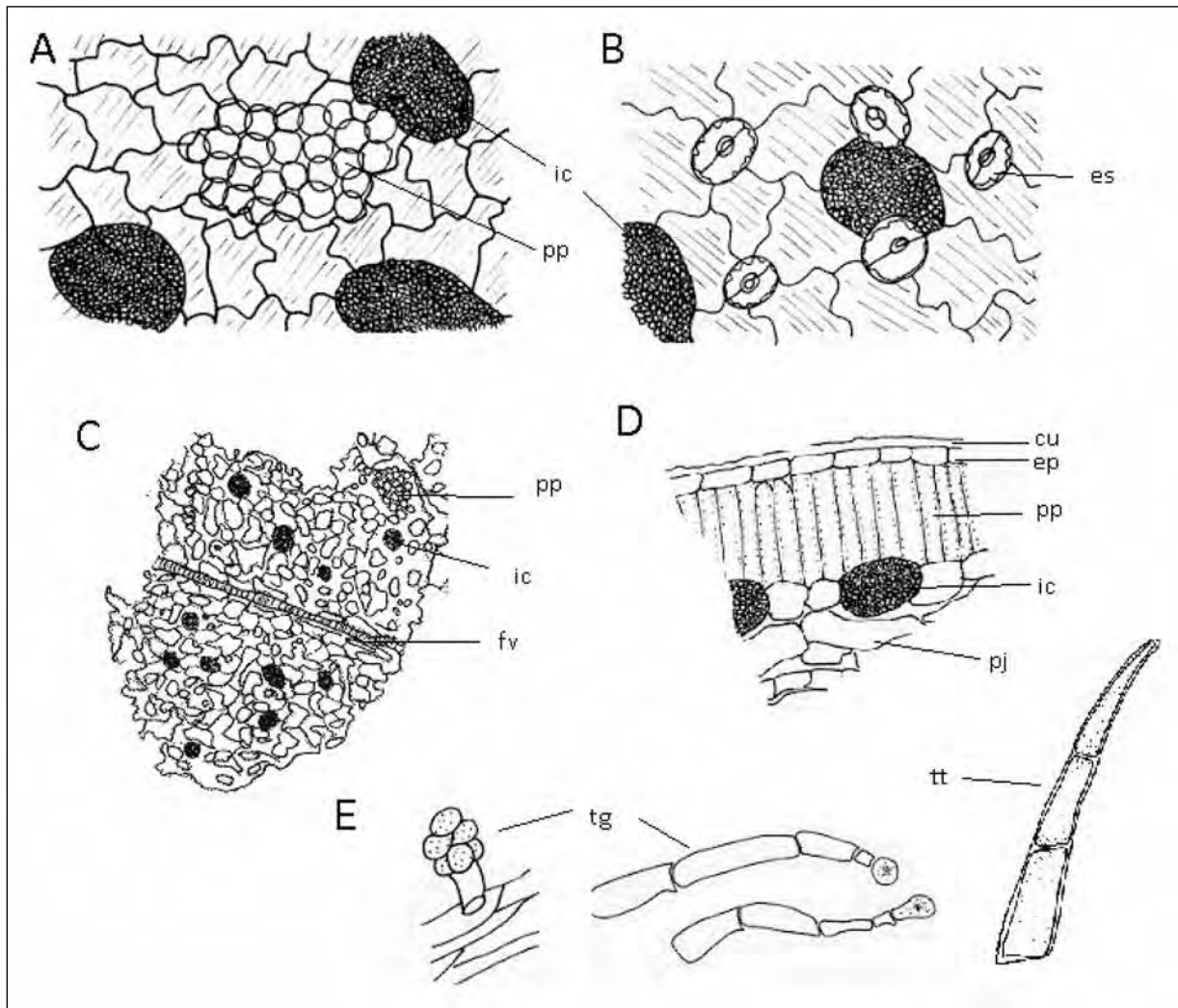


Figura 2 – Aspectos de la microscopia del polvo en *Atropa belladonna* L.

Complemento de la explicación de la Figura 2.

A y C – fragmentos de la epidermis dirigida para la parte adaxial, en vista frontal, mostrando idioblastos cristalíferos por transparencia: idioblasto cristalífero (ic); parénquima en empalizada (pp); haz vascular (fv). B – fragmento de la epidermis dirigida para la parte abaxial, en vista frontal, mostrando idioblastos cristalíferos por transparencia: idioblasto cristalífero (ic); estoma (es). D – fragmento de la lámina foliar, en sección transversal: cutícula (cu); epidermis (ep); parénquima en empalizada (pp); idioblasto cristalífero (ic); parénquima esponjoso (pj). E – tricomas o sus partes, aislados: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt).

## BENJUI

### *Benzoe sumatranus*

*Styrax benzoin* Dryander o *Styrax paralleloneuron* Perkins  
– STYRACACEAE

El benjuí es una resina balsámica, obtenida por incisiones en el tronco de *Styrax benzoin* Dryander o *Styrax paralleloneuron* Perkins. Contiene, por lo menos, 25% y como máximo, 50% de ácidos totales, calculados como ácido benzoico (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>).

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Se presenta bajo forma de fragmentos redondeados u ovoides, irregulares, de color crema blanquecino, que pueden estar revestidos de un material resinoso de color castaño grisáceo o castaño rojizo.

Son duras y quebradizas, siendo la superficie de fractura rugosa e irregular. Olor suave y balsámico y sabor al principio dulce, pasando a levemente picante y acre.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, poco soluble en etanol, disulfuro de carbono y xileno.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Calentar lentamente 0,5 g de la muestra en tubo de ensayo seco. El material funde y emite humo blanco, acres e irritantes que se condensan, en la parte superior del tubo, en láminas y pequeños cristales.

**B.** Calentar levemente 1 g de la muestra molida con 10 mL de permanganato de potasio a 3% (p/v). Un fuerte olor de aldehído benzoico es producida.

**C.** Añadir 0,2 g de la muestra finamente pulverizada a 10 mL de etanol. Agitar enérgicamente hasta la disolución casi completa. Filtrar. En un tubo de ensayo colocar 5 mL del filtrado y 0,5 mL de solución de cloruro férrico a 5% (p/v) en etanol, agitar. No desarrolla coloración verde.

**D.** En 0,5 g de la muestra molida y añadir 5 mL de etanol; colocar en ultrasonido por 2 minutos. Filtrar. Añadir al filtrado 10 mL de agua. Se verifica formación de mezcla turbia, con aspecto lechoso. Presenta reacción ácida al papel de tornasol.

**E.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como fase estacionaria y mezcla de ácido acético glacial, éter isopropílico y hexano (10:40:60) como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 10 µL de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: tomar 0,2 g de la muestra, finamente pulverizada, añadir 5 mL de etanol y colocar en baño de ultrasonido durante 2 minutos. Centrifugar y utilizar la solución sobrenadante.

*Solución (2)*: disolver 20 mg de ácido benzoico, 10 mg de ácido cinámico, 4 mg de vanilina y 20 mg de cinamato de metilo en 10 mL de etanol.

Las manchas principales obtenidas con la *Solución (1)* corresponden en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. El cromatograma obtenido con la *Solución (1)*, cuando examinado bajo luz ultravioleta (254 nm), presenta, en su tercio superior, manchas de extinción de fluorescencia en las mismas posiciones correspondientes al cinamato de metilo (mancha oscura intenso), ácido benzoico (mancha oscura), ácido cinámico (mancha oscura intenso) y una mancha de intensidad muy fraca en el medio de la placa referente a la vanilina.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Goma Damar.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando óxido de aluminio G, con espesor de 250 µm, como soporte y mezcla de éter de petróleo y éter etílico (40:60) como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 5 µL de la solución, recientemente preparada, descrita a continuación.

*Solución (1)*: calentar 0,2 g de la muestra molida con 10 mL de etanol a 90% (v/v). Centrifugar.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con anisaldehído SR1. Calentar en estufa de 100 °C a 105 °C durante 5 minutos. El cromatograma no debe presentar ninguna mancha nítida con R<sub>f</sub> entre 0,4 y 1,0.

*Styrax tonkinensis.* Proceder conforme descrito en la prueba E. de *Identificación*. La *Solución (1)* presenta 2 manchas de fraca intensidad y no presenta manchas intensas, respectivamente en la misma posición de las manchas oscuras

correspondientes al ácido benzoico y la vanilina en el cromatograma obtenido con la *Solución (2)*.

**Colofonia.** Tomar 1 g de la muestra con 10 mL de xileno, colocar en ultrasonido durante 1 minuto. Filtrar. Añadir al filtrado 10 mL de acetato de cobre 1% (p/v). Agitar bien y dejar separar las fases. La capa de xileno no debe presentar coloración verde.

**Límite de sustancias insolubles en etanol.** Pesar 2 g de la muestra pulverizada y añadir 25 mL de etanol a 90% (v/v). Calentar a la ebullición hasta disolución casi completa. Filtrar por filtro de vidrio poroso, previamente tarado, lavar tres veces con 5 mL de etanol a 90% (v/v) caliente. Calentar el embudo de vidrio y su contenido en estufa de 100 °C a 105 °C durante 2 horas. Enfriar en desecador y pesar. Como máximo 25,0%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 5,0%. Determinar en 2 g de la muestra gruesamente pulverizada, a presión reducida, durante 4 horas.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 2,0%.

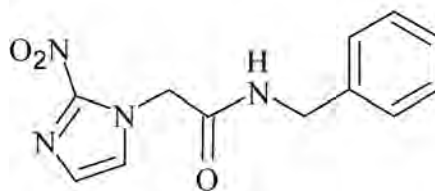
## DETERMINACIÓN

En balón de boca esmerilada de 250 mL, introducir 0,75 g de la muestra finamente pulverizada y 15 mL de hidróxido de potasio etanólico 0,5 M SV. Calentar bajo reflujo, en baño maría, durante 30 minutos. Dejar enfriar, lavar el condensador con 20 mL de etanol. Titular el exceso de hidróxido de potasio con ácido clorhídrico 0,5 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido de potasio etanólico 0,5 M SV equivale a 61,050 mg de ácido benzoico (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente bien cerrado, protegido de la luz y del calor.

### BENZNIDAZOL Benznidazolium



C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>; 260,25  
benznidazol; 01153

2-Nitro-*N*-(fenilmetil)-1*H*-imidazol-1-acetamida  
[22994-85-0]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, con relación a la sustancia desecada.



## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, levemente amarillento, inodoro, insípido y estable al aire.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, muy soluble en dimetilsulfóxido, fácilmente soluble en dimetilformamida, soluble en hexano, ligeramente soluble en etanol, metanol, acetato de etilo y cloruro de metileno, poco soluble en acetona, muy poco soluble en cloroformo, alcohol isopropílico, glicerol y prácticamente insoluble en éter de petróleo. Muy poco soluble en hidróxido de sodio 0,1 M y ácido clorhídrico 0,1 M.

**Constantes físico químicas.**

*Banda de fusión (5.2.2):* 188 °C a 190 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de benznidazol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución muestra obtenida en *Determinación*, exhibe máximo de absorción en 316 nm, idéntico al observado en el espectro de la solución estándar. La absorbancia en 316 nm es de, aproximadamente, 0,352.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de acetato de etilo y metanol (85:15) como fase móvil. Saturar a cuba previamente con la fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa 5 mL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 10 mg/mL de la muestra en metanol.

*Solución (2):* solución a 10 mg/mL de benznidazol SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar con solución extemporánea de cloruro de estaño SR, dejar secar y colocar en recipiente con gases nitrosos, por 10 minutos. Eliminar el exceso de gases nitrosos con corriente de aire frío y nebulizar con diclorhidrato de *N*-(1-naftil) etilenodiamina SR. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**D.** Disolver cerca de 30 mg de muestra en 3 mL de metanol en tubo de ensayo, calentandola ligeramente. Añadir 1 mL de clorhidrato de hidroxilamina 2 M en agua. Calentar, ligeramente, en baño maría ajustado para temperatura entre

70 °C y 90 °C, durante cerca de 1 minuto. Enfriar y añadir 1 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y 1 mL de cloruro férrico a 5% (p/v). Se produce coloración castaño-violeta.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Cloruros.** Disolver 30 mg de la muestra en 3 mL de metanol en tubo de ensayo y añadir 5 mL de ácido nítrico a 12% (v/v) y 5 mL de nitrato de plata SR. No ocurre turbidez.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exactamente, cerca de 0,12 g de la muestra, para balón volumétrico de 200 mL y añadir 150 mL de metanol. Agitar, mecánicamente, hasta completa solubilización. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Diluir, sucesivamente, en ácido clorhídrico 0,1 M, hasta concentración de 0,0012% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración y utilizando los mismos solventes. Determinar las absorbancias de las soluciones en 316 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular el tenor de C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticamente cerrados y al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

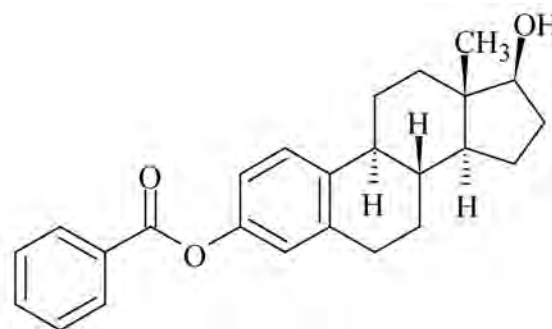
Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antichagásico.

### BENZOATO DE ESTRADIOL

#### Estradioli benzoas



C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>; 376,49

benzoato de estradiol; 03597

3-Benzoato de (17β)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol [50-50-0]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 103,0% de C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco el blancoamarillento, inodoro y estable al aire.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en la acetona, poco soluble en etanol y aceites vegetales.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 191 °C a 196 °C

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +57° a +63°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 1,0% (p/v) en dioxano.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de benzoato de estradiol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, coloración, fluorescencia y dimensión a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

**C.** Disolver 2 mg en 2 mL de ácido sulfúrico. La solución se presenta amarilloverdosa y con fluorescencia azul. Añadir 2 mL de agua destilada, a coloración pasa para anaranjada.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de tolueno y etanol (90:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,2 g de la muestra en una mezcla de metanol y cloroformo (1:9) y completar el volumen para 10 mL con la misma mezcla.

*Solución (2):* diluir 2,5 mL de la *Solución (1)* y completar el volumen para 50 mL con mezcla de metanol y cloroformo (1:9).

*Solución (3):* disolver 25 mg de benzoato de estradiol SQR en una mezcla de metanol y cloroformo (1:9) y completar el volumen para 25 mL con la misma mezcla.

*Solución (4):* diluir 2 mL de la *Solución (3)* y completar el volumen para 10 mL con mezcla de metanol y cloroformo (1:9).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Calentar a 110 °C durante 10 minutos. Nebulizar la placa caliente con solución etanólica de ácido sulfúrico. Calentar nuevamente a 110 °C durante 10 minutos. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (4)* (1,0%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C durante 3 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Como máximo 0,2%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 25 mg de la muestra y disolver en etanol. Diluir para 250 mL con el mismo solvente. Transferir 10 mL de la solución para balón volumétrico de 100 mL, diluir y completar el volumen con etanol. Medir la absorbancia de la solución resultante en 231 nm, utilizando etanol para ajuste del cero. Calcular el tenor de C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> en la muestra considerando A (1%, 1 cm) = 500, en 231 nm, en etanol.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados y protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

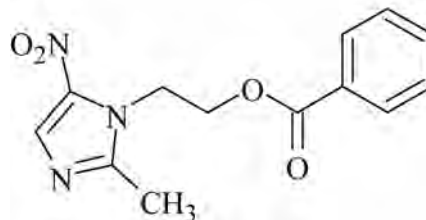
## CLASE TERAPÉUTICA

Estrógeno.

---

**BENZOILMETRONIDAZOL**  
**Metronidazoli benzoas**


---



C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; 275,26

benzoin metronidazol; 01166

1-Benzoato de 2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-etanol  
[13182-89-3]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,0% de C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino o copos, blanco a blancoamarillento.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en cloroformo, soluble en acetona, poco soluble en etanol.

**Constantes físico químicas.**

*Banda de fusión (5.2.2):* 99 °C a 102 °C.

## IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de *Identificación C.* y *D.* pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas *A.* y *B.* La prueba de *Identificación A.* puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas *B.*, *C.* y *D.*

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de benzoil metronidazol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,001% (p/v) en ácido clorhídrico 1 M, exhibe máximos de absorción en 232 nm y en 275 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de benzoil metronidazol SQR. La absorbancia en 232 nm está comprendida entre 0,525 y 0,575.

**C.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

**D.** A 20 mg de la muestra, añadir 20 mg de zinc en polvo, 2 mL de agua y 1 mL de ácido clorhídrico. Calentar en baño maría por 5 minutos y enfriar a 0 °C. La solución resultante responde la reacción de amina aromática primaria (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez.** Disolver 2 g de la muestra en 40 mL de mezcla de dimetilformamida y agua (1:1), previamente neutralizada con ácido clorhídrico 0,02 M o hidróxido de sodio 0,02 M utilizando 0,2 mL de rojo de metilo SI como indicador. No más que 0,25 mL de hidróxido de sodio 0,02 M SV es necesario para mudar el color del indicador.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y acetato de etilo, como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución de la muestra a 20 mg/mL en acetona.

*Solución (2):* diluir cuantitativamente la *Solución (1)* en acetona, para obtener solución a 0,1 mg/mL de benzoil metronidazol.

*Solución (3):* solución de benzoil metronidazol SQR a 0,1 mg/mL en acetona.

*Solución (4):* diluir 4 mL de la *Solución (3)* para 10 mL con acetona.

*Solución (5):* solución conteniendo metronidazol SQR a 0,2 mg/mL y de 2-metil-5-nitroimidazol SQR (*Impureza A*) a 0,2 mg/mL en acetona.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (3)* (0,5%), y no más del que tres manchas secundarias son más intensas que aquella obtenida con la *Solución (4)* (0,2%). La prueba solamente será válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (5)* presentar de los manchas principales nítidamente separadas.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método IV*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra, en estufa a 80 °C, por 3 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 0,25 g de la muestra en 50 mL de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente o utilizando cloruro de metilrosalínio SI (cristal violeta) hasta cambio de color para verde azulado. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 27,526 mg de C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiprotozoario, antibacteriano.

## BENZOILMETRONIDAZOL SUSPENSIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad de  $C_{13}H_{13}N_3O_4$ .

### IDENTIFICACIÓN

La prueba A. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B. y C. La prueba de *Identificación* B. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas A. y C.

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 250 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximo de absorción en 308 nm, idéntico al observado en el espectro de la solución estándar.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** A un volumen de la suspensión oral equivalente a 20 mg de benzoil metronidazol, añadir 20 mg de zinc en polvo, 1 mL de agua y 1 mL de ácido clorhídrico. Calentar en baño maría durante 5 minutos. Enfriar a 0 °C. La solución resultante responde la reacción de amina aromática primaria (**5.3.1.1**).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 5,5 a 6,5. Determinar en la suspensión oral reconstituida conforme indicado en el rótulo.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volumen de la suspensión oral equivalente a 0,4 g de benzoil metronidazol para balón volumétrico de 100 mL, añadir 10 mL de dimetilformamida y 60 mL de etanol. Dejar en ultrasonido por 15 minutos, agitar mecánicamente por 15 minutos, completar el volumen con etanol, homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, en etanol, hasta concentración de 0,002% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando los mismos solventes. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 308 nm, utilizando etanol para ajuste del cero. Calcular la cantidad de

$C_{13}H_{13}N_3O_4$  en la suspensión oral a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 150 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de metanol y agua (50:50).

*Solución muestra:* transferir volumen de la suspensión oral equivalente a 0,2 g de benzoil metronidazol para balón volumétrico de 50 mL, añadir 35 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Enfriar a la temperatura ambiente, completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con la *Fase móvil*, obteniendo solución a 0,2 mg/mL.

*Solución estándar:* transferir 50 mg de benzoil metronidazol SQR para balón volumétrico de 25 mL, añadir 20 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Enfriar a la temperatura ambiente, completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, obteniendo solución a 0,2 mg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{13}N_3O_4$  en la suspensión oral a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y *Solución muestra*.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## BICARBONATO DE POTASIO Kalli hydrogenocarbonas

$KHCO_3$ ; 100,12

bicarbonato de potasio; 01248

Sal de potasio del ácido carbónico (1:1)

[298-14-6]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $KHCO_3$ , con relación a la sustancia desecada.



## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, cristalino, o cristales incoloros. Cuando calentado, sustancia seca o en solución, se convierte gradualmente en carbonato de potasio.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua y prácticamente insoluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** A 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la solución, añadir 0,1 mL de fenolftaleína SI. La solución adquiere coloración rosa pálida. Calentar. O gas evapora, y la coloración se torna roja.

**B.** Responde a las reacciones del ion carbonato (5.3.1.1).

**C.** Responde a las reacciones del ion bicarbonato (5.3.1.1).

**D.** La solución obtenida en *Aspecto* de la solución responde a las reacciones del ion potasio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 5 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. La solución obtenida es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**pH (5.2.19).** Como máximo 8,6. Determinar en la solución obtenida en *Aspecto* de la solución.

**Sodio.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría de absorción atómica con llama* (5.2.13.1.1), *Método I*. Utilizar espectrómetro provisto de llama alimentada con mezcla de aire y acetileno, con fuente emisora de luz a 589,6 nm. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

*Solución (1):* disolver 1 g de la muestra en agua y completar para 100 mL con el mismo solvente.

*Solución (2):* preparar solución a 0,1% (p/v), en agua, utilizando cloruro de sodio grado analítico. Preparar las soluciones de la curva analítica por dilución secuencial en agua.

Añadir a la *Solución (1)* y la *Solución (2)* cantidad equivalente a 0,5% (v/v) de una solución de cloruro de cesio a 1% (p/v). Como máximo 0,5% de sodio (5000 ppm).

**Amoníaco (5.3.2.6).** Utilizar 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la solución. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Calcio (5.3.2.7).** Utilizar 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la solución. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Determinar en 2,4 g de la muestra. Como máximo 0,015% (150 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Determinar en 10 g de la muestra. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Disolver 2 g de la muestra en 25 mL de agua y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para metales pesados*, no habiendo la necesidad de ajustar el pH. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar en 8 g de la muestra. Como máximo 0,015% (150 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra, en gel de sílice, por 4 horas. Como máximo 0,3%.

## DETERMINACIÓN

Disolver 0,8 g de la muestra en 50 mL de agua exenta de dióxido de carbono. Añadir 0,1 mL de anaranjado de metilo SI. Titular con ácido clorhídrico M SV hasta a coloración amarilla comience a cambiar para rosa amarillenta. Calentar cuidadosamente y hervir por 2 minutos. La solución se torna amarilla. Enfriar y titular hasta obtener coloración rosa amarillenta. Cada mL de ácido clorhídrico M SV equivale a 100,100 mg de  $\text{KHCO}_3$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Adyuvante farmacotécnico.

**BICARBONATO DE SODIO****Natrii hydrogenocarbonas**

$\text{NaHCO}_3$ ; 84,01

bicarbonato de sodio; 01249

Sal de sodio del ácido carbónico (1:1)

[144-55-8]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $\text{NaHCO}_3$ .

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, cristalino, inodoro. Cuando calentado, seco o en solución, se convierte, gradualmente, en carbonato de sodio.

**Solubilidad.** Soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Preparar solución de bicarbonato de sodio a 5% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono. A 5 mL de esta solu-

ción, añadir 0,1 mL de solución de fenolftaleína SI. Se desarrolla coloración rosa. Bajo calefacción, hay liberación de gas y la coloración de la solución cambia para rojo.

**B.** Responde a las reacciones de los iones carbonato y bicarbonato (5.3.1.1).

**C.** Responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 5% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**Amoníaco (5.3.2.6).** Diluir 10 mL de la solución descrita en *Aspecto de la solución* para 15 mL con agua. Proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para amoníaco*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Arsénico (5.3.2.5).** A 0,5 g de muestra, añadir ácido sulfúrico 3,5 M hasta que cesela efervescencia. Proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para arsénico*. Como máximo 0,0002% (2 ppm).

**Carbonatos.** O pH (5.2.19) de la solución descrita en *Aspecto de la solución*, recién preparada, no es superior a 8,6.

**Calcio (5.3.2.7).** Neutralizar la suspensión de 1 g en 10 mL de agua con ácido clorhídrico y diluir para 15 mL con agua. Proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para calcio*. Como máximo 0,01% (100 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** A 7 mL de la solución descrita en *Aspecto de la solución*, añadir 2 mL de ácido nítrico y diluir para 15 mL con agua. Proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para cloruro*. Como máximo 0,015% (150 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Disolver 0,5 g de la muestra en 5 mL de ácido clorhídrico. Proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para hierro*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Disolver 2 g de la muestra en la mezcla de 2 mL de ácido clorhídrico y 18 mL de agua. Utilizar 12 mL de la solución y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para metales pesados*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Suspender 1 g de la muestra en 10 mL de agua y añadir ácido clorhídrico hasta neutralidad. Proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,015% (150 ppm).

#### DETERMINACIÓN

Disolver 1,5 g de la muestra en 50 mL de agua exenta de dióxido de carbono. Titular con ácido clorhídrico M SV, utilizando 0,2 mL de anaranjado de metilo SI como indicador. Cada mL de ácido clorhídrico M SV corresponde a 84,010 mg de NaHCO<sub>3</sub>.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

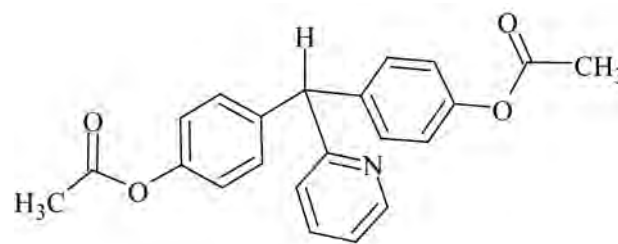
Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antiácido.

### BISACODILO

#### Bisacodylum



C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>; 361,39  
bisacodilo; 01287

1,1'-Diacetato de 4,4'-(2-piridinilmetileno)bis-fenol  
[603-50-9]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>, con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona, poco soluble en etanol, muy poco soluble en éter etílico. Soluble en ácidos minerales diluidos.

#### Constantes físico químicas

*Banda de fusión (5.2.2):* 131 °C a 135 °C.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra desecada a 105 °C, hasta peso constante, y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de bisacodilo SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 350 nm, de la solución de la muestra a 0,001% (p/v) en hidróxido de potasio metanólico 0,6% (p/v), exhibe máximo en 248 nm y un hombro en 290 nm. La absorbancia en 248 nm es de, aproximadamente, 0,632 a 0,672.

**C.** Nebulizar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas* con la mezcla de solución de yodo 0,05 M y

ácido sulfúrico *M* (50:50). La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Agitar 1,0 g de la muestra con 20 mL de agua exenta de dióxido de carbono. Calentar hasta ebullición, enfriar y filtrar. Como máximo 0,2 mL de hidróxido de sodio 0,01 *M* es gastado para neutralizar el filtrado, utilizando rojo de metilo SI como indicador. Como máximo 0,4 mL de ácido clorhídrico 0,01 *M* es gastado para neutralizar el filtrado, utilizando el mismo indicador.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de xileno y metiletilcetona (50:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 mL de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,2 g de la muestra en acetona y completar el volumen para 10 mL con el mismo solvente.

*Solución (2):* diluir 1,0 mL de la *Solución (1)* para 10 mL con acetona.

*Solución (3):* disolver 20 mg de bisacodilo SQR en acetona y completar el volumen para 10 mL con el mismo solvente.

*Solución (4):* diluir 1,0 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con acetona.

*Solución (5):* diluir 5,0 mL de la *Solución (4)* para 10 mL con acetona.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire, si necesario calentar la placa a 105 °C. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no debe ser más intenso que la mancha obtenida con la *Solución (4)* (1,0%) y ninguna otra mancha debe ser más intenso que la mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (5)* (0,5%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.4.5)*. Disolver 0,250 g de la muestra en 70 mL de ácido acético glacial, añadir de las gotas de 1-naftolbenzeína SI y titular con ácido perclórico 0,1 *M* SV. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 36,139 mg de C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y en temperatura ambiente.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Catártico.

## BISACODILO COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>. Los comprimidos deben ser revestidos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Extraer cantidad del polvo equivalente a 50 mg de bisacodilo con cloroformo, filtrar, evaporar el filtrado hasta la sequedad y disolver el residuo con 10 mL de solución de ácido sulfúrico a 0,5% (v/v). A 2 mL de la solución obtenida, añadir 50 µL de yoduro de potasio mercurio SR. Un precipitado blanco es formado.

**C.** A 2 mL de la solución obtenida en la prueba B. de *Identificación*, añadir ácido sulfúrico. Se desarrolla coloración violeta.

**D.** Hervir 2 mL de la solución obtenida en la prueba B. de *Identificación* con un poco de ácido nítrico. Se desarrolla coloración amarilla. Enfriar y añadir hidróxido de sodio 5 *M*. Se desarrolla coloración marrónamarillenta.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba. Realizar a etapa ácida en ácido clorhídrico 0,1 *M* por 120 minutos. A segunda etapa debe ser realizada con solución de bicarbonato de sodio a 1,5% (p/v) por 60 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba. Proceder conforme descrito en *Determinación*. Preparar solución con concentración final de 0,5 mg/mL.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel

de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de xileno y metilcelulosa (50:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 mL de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: agitar cantidad de polvo equivalente a 20 mg de bisacodilo con 2 mL de acetona por 10 minutos, centrifugar y utilizar el sobrenadante líquido.

*Solución (2)*: diluir 3 volúmenes de la *Solución (1)* para 100 volúmenes con acetona.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, que no sea referente a los excipientes, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (3%).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2)**. Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3)**. Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 265 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con gel de sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (4,6 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Tampón acetato de sodio 0,074 M*: contiene 10,06 g de acetato de sodio trihidratado en agua para producir 1000 mL. Ajustar el pH a 7,4 con ácido acético a 2,5% (v/v).

*Fase móvil*: mezcla de *Tampón acetato de sodio 0,074 M* y acetonitrilo (50:50).

*Solución muestra*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 50 mg de bisacodilo para balón volumétrico de 100 mL y añadir 12 mL de agua. Agitar mecánicamente por 15 minutos y someter a baño de ultrasonido, a la temperatura ambiente, por 15 minutos. Añadir 50 mL de acetonitrilo, agitar mecánicamente y sonicar por períodos de 15 minutos. Completar el volumen con acetonitrilo, homogeneizar y centrifugar por 15 minutos. Filtrar el sobrenadante y utilizar el filtrado en las determinaciones.

*Solución estándar*: disolver cantidad, exactamente pesada, de bisacodilo SQR en acetonitrilo y diluir adecuadamente para obtener solución a 0,5 mg/mL.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor

de C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y en temperatura ambiente.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## BISACODILO SUPOSITORIOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas*. Aplicar en la placa cromatográfica 2 µL de cada una de las soluciones y utilizar bisacodilo SQR a 1% (p/v) en acetona, como *Solución (2)*. La mancha principal del cromatograma de la *Solución (1)* corresponde a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Disolver cantidad de supositorios conteniendo el equivalente a 0,15 g de bisacodilo en 150 mL de éter de petróleo. Filtrar, lavar el residuo con éter de petróleo hasta el mismo esté libre de material oleoso y secar a 100 °C. Disolver el residuo en cantidad mínima de cloroformo levemente calentado y solubilizar en 10 mL de ácido sulfúrico a 0,5% (v/v). A 2 mL de la solución obtenida, añadir 50 µL de yoduro de potasio mercurio SR. Un precipitado blanco es formado.

**D.** A 2 mL de la solución obtenida en la prueba **C.** de *Identificación*, añadir ácido sulfúrico. Se desarrolla coloración violeta.

**E.** Hervir 2 mL de la solución obtenida en la prueba **C.** de *Identificación* con un poco de ácido nítrico. Se desarrolla coloración amarilla. Enfriar y añadir hidróxido de sodio 5 M. Se desarrolla coloración marrónamarillenta.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1)**. Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6)**. Cumplela prueba. Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas**. Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel



de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de xileno y metiltilcetona (50:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 mL de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** agitar cantidad de supositorios conteniendo el equivalente a 20 mg de bisacodilo con 20 mL de éter de petróleo y filtrar. Lavar el residuo con éter de petróleo hasta el mismo esté libre del material oleoso y disolver en 2 mL de acetona.

**Solución (2):** diluir 3 volúmenes de la *Solución (1)* para 100 volúmenes con acetona.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (3%).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver cantidad de supositorios conteniendo el equivalente a 0,1 g de bisacodilo en 80 mL de ácido acético glacial previamente neutralizado con ácido perclórico 0,02 M SV, utilizando 1-naftolbenzéina SI para verificar la neutralización. Titular con ácido perclórico 0,02 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,02 M SV equivale a 7,228 mg de C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>.

**B.** Proceder conforme descrito en *Determinación* de la monografía de *Bisacodilo comprimidos*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

**Solución muestra:** transferir cantidad de supositorios conteniendo el equivalente a 0,1 g de bisacodilo para embudo de separación de 500 mL y añadir 150 mL de *n*-hexano. Agitar mecánicamente hasta que los supositorios estén disueltos. Añadir 50 mL de acetonitrilo, agitar por 1 minuto y Aguardar a separación de las fases. Transferir la fase inferior para balón volumétrico de 200 mL. Extraer el contenido remanente en el embudo de separación con de los porciones de 50 mL de acetonitrilo, reunir as capa inferiores en el balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con acetonitrilo. Agitar y filtrar.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el

tenor de C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y en temperatura ambiente.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## **BOLDO** **Boldus folium**

*Peumus boldus* Molina – MONIMIACEAE

La droga vegetal es constituida de hojas secas conteniendo, por lo menos, 1,5% de aceite volátil y por lo menos 0,1% de alcaloides totales expresados en boldina.

## NOMBRES POPULARES

Boldo-del-chile.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga presenta olor aromático característico, alcanforado y levemente acre, que se acentúa aplastándolo. Sabor amargo y un tanto acre.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Hoja simple, entera, elíptica, elíptico ovalada, elíptico obovada u obovada, de ápice obtuso, retuso o agudo y base redondeada, obtusa o cuneada, ápice y base simétricos o asimétricos, margen ligeramente revoluto, lámina coriácea, quebradiza, verde grisáceo a grisáceoplateado, puntas levemente translúcidas, correspondientes a cavidades secretoras, visibles a ojo o con lente de aumento de seis veces, de 1,2 cm a 7,0 cm de largo y 0,6 cm a 5,0 cm de ancho; lámina pilosa, con tricomas estrellados visibles con lente de aumento, comúnmente caducos en la parte adaxial, siendo esa parte áspera al tacto debido a las prominencias de la base de los tricomas; venación camptódroma bronquidródoma. Pecíolo corto, piloso, midiendo de 0,1 cm a 0,5 cm de largo y de 0,1 cm a 0,2 cm de ancho, cóncavo en la parte adaxial, con de los pequeñas costillas laterales, y convexo en la parte abaxial, con mayor densidad de tricomas en esa parte.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Lámina foliar de simetría dorsiventral, hipoestomática, con estomas anomocíticos. En vista frontal, la cutícula es lisa y la epidermis dirigida para la parte adaxial, en la región entre las nervaduras, presenta células poligonales de paredes anticlinales espesas, poco sinuosas y, en la parte abaxial, células de diferentes formas, con paredes sinuosas, espesas; los estomas se sitúan arriba de las demás células epidérmicas y son acompañados por cuatro a ocho células; en la región de la nervadura principal, las células dirigidas para la parte adaxial presentan diferentes formas, son poco alargadas, de

tamaño homogéneo y de paredes rectilíneas, mientras que las dirigidas para la parte abaxial son más alargadas y tienen diferentes tamaños; entre las nervaduras por transparencia, son visibles células secretoras; los tricomas son estrellados, más frecuentes en la parte adaxial y formados por diferentes números de largas células de paredes espesadas; generalmente las células epidérmicas tienen disposición radial en torno de la porción basal del tricoma. En sección transversal, la cutícula es más espesa en la parte adaxial, la epidermis es uniestratificada, con células alargadas y de paredes espesas; la hipodermis, también presenta paredes espesas, es uniestratificada, raramente biestratificada, ocurre en ambas partes, exclusivamente en la región de la nervadura principal en la parte abaxial; la epidermis y la hipodermis, en general, son prominentes alrededor de la base de cada tricoma; el parénquima en empalizada es uniestratificado o biestratificado, de células columnares más alargadas, mientras que la segunda capa es más flexible, con células menores y con mayor concentración de granos de almidón; el parénquima esponjoso posee varias capas de células de diferentes formas y grandes espacios intercelulares; haces colaterales secundarios se distribuyen en el mesófilo, envueltos por borde completo o no de fibras, o por endodermis, o hay agrupamientos xilemáticos envueltos por endodermis. En la nervadura principal, en sección transversal, la cutícula es más espesa, principalmente en la parte abaxial, donde las células epidérmicas son pequeñas y la hipodermis generalmente presenta de los capas de células en ambas partes; el colénquima es angular y más desarrollado junto a la parte abaxial; el parénquima está formado por células poligonales de paredes espesas; el sistema vascular está formado por un único haz colateral, envuelto por endodermis y borde de fibras muy esclerificadas; pueden haber otros de los haces menores, dirigidos para la parte adaxial, siendo el conjunto envuelto por borde de fibras. En toda la lámina, en la hipodermis, colénquima y parénquimas hay células que contienen compuestos fenólicos; en el parénquima hay mayor concentración de granos de almidón y son frecuentes las células secretoras esféricas, unicelulares, de gran volumen y de paredes suberizadas; cristales de oxalato de calcio, generalmente en la forma de monocristales o cristales prismáticos son encontrados en la epidermis y bajo la forma de bastones, muy pequeños, finos y agrupados, en los parénquimas; hay gotas lipídicas en todos los tejidos. El peciolo, en vista frontal, presenta cutícula levemente ondulada, epidermis formada por células pequeñas, cuadrangulares y de paredes anticlinales espesas, muchas conteniendo compuestos fenólicos, y muchos tricomas estrellados, iguales a los de la lámina; varias células secretoras esféricas, de gran volumen y con paredes suberizadas son visibles por transparencia. En sección transversal, el peciolo posee de los costillas laterales, dirigidas para la parte adaxial; la cutícula es espesa, las células epidérmicas son pequeñas, los tricomas son más comunes en la parte abaxial y su inserción puede llegar hasta el parénquima cortical; la hipodermis es uniestratificada, raramente biestratificada, formada por células pequeñas de paredes espesas; el colénquima es angular y el parénquima cortical está formado por células poligonales, de paredes muy espesas, pequeños cristales de oxalato de calcio, normalmente monocristales aislados o agrupamientos en forma de bastones, además de gotas lipídicas y de células secretoras de gran volumen y de paredes suberizadas; la endodermis es continua, formada por

células redondeadas a elípticas, con gran cantidad de granos de almidón; el sistema vascular está representado por un haz colateral abierto y central, presentando floema con o sin una calota de fibras o fibras dispersas, aisladas o agrupadas; el procámbium es evidente y posee gran cantidad de granos de almidón; el xilema tiene distribución en radios y puede presentar fibras aisladas o en pequeños grupos junto a sus células conductoras, además de un expresivo agrupamiento de fibras junto a los elementos protoxilemáticos.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. La observación microscópica del polvo exige utilización de hidrato de cloral. Son características: coloración amarillo verdosa a amarillo parda; tricomas estrellados íntegros y aislados o parte de estos, en vista frontal y/o en vista lateral; porciones de epidermis de la región del mesófilo, con células de paredes espesadas y con campos de puntas visibles, en vista frontal; porciones de epidermis con estomas, en vista frontal; porciones de la epidermis con células de paredes espesas, mostrando la base de tricoma estrellado, en vista frontal; fragmentos de epidermis con porciones de nervaduras, en vista frontal; porciones de la epidermis del peciolo, con células secretoras visibles por transparencia, en vista frontal; porciones del mesófilo con células secretoras, en vista frontal; porciones del mesófilo con idioblasto cristalífero y célula con compuestos fenólicos, en vista frontal; agrupamientos de fibras, en sección longitudinal; fragmentos del sistema vascular con porciones de fibras, elementos traqueales, parénquima con porciones de fibras, en sección longitudinal; fragmentos de la lámina con porciones de epidermis, de hipodermis y de parénquima en empalizada, en sección transversal; fragmentos de epidermis y de hipodermis, en sección transversal; porciones de parénquima en empalizada con células secretoras y con células conteniendo cristales en forma de bastones, en sección transversal; fragmentos de la región del mesófilo, en sección transversal.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Triturar algunas hojas con etanol. Evaporar o etanol en baño maría. Añadir al residuo resultante algunas gotas de la solución de vanilina a 1% (p/v) en ácido clorhídrico SR. Se desarrolla coloración castaño rojiza o roja intenso.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de metanol, dietilamina y tolueno (10:10:80) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 40 µL (o 6 µL) de la *Solución (1)* y 20 µL (o 2 µL) de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: transferir 0,5 g de la droga pulverizada para balón de 50 mL, añadir una mezcla de 1 mL de ácido clorhídrico 2 M y 20 mL de agua. Homogeneizar. Calentar en baño maría, bajo reflujo, durante 10 minutos. Enfriar y filtrar. Añadir al filtrado 2 mL de hidróxido de amonio 6 M. Extraer el filtrado de los veces en embudo de separación con 20 mL de éter etílico en cada vez, con agitación mode-

rada para evitar la formación de emulsión. Reunir las fases orgánicas y evaporar el solvente bajo presión reducida. Disolver el residuo en 1 mL de metanol.

**Solución (2):** disolver 2 mg de boldina SQR en 5 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Observar la placa bajo luz ultravioleta (365 nm). El cromatograma obtenido con la *Solución (2)* presenta una mancha azul rojiza. El cromatograma obtenido con la *Solución (1)* presenta mancha similar en posición y coloración a la mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución (2)*. Nebulizar la placa con yodobismutato de potasio aquo-acético. Dejar secar al aire por cinco minutos. Nebulizar la placa con nitrito de sodio SR. Observar a la luz visible después 30 minutos. La boldina presenta coloración castaña.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 3,0%.

**Agua (5.2.20.2).** Como máximo 10,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 10,0%.

**Cenizas insolubles en ácido (5.4.2.5).** Como máximo 6,0%.

## DETERMINACIÓN

### Alcaloides totales

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 304 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de la *Solución A* y *Solución B* (16:84), preparadas como descrito a continuación.

*Solución A:* mezcla de 0,2 mL de dietilamina y 99,8 mL de acetonitrilo.

*Solución B:* mezcla de 0,2 mL de dietilamina y 99,8 mL de agua, ajustar el pH para 3,0 utilizando ácido fórmico anhidro.

*Solución muestra:* pesar, exactamente, cerca de 1 g de la droga pulverizada en Erlenmeyer, añadir 50 mL de ácido clorhídrico 2 M y calentar en baño maría a 80 °C por 30 minutos, con agitación. Filtrar y resuspender el residuo con 50 mL de ácido clorhídrico 2 M y calentar en baño maría a 80 °C por 30 minutos, con agitación. Filtrar y repetir más una vez la operación con el residuo obtenido. Filtrar. Combinar los filtrados resfriados en embudo de separación y agitar con 100 mL de una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo (1:1). Descartar la fase orgánica. Ajustar el pH de la fase acuosa para 9,0 con hidróxido de amonio 6 M. Extraer la fase

acuosa con una porción de 100 mL, y de los porciones de 50 mL de cloruro de metileno. Combinar las fases orgánicas y evaporar en evaporador rotatorio hasta la sequedad. Transferir el residuo para balón volumétrico de 10 mL utilizando la *Fase móvil* como diluyente. Completar el volumen con la *Fase móvil* y mezclen.

*Solución estándar:* pesar exactamente cerca de 12 mg de boldina SQR. Disolver la cantidad pesada en balón volumétrico de 100 mL utilizando la *Fase móvil* como diluyente. Completar el volumen con *Fase móvil* y mezclen. Transferir 1 mL de la solución obtenida, utilizando pipeta volumétrica, para balón volumétrico de 10 mL. Completar el volumen con la *Fase móvil* y mezclen.

*Solución de resolución:* utilizar la *Solución muestra*.

Inyectar 20 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos a la boldina, cuyo tiempo de retención es de cerca de seis minutos, son cerca de 0,9 para isoboldina, 1,0 para boldina, 1,8 para *N*-óxido de isocoridina, 2,2 para laurotetanina, 2,8 para isocoridina y 3,2 para *N*-metil laurotetanina. Otros picos pueden estar presentes. La resolución entre los picos de isoboldina y de boldina no es menor que 1,0.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos referentes al estándar de boldina y a los seis alcaloides descritos e identificados en la *Solución de resolución*, o sea, en la *Solución muestra*. Calcular el tenor, en porcentaje, de alcaloides totales, expresado en boldina, según la expresión:

$$\% \text{ de boldina} = \frac{(\sum A_1) \times m_2}{A_2 \times m_1}$$

en que

$m_1$  = masa de la droga (g);

$m_2$  = masa de boldina SQR en la *Solución estándar* (g);

$\sum A_1$  = sumatoria de las área bajo los picos referentes a los seis alcaloides identificados en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra*;

$A_2$  = área bajo el pico referente a la boldina en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar*.

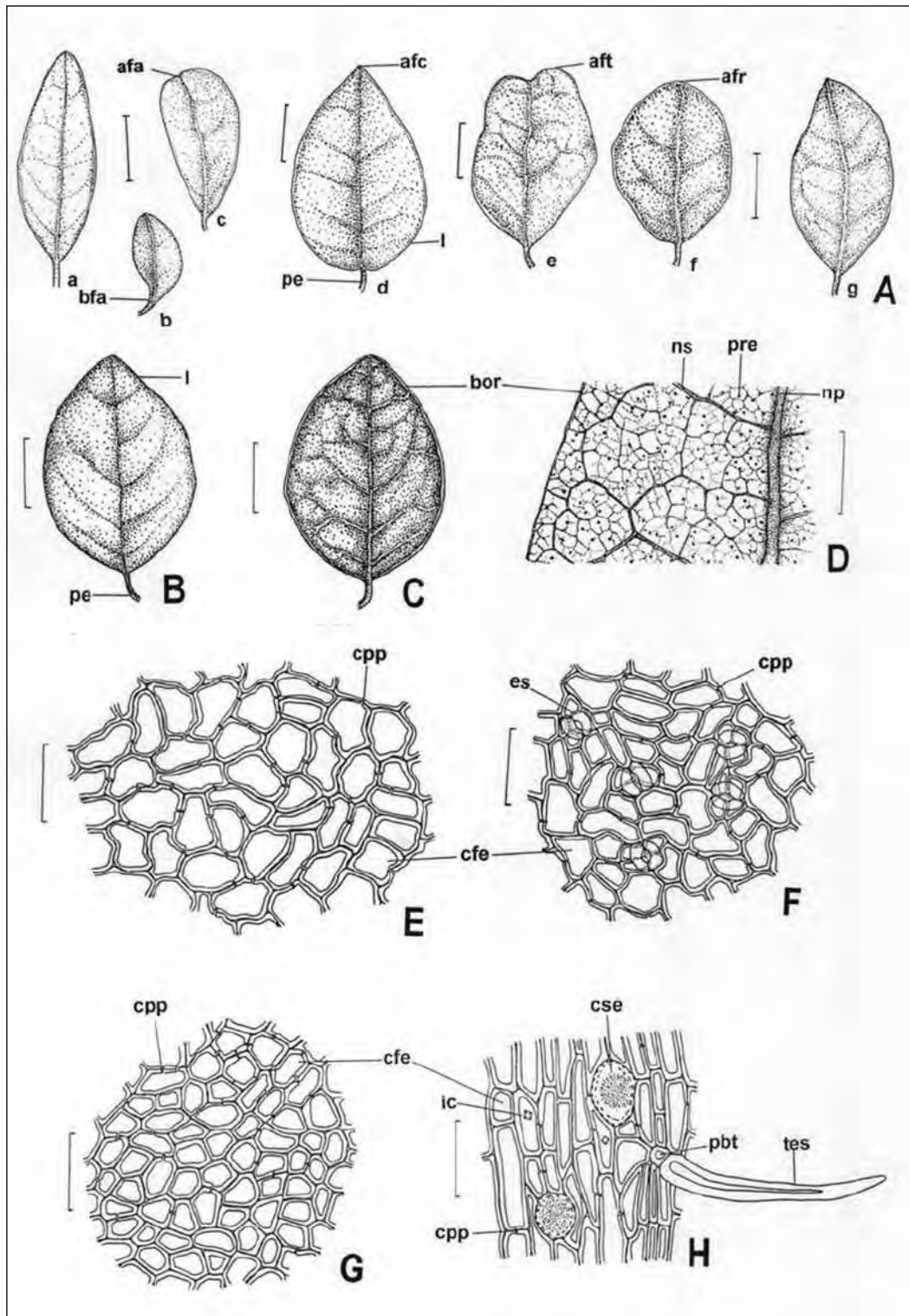
### Aceites volátiles

Proceder conforme descrito en *Determinación de aceites volátiles en drogas vegetales (5.4.2.7)*. Utilizar balón de 1000 mL conteniendo 500 mL de agua como líquido de destilación. Utilizar 0,5 mL de xileno. La droga previamente triturada debe ser turbolizada con 100 mL de agua. Transferir inmediatamente para el balón y proceder a hidrodestilación a partir de 50 g de la droga. Destilar durante 4 horas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y del calor.





**Figura 1 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Peumus boldus* Molina**

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A (a, b, c, e, f e g)** a 10 mm, en **A (d)** a 15 mm, en **B e C** a 14 mm, en **D** a 5 mm; en **E, F, G e H** a 100  $\mu$ m.

**A** – aspecto general de diferentes formas foliares: base foliar asimétrica (bfa); ápice foliar asimétrico (afa); ápice foliar acuminado (afc); peciolo (pe); lámina (l); ápice foliar retuso (aft); ápice foliar redondeado (afr). **B** – aspecto general de la parte adaxial foliar: pedicelo (pe); lámina (l). **C** – aspecto general de la parte abaxial foliar: borde (bor). **D** – detalle de porción de la parte abaxial de la lámina foliar, en vista frontal, mostrando parte de la nerviación de la región de la nervadura principal hasta el borde: borde (bor); nervaduras secundaria (ns); prominencia formada por la región basal del tricoma estrellado (pre); nervadura principal (np). **E** – detalle de porción de la epidermis dirigida para la parte adaxial, en la región del mesófilo, en vista frontal: campo primario de punta (cpp); célula fundamental de la epidermis (cfe). **F** – detalle de porción de la epidermis dirigida para la parte abaxial, en la región del mesófilo, en vista frontal: estoma (es); campo primario de punta (cpp); célula fundamental de la epidermis (cfe). **G** – detalle de porción de la epidermis en la región de la nervadura principal, dirigida para la parte adaxial, en vista frontal: campo primario de punta (cpp); célula fundamental de la epidermis (cfe). **H** – detalle de porción de la epidermis en la región de la nervadura principal, dirigida para la parte abaxial, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe); célula secretora (cse); idioblasto cristalífero (ic); campo primario de punta (cpp); porción basal de célula del tricoma partido (pbt); tricoma estrellado (tes).



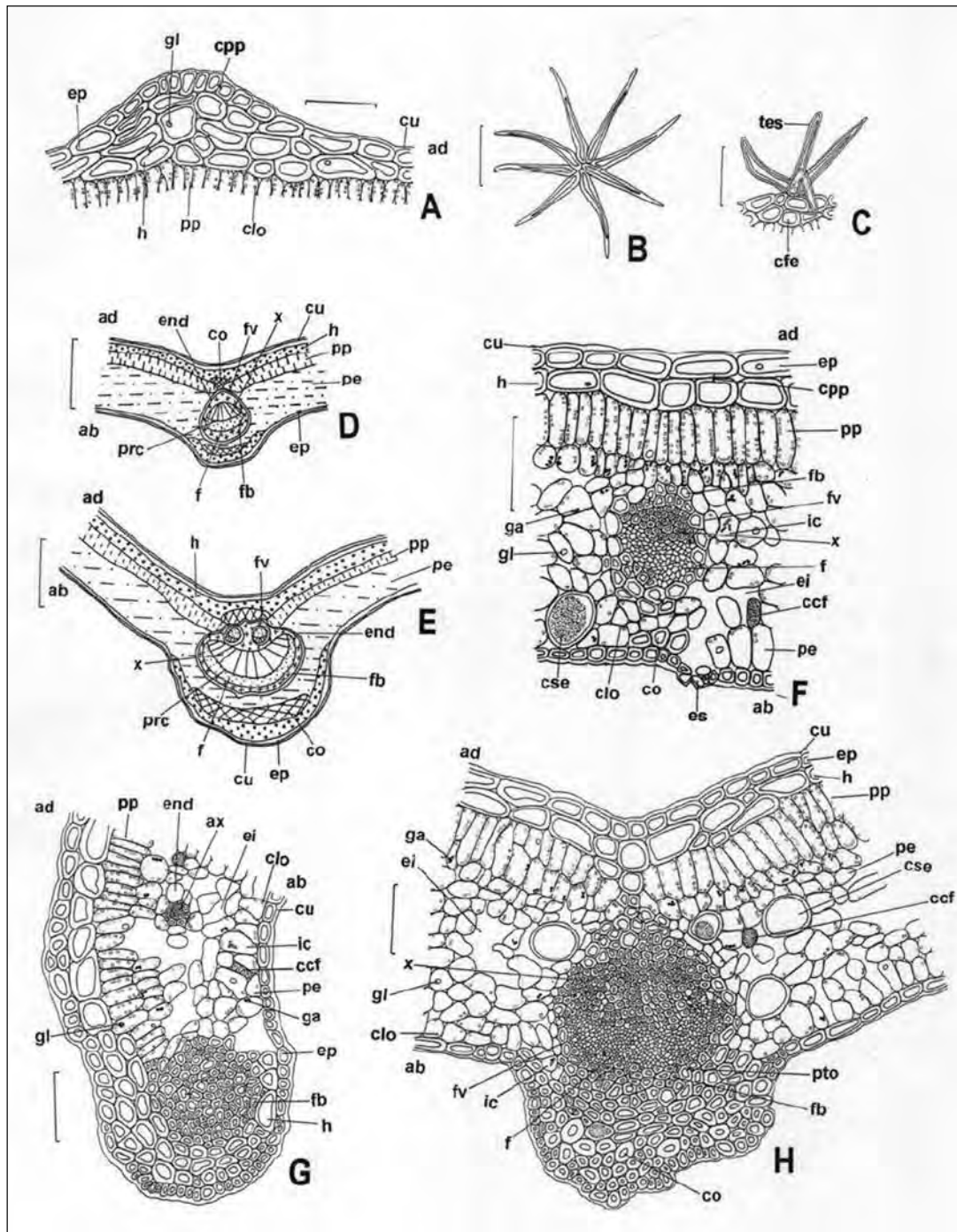


Figura 2 – Aspectos microscópicos en *Peumus boldus* Molina

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. . Las escalas corresponden en **A, C, F, G** e **E** a 100  $\mu\text{m}$ , en **B** a 400  $\mu\text{m}$ ; en **D** e **H** a 400  $\mu\text{m}$ .

**A** – detalle de porción de la lámina foliar en sección transversal, junto a la parte adaxial (ad), mostrando prominencia de la región basal del tricoma estrellado: cloroplastidio (clo); gota lipídica (gl); campo primario de punta (cpp); cutícula (cu); parte adaxial (ad); hipodermis (h); parénquima en empalizada (pp); epidermis (ep). **B** – detalle de porción de tricoma estrellado en vista frontal. **C** – detalle de tricoma estrellado en vista lateral: tricoma estrellado (tes); célula fundamental de la epidermis (cfe). **D** – esquema parcial de la región de la nervadura principal de la lámina foliar, en sección transversal, mostrando un único haz vascular: parte adaxial (ad); parte abaxial (ab); endodermis (end); colénquima (co); haz vascular (fv); xilema (x); cutícula (cu); hipodermis (h); parénquima en empalizada (pp); parénquima esponjoso (pe); epidermis (ep); fibras (fb); floema (f); procámbium (prc). **E** – esquema parcial de la región de la nervadura principal de la lámina foliar, en sección transversal, mostrando tres haces vasculares: parte adaxial (ad); parte abaxial (ab); hipodermis (h); haz vascular (fv); parénquima en empalizada (pp); parénquima esponjoso (pe); endodermis (end); fibras (fb); colénquima (co); epidermis (ep); cutícula (cu); floema (f); procámbium (prc); xilema (x). **F** – detalle de porción de la lámina foliar, en la región del mesófilo, en sección transversal, mostrando haz vascular secundario: parte adaxial (ad); parte abaxial (ab); epidermis (ep); cutícula (cu); campo primario de punta (cpp); hipodermis (h); parénquima en empalizada (pp); fibras (fb); haz vascular (fv); idioblasto cristalífero (ic); xilema (x); floema (f); grano de almidón (ga); gota lipídica (gl); espacio intercelular (ei); célula con compuestos fenólicos (ccf); parénquima esponjoso (pe); estoma (es); colénquima (co); cloroplastidio (clo); célula secretora (cse). **G** – detalle del borde en la región mediana de la lámina foliar, en sección transversal: parte adaxial (ad); parte abaxial (ab); parénquima en empalizada (pp); agrupamiento xilemático (ax); espacio intercelular (ei); cloroplastidio (clo); idioblasto cristalífero (ic); célula con compuestos fenólicos (ccf); parénquima esponjoso (pe); grano de almidón (ga); gota lipídica (gl); epidermis (ep); fibras (fb); hipodermis (h). **H** – detalle de porción de la región mediana de la lámina foliar, en sección transversal, en la región de la nervadura principal: parte adaxial (ad); parte abaxial (ab); grano de almidón (ga); espacio intercelular (ei); xilema (x); gota lipídica (gl); cloroplastidio (clo); haz vascular (fv); idioblasto cristalífero (ic); floema (f); colénquima (co); fibras (fb); punta (pto);

célula con compuestos fenólicos (ccf); célula secretora (cse); parénquima esponjoso (pe); parénquima en empalizada (pp); hipodermis (h); epidermis (ep); cutícula (cu).

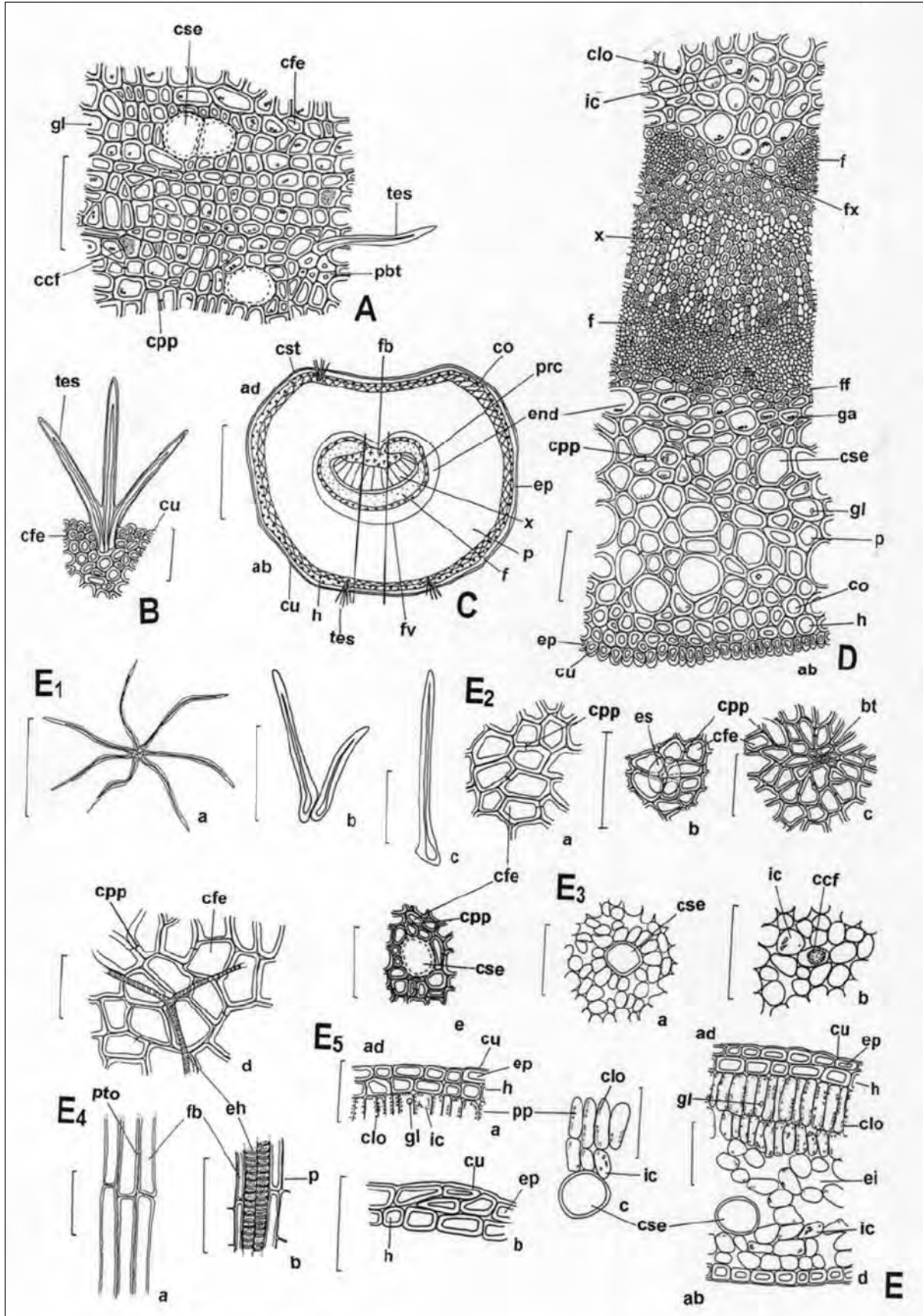


Figura 3 – Aspectos microscópicos y de la microscopia del polvo en *Peumus boldus* Molina

Complemento de la explicación de la **Figura 3**. Las escalas corresponden en **A, B, D y E** ( $E_2$  hasta  $E_5$ ) a 100  $\mu\text{m}$ , en **C** a 400  $\mu\text{m}$  y en **E** ( $E_1$ ) a 400  $\mu\text{m}$ . **A** – detalle de porción de la epidermis del peciolo, en vista frontal: gota lipídica (gl); célula con compuestos fenólicos (ccf); célula secretora (cse); campo primario de punta (cpp); célula fundamental de la epidermis (cfe); tricoma estrellado (tes); porción basal de células del tricoma estrellado (pbt). **B** – detalle de porción de la epidermis del peciolo, en vista lateral: tricoma estrellado (tes); célula fundamental de la epidermis (cfe); cutícula (cu).



C – esquema general del peciolo, en sección transversal: parte adaxial (ad); parte abaxial (ab); costilla (cst); fibras (fb); colénquima (co); procámbium (prc); endodermis (end); epidermis (ep); xilema (x); floema (f); parénquima (p); haz vascular (fv); tricoma estrellado (tes); hipodermis (h); cutícula (cu). D – detalle de porción del peciolo, en sección transversal, conforme destacado en C: parte abaxial (ab); hipodermis (h); cutícula (cu); epidermis (ep); colénquima (co); parénquima (p); gota lipídica (gl); célula secretora (cse); campo primario de punta (cpp); grano de almidón (ga); endodermis (end); xilema (x); floema (f); fibras del xilema (fx); floema (F); idioblasto cristalífero (ic); cloroplastidio (clo). E – detalles del polvo: célula fundamental de la epidermis (cfe); campo primario de punta (cpp); estoma (es); base del tricoma (bt); célula secretora (cse); célula con compuestos fenólicos (ccf); idioblasto cristalífero (ic); punta (pto); fibras (fb); elemento de vaso con espesamiento helicoidal (eh); parénquima (p); parte adaxial (ad); parte abaxial (ab); cloroplastidio (clo); gota lipídica (gl); cutícula (cu); epidermis (ep); hipodermis (h); parénquima en empalizada (pp); espacio intercelular (ei). E1 – detalles de tricomas: tricoma estrellado en vista frontal (a), porción de tricoma estrellado en vista lateral (b), célula aislada de tricoma estrellado, en vista lateral (c). E2 – detalles de la epidermis: porción de la epidermis en la región del mesófilo, en vista frontal (a), porción de la epidermis con estoma, en vista frontal (b), porción de la epidermis con células de paredes espesas, mostrando la base de tricoma estrellado, en vista frontal (c), fragmento de la epidermis con porción de nervadura, en vista frontal (d), porción de la epidermis del peciolo, en vista frontal (e). E3 – detalles del mesófilo, en sección transversal: porción del mesófilo con célula secretora (a), porción del mesófilo con cristales de oxalato de calcio y con célula conteniendo compuestos fenólicos (b). E4 – detalles de porciones del sistema vascular, en sección longitudinal: agrupamiento de fibras (a), fragmento del sistema vascular con porciones de fibras, de elementos traqueales y de parénquima (b). E5 – detalles de tejidos de la lámina foliar, en sección transversal: fragmento de la lámina con porción de epidermis, de hipodermis y de parénquima en empalizada (a), fragmento de la epidermis y de la hipodermis (b); porción de parénquima en empalizada con célula secretora y célula conteniendo cristales (c), fragmento de la región del mesófilo (d).

## BOLDO TINTURA

### Boldus tinctura

La tintura es preparada a partir de las hojas secas de *Peumus boldus* Molina – MONIMIACEAE, a 10,0% (p/v), por percolación o maceración, utilizando etanol a 60,0% (v/v) como líquido extrator. Contiene, por lo menos, 0,01% de alcaloides totales expresados en boldina.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Líquido límpido, castaño verdoso oscuro, de olor y sabor característicos.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Evaporar 10 mL de la tintura en baño maría hasta la sequedad. Añadir al residuo resultante algunas gotas de la solución de vanilina a 1% (p/v) en ácido clorhídrico SR. Se desarrolla coloración castaño rojiza o roja intenso.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de metanol, dietilamina y tolueno (10:10:80) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 10 µL de la *Solución* (1) y 5 µL de la *Solución* (2), recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución* (1): evaporar 25 mL de la tintura en baño maría hasta a consistencia de extracto mole. Triturar el residuo todavía caliente de los veces con 10 mL de ácido clorhídrico 2 M en cada vez. Filtrar y alcalinizar el filtrado en pH 9,0 con hidróxido de amonio 6 M. Extraer el filtrado de los veces en embudo de separación con 20 mL de éter etílico en cada vez, con agitación moderada para evitar la formación de emulsión. Reunir las fases orgánicas y evaporar el solvente en baño maría. Disolver el residuo en 0,5 mL de metanol.

*Solución* (2): disolver 2 mg de boldina SQR en 5 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Observar la placa bajo luz ultravioleta (365 nm). El cromatograma obtenido con la *Solución* (2) presenta una mancha azul rojiza. El cromatograma obtenido con la *Solu-*

*ción* (1) presenta mancha similar en posición y coloración a la mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución* (2). Nebulizar la placa con yodobismutato de potasio acuo-acético. Dejar secar al aire por cinco minutos. Nebulizar la placa con nitrito de sodio SR. Observar a la luz visible después 30 minutos. La boldina presenta coloración castaña.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Etanol (5.3.3.8.1).** 60 ± 5% (p/v). Proceder conforme descrito en *Método por destilación, Tratamientos especiales, Líquidos con más de 30% de alcohol*.

**Residuo seco (5.4.3.2.3).** Por lo menos 2,0%.

#### DETERMINACIÓN

##### Alcaloides totales

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Pesar exactamente cerca de 100 g de tintura. Evaporar en evaporador rotatorio hasta a consistencia de extracto blanda. Transferir cuantitativamente la muestra para un embudo de separación, utilizando algunos mililitros de agua. Añadir 6 mL de hidróxido de amonio 6 M. Agitar con sucesivas fracciones de 40 mL, 25 mL y 25 mL de cloruro de metileno. Verificar la completa extracción de los alcaloides por la adición de una gota de yoduro de potasio mercurio SR a algunas gotas de la fase acuosa. En el caso de reacción positiva, agitar la fase acuosa con sucesivas fracciones de 20 mL de cloruro de metileno hasta reacción de Mayer negativa. Reunir las fases orgánicas en embudo de separación y lavar con agua hasta a neutralidad. Añadir a la solución orgánica 2 g de sulfato de sodio anhidro, dejar en contacto por algunos minutos, con agitación casual. La solución orgánica debe esté límpida. Decantar y lavar el sulfato de sodio con 10 mL de cloruro de metileno tres veces. Reunir las fracciones orgánicas y evaporar en evaporador rotatorio. Transferir el residuo con la menor cantidad posible de cloruro de metileno para un Erlenmeyer, y añadir 20 mL de ácido sulfúrico 0,005 M. SV. Titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 0,01 M SV en presencia de rojo de metilo SI.

Calcular el tenor, en porcentaje, de alcaloides totales, expresado en boldina, según la expresión:

$$\% \text{ de boldina} = \frac{32,74 \times (20 - n)}{100 \times m}$$

en que

n = número de mililitros de hidróxido de sodio 0,01 M SV gastados;

m = masa de la tintura (g).

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 304 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de la *Solución A* y *Solución B* (16:84), preparadas como descrito a continuación.

*Solución A*: mezcla de 0,2 mL de dietilamina y 99,8 mL de acetonitrilo.

*Solución B*: mezcla de 0,2 mL de dietilamina y 99,8 mL de agua, ajustar el pH para 3,0 utilizando ácido fórmico anhidro.

*Solución muestra*: pipetear una alícuota de 10 mL de la tintura, que equivale a 1 g de la droga vegetal. Evaporar en baño maría a 80 °C hasta a consistencia de extracto mole. Triturar el residuo todavía caliente con 50 mL de ácido clorhídrico 2 M por cinco minutos. Filtrar y repetir o procedimiento más una vez con el residuo obtenido. Filtrar. Combinar los filtrados resfriados en embudo de separación y agitar con 100 mL de una mezcla de hexano y acetato de etilo (1:1). Descartar la fase orgánica. Ajustar el pH de la fase acuosa para 9,0 utilizando hidróxido de amonio 6 M. Extraer la fase acuosa con porciones de 100 mL, 50 mL y 50 mL de cloruro de metileno. Combinar las fases orgánicas y evaporar en evaporador rotatorio hasta la sequedad. Transferir el residuo para balón volumétrico de 10 mL utilizando *Fase móvil* como diluyente. Completar el volumen con *Fase móvil* y mezclen.

*Solución estándar*: pesar, exactamente, cerca de 12 mg de boldina SQR. Disolver la cantidad pesada en balón volumétrico de 100 mL utilizando *Fase móvil* como diluyente. Completar el volumen con *Fase móvil* y mezclen. Transferir 1 mL de la solución obtenida, utilizando pipeta volumétrica, para balón volumétrico de 10 mL. Completar el volumen con *Fase móvil* y mezclen.

*Solución de resolución*: utilizar la *Solución muestra*.

Inyectar 20 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos a la boldina, cuyo tiempo de retención es de cerca de seis minutos, son cerca de 0,9 para isoboldina, 1,0 para boldina, 1,8 para N-óxido de isocoridina, 2,2 para laurotetanina, 2,8 para isocoridina y 3,2 para N-metil laurotetanina. Otros picos pueden estar presentes. La resolución entre los picos de isoboldina y de boldina no es menor que 1,0.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos referentes al estándar de boldina y a los seis alcaloides descritos e identificados en la *Solución de resolución*, o sea, en la *Solución muestra*. Calcular el tenor, en porcentaje, de alcaloides totales, expresado en boldina, según la expresión:

$$\% \text{ de boldina} = \frac{(\sum A_1) \times m_b}{A_2}$$

en que

$\sum A_1$  = sumatoria de las área bajo los picos referentes a los seis alcaloides identificados en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra*;

$m_b$  = masa de boldina SQR en la *Solución estándar* (g);

$A_2$  = área bajo el pico referente a la boldina en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio ámbar bien cerrados, protegidos de la luz y calor.

## BORATO DE SODIO

### Natrii boras

Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>; 201,22

Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·10H<sub>2</sub>O; 381,37

borato de sodio; 00117

Óxido sódico de boro

[1330-43-4]

Bórax

[1303-96-4]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 105,0% de Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·10H<sub>2</sub>O.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o cristales incoloros.

**Solubilidad.** Soluble en agua, muy soluble en agua hirviendo, fácilmente soluble en glicerol, insoluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 0,2 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono y completar para 5 mL con el mismo solvente. Añadir 0,1 mL de fenoltaleína SI. Se desarrolla coloración roja. Añadir 5 mL de glicerol a 85% (v/v). La coloración desaparece.

**B.** La solución preparada de manera idéntica a la solución de la prueba A. de *Identificación* responde a las reacciones del ion borato (5.3.1.1).

**C.** La solución preparada de manera idéntica a la solución de la prueba A. de *Identificación* responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).



## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 4 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. La solución obtenida es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 9,0 a 9,6. Determinar en la solución obtenida en *Aspecto de la solución*.

**Carbonato y bicarbonato.** En tubo de ensayo añadir 5 mL de solución acuosa de la muestra a 5% (p/v) y 1 mL ácido clorhídrico 3 M. No ocurre efervescencia.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Utilizar 15 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Preparar la solución estándar utilizando mezcla de 3 mL de la solución estándar de sulfato (10 ppm SO<sub>4</sub>) y 12 mL de agua. Como máximo 0,005% (50 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar 12 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* y proseguir conforme descrito no *Método I*. Preparar solución estándar utilizando *Solución estándar de plomo (1 ppm)*. Como máximo 0,0025% (25 ppm).

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar el *Método I*. Utilizar 15 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para arsénico*. Como máximo 0,0005% (5 ppm).

**Amoníaco (5.3.2.6).** Diluir 6 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* para 14 mL con agua y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para amoníaco*. Preparar la solución estándar utilizando mezcla de 2,5 mL de la *Solución estándar de amoníaco (1 ppm)* y 7,5 mL de agua. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Calcio (5.3.2.7).** Utilizar 15 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para calcio*. Preparar la solución estándar utilizando mezcla de 6 mL de la *Solución estándar de calcio (10 ppm)* y 9 mL de agua. Como máximo 0,01% (100 ppm).

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,3 g de la muestra y disolver en 50 mL de agua. Añadir algunas gotas de rojo de metilo SI y titular con ácido clorhídrico 0,1 M SV. Cada mL de ácido clorhídrico 0,1 M SV equivale a 19,069 mg de Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·10H<sub>2</sub>O.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

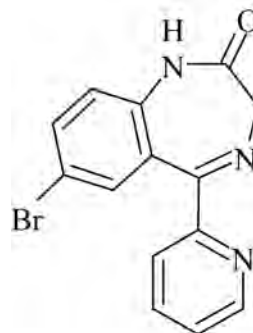
Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Agente antiséptico, detergente, astringente para mucosas.

## BROMAZEPAM

### Bromazepamum



C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O; 316,15  
bromazepam; 01366  
7-Bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridinil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona  
[1812-30-2]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o ligeramente amarillento, y inodoro.

**Solubilidad.** Insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol y cloruro de metileno.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 237 °C a 238,5 °C, con descomposición.

## IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de *Identificación C*. y *D*. podrán ser omitidas si fueren realizadas las pruebas *A*. y *B*.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada hasta peso contante, y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de bromazepam SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) en la banda de 220 nm a 350 nm, de la solución a 0,0005% (p/v) en metanol, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de bromazepam SQR. La razón entre los valores de absorbancia medidos en 233 nm y 325 nm está comprendida entre 980 y 1080.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de dietilamina y éter etílico (30:70), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 1 mg/mL de la muestra en mezcla de metanol y cloruro de metileno (1:9).

*Solución (2):* solución a 1 mg/mL de bromazepam SQR en mezcla de metanol y cloruro de metileno (1:9).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**D.** Disolver cerca de 20 mg de la muestra en 5 mL de metanol. Añadir 5 mL de agua y 1 mL de sulfato ferroso amoniacal a 1% (p/v). Se desarrolla coloración violeta.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de etanol, trietilamina, cloruro de metileno y éter de petróleo (5:5:20:70), como fase móvil. Aplicar, separadamente a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación. El ensayo debe ser realizado al abrigo de la luz.

*Solución (1):* solución a 10 mg/mL de la muestra en mezcla de metanol y cloruro de metileno (1:9).

*Solución (2):* diluir la *Solución (1)* en mezcla de metanol y cloruro de metileno (1:9), para obtener solución de la muestra a 20 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar en corriente de aire por 20 minutos. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,2%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra, en estufa al vacío, a 80 °C, por 4 horas. Como máximo 0,2%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,25 g de muestra, disolver en 20 mL de ácido acético glacial y añadir 50 mL de anhídrido acético. Titular con solución de ácido perclórico 0,1 M SV y determinar el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada

mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 31,615 mg de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Ansiolítico

## BROMAZEPAM COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 93,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en *Determinación*, exhibe máximos y mínimos idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de acetato de etilo y hidróxido de amonio a 25% (v/v) (100:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 25 mg de bromazepam y añadir 10 mL de metanol. Homogeneizar y filtrar.

*Solución (2):* solución a 2,5 mg/mL de bromazepam SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Proceder al abrigo de la luz. Pesar individualmente y transferir cada

comprimido para balón volumétrico de 100 mL. Proseguir conforme descrito en *Determinación*, a partir de “Añadir 70 mL de ácido sulfúrico metanólico 0,1 M...”.

### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* fluido gástrico simulado (sin enzima), 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 20 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar, enfriar a 20 °C y diluir, si necesario, en fluido gástrico simulado (sin enzima) hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 239 nm (5.2.14), utilizando fluido gástrico simulado (sin enzima) para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{10}BrN_3O$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de bromazepam SQR en la concentración de 0,00033 % (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad

declarada de  $C_{14}H_{10}BrN_3O$  se disuelven en 20 minutos.

### DETERMINACIÓN

**Nota:** realizar el preparado de las soluciones al abrigo de la luz.

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (5.2.14). Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo, exactamente pesada, equivalente a 0,6 g de bromazepam para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 70 mL de ácido sulfúrico metanólico 0,1 M y dejar en ultrasonido por 20 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, centrifugar y filtrar, si necesario. Realizar diluciones sucesivas hasta concentración de 0,0006% (p/v), utilizando el mismo solvente. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 239 nm, utilizando ácido sulfúrico metanólico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{10}BrN_3O$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

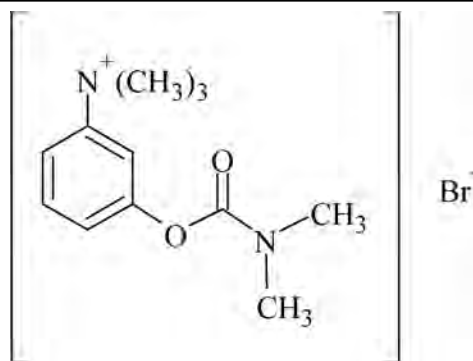
En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## BROMURO DE NEOSTIGMINA

### Neostigmini bromidum



$C_{12}H_{19}BrN_2O_2$ ; 303,20

bromuro de neostigmina; 06287

Brometo de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]oxi]-N,N,N-trimetilbenzenamínio  
[114-80-7]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$ , con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco. Es incoloro y tiene sabor amargo. Sus soluciones son neutras al papel de tornasol.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, soluble en etanol.

### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 171 °C a 176 °C, con descomposición.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada a 105 °C por 3 horas, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de bromuro de neostigmina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** La solución 1:50 responde a las reacciones del bromuro (5.3.1.1).

### ENSAYOS DE PUREZA

**Sulfato.** Disolver 0,25 g de la muestra en 10 mL de agua, añadir 1 mL de ácido clorhídrico y 1 mL de cloruro de bario. No se produce turbidez inmediatamente.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Desecar la muestra a 105 °C por 3 horas. Como máximo 2,0%

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 0,15%.

## DETERMINACIÓN

Disolver exactamente, cerca de 0,75 g de la muestra en mezcla de 70 mL de ácido acético glacial y 20 mL de acetato de mercurio SR. Añadir cuatro gotas de cloruro de metilosanilina SI y titular con ácido perclórico 0,1 M SV ate coloración azul. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 30,32 mg de  $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Colinérgico.

---

**BROMURO DE SODIO**  
**Natrii bromidum**


---

NaBr; 102,89

bromuro de sodio; 01445

Brometo de sodio

[7647-15-6]

Contiene, por lo menos, 98,0 % y, como máximo, 100,5 % de NaBr, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o cristales incoloros u opacos, ligeramente higroscópico.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua y soluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ion bromuro (5.3.1.1).

**B.** La solución a 10% (p/v) responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Transferir 10 g de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, disolver en agua exenta de dióxido de carbono y completar el volumen con el mismo solvente. La solución es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**Acidez o alcalinidad.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* añadir 0,1 mL de azul de bromotimol SI. No es necesario más que 0,5 mL de ácido clorhídrico 0,01 M o hidróxido de sodio 0,01 M para promover el cambio del indicador.

**Bromuros.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* añadir 1 mL de solución de almidón SI, 0,1 mL de una solución de yoduro de potasio 10% (p/v) y 0,25 mL de ácido sulfúrico 0,5 M. Proteger de la luz por 5 minutos. No debe ser desarrollado coloración azul o violeta.

**Cloruros.** Transferir 1 g de la muestra para Erlenmeyer y disolver en 20 mL de ácido nítrico a 20% (p/v). Añadir 5 mL de peróxido de hidrógeno concentrado y calentar en baño maría hasta la solución ser completamente descolorida. Lavar las paredes del frasco con un poco de agua y calentar en baño maría por 15 minutos. Enfriar, diluir para 50 mL con agua, añadir 5 mL de nitrato de plata 0,1 M SV y 1 mL de ftalato de dibutilo. Homogeneizar y titular con solución de tiocianato de amonio 0,1 M SV utilizando 5 mL de solución de sulfato férrico amoniacal SR como indicador. No más que 1,7 mL de solución de nitrato de plata 0,1 M SV son necesarios para promover cambio del indicador (0,6%). Registrar el volumen de nitrato de plata 0,1 M SV utilizado.

**Yoduros.** A 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* añadir 0,15 mL de cloruro férrico SR y 2 mL de cloroformo. Agitar y observar las fases. La fase clorofórmica es incolora.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Utilizar 15 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,01% (100 ppm).

**Bario.** A 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* añadir 5 mL de agua destilada y 1 mL de ácido sulfúrico diluido SR. Después 15 minutos, cualquier opalescencia observada no es más intenso del que la mezcla de 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* y 6 mL de agua.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Utilizar 12 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para metales pesados*. Preparar una solución referencia utilizando *solución de plomo (1 ppm Pb)*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Diluir 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* para 10 mL con agua y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para hierro*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Magnesio y metales alcalinos terrosos (5.3.2.9).** Utilizar 10 g de muestra y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para magnesio y metales alcalinos terrosos*. El volumen de edetato disódico 0,01 M SV utilizado no excede 5 mL. Como máximo 0,02% (200 ppm), calculados como calcio.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra, en estufa entre 100 °C y 105 °C, por 3 horas. Como máximo 3,0%.



## DETERMINACIÓN

Transferir, exactamente, cerca de 2 g de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, disolver en agua y completar el volumen con mismo solvente. A 10 mL de esta solución añadir 50 mL de agua, 5 mL de ácido nítrico 20% (p/v), 25 mL de nitrato de plata 0,1 M SV, 2 mL de ftalato de dibutila y homogeneizar. Titular con tiocianato de amonio 0,1 M SV, utilizando 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR como indicador, agitando vigorosamente, hasta el cambio del indicador. Corregir el volumen, sustrayendo el volumen de nitrato de plata 0,1 M SV gastado en la prueba para *Cloruros en Ensayos de pureza*. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 10,289 mg de NaBr.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

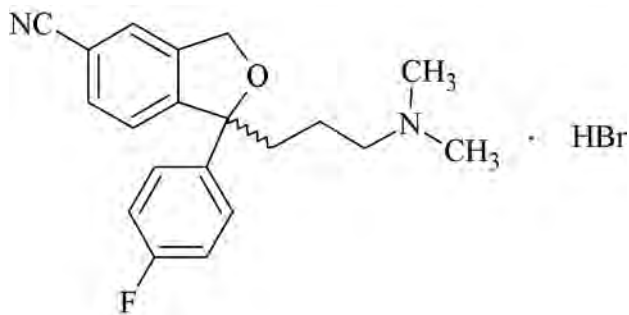
Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Sedativo, hipnótico, anticonvulsivante.

### BROMHIDRATO DE CITALOPRAM

Citaloprami hydrobromidum



$C_{20}H_{21}FN_2O \cdot HBr$ ; 405,30

bromhidrato de citalopram; 02162

Bromhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrila (1:1) [59729-32-7]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{20}H_{21}FN_2O \cdot HBr$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en agua, soluble en cloroformo, metanol y etanol, prácticamente insoluble en éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

*Banda de fusión (5.2.2):* 182 °C a 189 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, desecada en desecador bajo vacío hasta peso constante, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de bromhidrato de citalopram SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución a 0,001% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, exhibe máximo en 239 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de bromhidrato de citalopram SQR.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de agua, 1-butanol y ácido acético (15:12:3), como fase móvil. Preparar la fase móvil con 24 horas de antelación y descartar la capa orgánica. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 1 mg/mL de la muestra en agua.

*Solución (2):* solución a 1 mg/mL de bromhidrato de citalopram SQR en agua.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**D.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**E.** Responde a las reacciones del ion bromuro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar bajo vacío, a la temperatura ambiente, hasta peso constante. Como máximo 0,5 %.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exactamente, el equivalente a 10 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, disolver en ácido clorhídrico 0,1 M y completar el volumen con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, con el mismo solvente, hasta concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 239 nm, utilizando ácido clorhídrico

0,1 M para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{20}H_{21}FN_2O \cdot HBr$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 239 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de trietilamina a 0,3% (v/v), ajustar con ácido fosfórico a pH 6,6, y acetonitrilo (55:45).

*Solución muestra*: transferir el equivalente a 10 mg de la muestra para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución a 40  $\mu$ g/mL.

*Solución estándar*: transferir el equivalente a 10 mg de bromhidrato de citalopram SQR para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución a 40  $\mu$ g/mL.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{20}H_{21}FN_2O \cdot HBr$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y en temperatura ambiente.

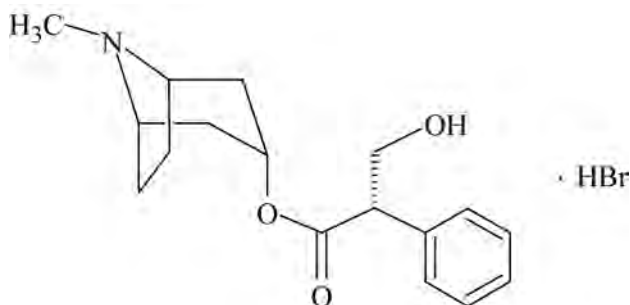
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antidepresivo.

## BROMHIDRATO DE HIOSCIAMINA Hyoscyamini hydrobromidum



$NO_3 \cdot HBr$ ; 370,28

bromhidrato de hiosciamina; 04727

Bromidrato del éster ( $\alpha S$ )-(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-3-ílico del ácido  $\alpha$ -(hidroximetil)-benzenoacético  
[306-03-6]

Contiene por lo menos 98,5% y, como máximo, 100,5% de  $C_{17}H_{23}NO_3 \cdot HBr$  con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco, inodoro y de sabor amargo. Delicuescente al aire y sensible a la luz.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, en etanol y en cloroformo. Muy poco soluble en éter etílico.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Colocar 10 mg de la muestra en cápsula de porcelana, añadir cinco gotas de ácido nítrico y calentar en baño maría hasta completa evaporación. Al residuo, después enfriamiento, añadir algunas gotas de hidróxido de potasio etanólico 0,5 M es producida coloración violeta.

**B.** A 1 mL de solución acuosa a 5% (p/v) de la muestra, añadir cloruro de oro SR gota a gota, hasta formación de precipitado. Añadir pequeña cantidad de ácido clorhídrico diluido y calentar hasta disolución del precipitado. Después enfriamiento, deben ser formadas pequeñas láminas lustrosas, castaño rojizas que pueden ser acompañadas de agujas con la misma coloración (diferenciación con atropina y escopolamina).

**C.** A una solución acuosa a 5% (p/v) de la muestra, añadir nitrato de plata SR. É formado un precipitado blancoamarillento, insoluble en ácido nítrico.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Otros alcaloides.** Disolver 250 mg de la muestra en 1 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, diluir con agua para 15 mL y separar en de las porciones. A una porción de 5 mL de la solución añadir algunas gotas de cloruro platínico SR; no debe formar precipitado inmediatamente. A otra porción de 5 mL de la solución añadir 2 mL de amoníaco SR; la mezcla podrá desarrollar leve opalescencia, pero no deberá presentar turbidez ni precipitación inmediata.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Desecar en estufa a 105°, por 2 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 0,2%.

## DETERMINACIÓN

Disolver cerca de 700 mg de la muestra, exactamente pesados, en mezcla de 50 mL de ácido acético glacial y 10 mL de acetato de mercurio SR. Añadir una gota de cloruro de metilosilina SI y titular con con ácido perclórico 0,1 M SV hasta el apareamiento de color azul verdosa. Realizar ensayo blanco para corrección necesaria. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 37,028 mg de  $C_{17}H_{23}NO_3 \cdot HBr$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos y opacos.

## ETIQUETADO

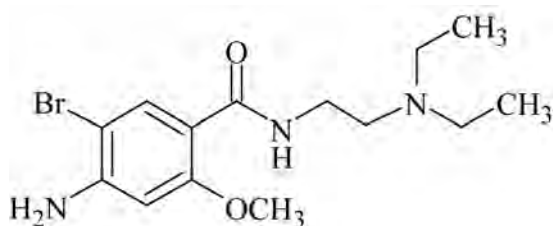
Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Anticolinérgico.

### BROMOPRIDA

Bromopridum



$C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ ; 344,25

bromoprida; 01471

4-Amino-5-bromo-*N*-[2-(dietilamino)etil]-2-metoxibenzamida [4093-35-0]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco a blanco marfim, prácticamente inodoro.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua. Poco soluble en acetona, etanol y éter etílico. Ligeramente soluble en acetonitrilo. Soluble en soluciones diluidas de ácidos minerales.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 151 °C a 155 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de bromoprida SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de la solución muestra obtenida en el método **B.** de *Determinación*, exhibe máximo en 274 nm, idéntico al observado en el espectro de la solución similar de bromoprida SQR.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 1 g de la muestra en 10 mL de ácido clorhídrico 0,5 *M*. La solución obtenida es límpida (5.2.25).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,003% (30 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra, en estufa a 105 °C, por 4 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Emplear un de los métodos descritos a continuación

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,17 g de la muestra, transferir para Erlenmeyer de 150 mL y disolver en 80 mL de ácido acético glacial. Añadir 2 mL de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 *M*SV, determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico, 0,1 *M*SV equivale a 34,425 mg de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 50 mL de ácido clorhídrico 0,1 *M*, y dejar en ultrasonido por 10 minutos, completar el volumen con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, con ácido clorhídrico 0,1 *M* hasta concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones en 274 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 *M* para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiemético.

### BROMOPRIDA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ .

## IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en *Determinación*, exhibe máximos en 274 nm, idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido:* triturar cada comprimido hasta polvo fino, transferir, cuantitativamente, para balón volumétrico de 100 mL, añadir 50 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, dejar en ultrasonido por 15 minutos. Diluir, sucesivamente, en ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración de 0,001% (p/v) y proseguir conforme descrito en *Determinación*.

### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 500 mL

*Aparatos:* cestas, 50 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y filtrar. Medir las absorbancias de las soluciones en 274 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de bromoprida SQR en la concentración de 0,002% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$  se disuelven en 30 minutos.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a cerca de 10 mg de bromoprida para balón volumétrico de 100 mL, añadir 50 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, dejar en ultrasonido por 10 minutos. Completar el volumen con ácido clorhídrico 0,1 M, homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, en ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones en 274 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## BROMOPRIDA SOLUCIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ .

### IDENTIFICACIÓN

El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenido en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 2,8 a 3,7.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 310 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo fenil (5 mm); flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Tampón pH 7,0:* disolver 1,361 g de fosfato de potasio monobásico en 900 mL de agua, añadir 2 mL de trietilamina, ajustar el pH en  $7,0 \pm 0,05$  con ácido fosfórico y diluir para 1000 mL con agua.

*Fase móvil:* mezcla de *Tampón pH 7,0* y acetonitrilo (60:40).

*Diluyente:* Mezcla de agua y acetonitrilo (3:2).

*Solución muestra:* transferir volumen de la muestra equivalente a 8 mg de bromoprida para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Diluyente*.

*Solución estándar:* Transferir 40 mg de bromoprida SQR para balón volumétrico de 50 mL, disolver en acetonitrilo y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir 1 mL para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con *Diluyente*, obteniendo solución a 80 mg/mL.

Inyectar réplicas de 10  $\mu$ L de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no es menor que 3500 platos teóricos/metro. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cro-



matogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$  en la solución oral a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

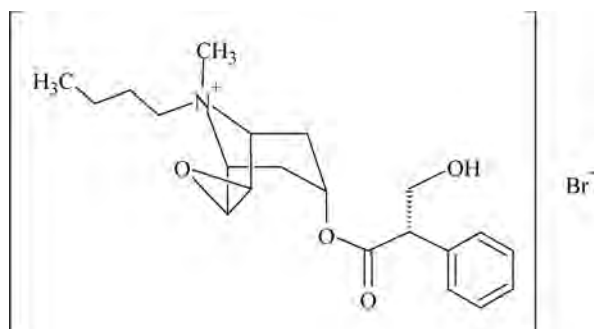
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## BUTILBROMURO DE ESCOPOLAMINA Scopolamini butylbromidum



$C_{21}H_{30}BrNO_4$ ; 440,37  
butilbromuro de escopolamina; 03517  
Brometo de (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-9-butil-7-[(2S)-3-hidroxi-1-oxo-2-fenilpropoxi]-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonano  
[149-64-4]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{21}H_{30}BrNO_4$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua y en cloruro de metileno, poco soluble en etanol.

## Constantes físico químicas

**Banda de fusión (5.2.2):** 139 °C a 141 °C.

**Poder rotatorio (5.2.8):** -18° a -20°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 10% (p/v) en agua.

## IDENTIFICACIÓN

Las pruebas **B.**, **C.** y **D.** pueden ser omitidas cuando las pruebas **A.** y **E.** fueren realizados.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de butilbromuro de escopolamina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver bajo agitación 1 mg de la muestra con 0,2 mL de ácido nítrico y evaporar hasta sequedad en baño maría. Disolver el residuo en 2 mL de acetona y añadir 0,1 mL de hidróxido de potasio a 3% (p/v) en metanol. Se desarrolla coloración violeta.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**D.** Disolver bajo agitación 0,5 g de la muestra con 5 mL de agua y añadir 2 mL de hidróxido de sodio SR. No debe formar precipitado.

**E.** Responde a las reacciones del ion bromuro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,5 a 6,5. Determinar en solución a 10% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*. Preparar las soluciones como descrito a continuación:

*Solución (1):* pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra y transferir para balón volumétrico de 10 mL con auxilio de la *Fase móvil*. Completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución (2):* pesar, exactamente, cerca de 10 mg de bromhidrato de escopolamina SQR, transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar con *Fase móvil*. Transferir 10 mL para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución (3):* transferir 5 mL de la *Solución (2)* para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución de resolución:* a 10 mL de la *Solución (2)*, añadir 10  $\mu$ L de la *Solución (1)*.

Inyectar 20  $\mu$ L de la *Solución de resolución*. La resolución entre escopolamina y butilescopolamina no es menor que 5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución (1)*, *Solución (2)* y *Solución (3)*, registrar los cromatogramas por, por lo menos, o doble del tiempo de retención del pico principal y medir las áreas bajo los picos. El área bajo el pico corresponde a la escopolamina eventualmente presente en el cromatograma obtenido con *Solución (1)* no es mayor que la área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (3)* (0,1%). El área de cualquier otro pico secundario obtenido con la *Solución (1)*, excepto el pico principal y el pico correspondiente a la escopolamina, no es mayor que la área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,2%). Desconsiderar los picos referentes al

solvente y al ion bromuro, los cuales aparecen en el inicio del cromatograma.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, hasta peso constante. Como máximo 2,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear un de los métodos a continuación.*

**A.** Pesar, exactamente, cerca de 0,4 g de la muestra y disolver en 50 mL de agua. Titular con nitrato de plata 0,1 M SV y determinar el punto final potenciométricamente. Utilizar eletrodo indicador de plata y eletrodo de referencia de plata-cloruro de plata. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV corresponde a 44,037 mg de  $C_{21}H_{30}BrNO_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 210 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a octadecilsilano (5 mm a 10 mm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la Fase móvil de 2 mL/minuto.

*Fase móvil:* 2 g de laurilsulfato de sodio en mezcla de ácido clorhídrico 0,001 M y metanol (37:68).

*Solución muestra:* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en ácido clorhídrico 0,001 M para obtener a 0,4 mg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada butilbromuro de escopolamina SQR en ácido clorhídrico 0,001 M para obtener solución a 0,4 mg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{21}H_{30}BrNO_4$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiespasmódico.

## BUTILBROMURO DE ESCOPOLAMINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 92,5% y, como máximo, 107,5% de la cantidad declarada de  $C_{21}H_{30}BrNO_4$ . Los comprimidos deben ser revestidos (revestimiento azucarado).

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 50 mg de butilbromuro de escopolamina con 20 mL de cloroformo. Filtrar, evaporar hasta sequedad y resuspender el residuo con 5 mL de acetonitrilo. Evaporar hasta sequedad, a 50 °C, bajo presión reducida por 1 hora. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de butilbromuro de escopolamina SQR.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad de polvo equivalente a 50 mg de butilbromuro de escopolamina con 20 mL de cloroformo. Filtrar, evaporar hasta sequedad, resuspender el residuo con 50 mL de agua y filtrar. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de la solución filtrada, exhibe máximos en 252 nm, 257 nm y 264 nm.

**C.** Utilizar 1 mg del residuo obtenido en el método A. de *Identificación* de esta monografía, y proceder conforme descrito en el método B. de *Identificación* de la monografía de Butilbromuro de escopolamina.

**D.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 25 mL y añadir 15 mL de ácido clorhídrico 0,001 M. Agitar mecánicamente por 15 minutos para desintegrar o comprimido. Dejar en ultrasonido por 15 minutos, centrifugar por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Si necesario, filtrar el sobrenadante. Proseguir conforme descrito en el método de *Determinación*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de escopolamina.** Proceder conforme descrito en el método B. de *Determinación* de la monografía de *Butil-*

*bromuro de escopolamina*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

**Solución (1):** pesar y pulverizar 20 comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a cerca de 0,1 g de butilbromuro de escopolamina. Añadir 10 mL de ácido clorhídrico 0,001 M, dejar en ultrasonido por 15 minutos y centrifugar por 15 minutos. Si necesario, filtrar el sobrenadante.

**Solución (2):** pesar, exactamente, cerca de 10 mg de bromhidrato de escopolamina SQR, transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico 0,001 M. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el mismo solvente.

**Solución de resolución:** a 10 mL de la *Solución (2)* añadir 10 µL de la *Solución (1)*.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre los picos de escopolamina y butilescopolamina no es menor que 5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es menor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de cada la solución, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El área bajo el pico correspondiente a escopolamina obtenido con la *Solución (1)* no debe ser mayor del que la área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,1%).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice 60 F<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de ácido fórmico, agua, etanol y cloruro de metileno (0,5:1,5:9:9), como fase móvil. Permitir que la fase móvil migre en torno de 4 cm superior del punto de aplicación en la placa cromatográfica y aplicar, separadamente, 2 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** pesar y pulverizar 20 comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a cerca de 20 mg de butilbromuro de escopolamina. Añadir 5 mL de ácido clorhídrico 0,01 M dejar en ultrasonido por 15 minutos y centrifugar por 15 minutos. Si necesario, filtrar el sobrenadante.

**Solución (2):** diluir 3 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con ácido clorhídrico 0,01 M.

**Solución (3):** diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 50 mL con ácido clorhídrico 0,01 M.

**Solución (4):** diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 400 mL con ácido clorhídrico 0,01 M.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar en estufa a 60 °C durante 15 minutos y nebulizar con yoduro de potasio y subnitrito de bismuto SR. Dejar la placa secar, nebulizar con nitrito de sodio a 5% (p/v) y examinar inmediatamente. La mancha principal obtenida en el cromatograma de la *Solución (1)* presenta Rf de aproximadamente 0,45. Cualquier mancha secundaria obtenida en el

cromatograma de la *Solución (1)* con Rf menor que el de la mancha principal no es más intenso del que la mancha obtenida con la *Solución (2)* (3%), y no más que de los manchas son más intensas del que la mancha obtenida con la *Solución (4)* (0,25%). Cualquier mancha secundaria con Rf mayor que el de la mancha principal no es más intensa que la mancha obtenida con la *Solución (3)* (2%) y no más que una mancha es más intensa que la mancha obtenida con la *Solución (4)* (0,25%).

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Butilbromuro de escopolamina*. Preparar la solución muestra como descrito a continuación.

**Solución muestra:** pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 40 mg de butilbromuro de escopolamina para balón volumétrico de 100 mL, añadir 60 mL de ácido clorhídrico 0,001 M, dejar en ultrasonido por 15 minutos, completar el volumen con el mismo solvente y centrifugar por 15 minutos. Si necesario, filtrar el sobrenadante.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>4</sub> en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar y Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## BUTILBROMURO DE ESCOPOLAMINA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 92,5% y, como máximo, 107,5% de la cantidad declarada de C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>4</sub>. Puede ser preparada en agua para inyectables o en otro solvente adecuado.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Utilizar volumen de la solución inyectable equivalente a 0,1 g de butilbromuro de escopolamina. Evaporar hasta sequedad y resuspender el residuo con cloroformo. Evaporar hasta sequedad y resuspender el residuo con 5 mL de acetoni-trilo. Evaporar hasta sequedad, a 50 °C, bajo presión reducida, por 1 hora. El espectro de absorción en el infrarrojo (**5.2.14**) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de butilbromuro de escopolamina SQR.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 230 nm a 350 nm, de la *Solución muestra* obte-

nida en *Determinación*, exhibe máximos en 252 nm, 257 nm y 264 nm.

C. Utilizar 1 mg del residuo obtenido en el método A. de *Identificación* de esta monografía, y proceder conforme descrito en el método B. de *Identificación* de la monografía de Butilbromuro de escopolamina.

D. El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 3,7 a 5,5.

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de escopolamina.** Proceder conforme descrito en el método B. de *Determinación* de la monografía de *Butilbromuro de escopolamina*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

*Solución (1):* diluir, si necesario, volumen de solución inyectable en ácido clorhídrico 0,001 M para preparar solución a 10 mg/mL.

*Solución (2):* pesar, exactamente, 10 mg de bromhidrato de escopolamina SQR, transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico 0,001 M. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución de resolución:* a 10 mL de la *Solución (2)*, añadir 10 µL de la *Solución (1)*.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre los picos de escopolamina y butilescopolamina no es menor que 5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es menor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de cada la solución, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El área bajo el pico correspondiente a la escopolamina obtenida con la *Solución (1)* no debe ser mayor del que la área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,1%).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice 60 F<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de ácido fórmico, agua, etanol y cloruro de metileno (0,5:1,5:9:9), como fase móvil. Permitir que la fase móvil migre en torno de 4 cm superior del punto de aplicación en la placa cromatográfica y aplicar, separadamente, 2 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* diluir, si necesario, volumen de muestra para preparar solución a 20 mg/mL de butilbromuro de escopolamina en ácido clorhídrico 0,01 M.

*Solución (2):* diluir 3 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con ácido clorhídrico 0,01 M.

*Solución (3):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 50 mL con ácido clorhídrico 0,01 M.

*Solución (4):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 400 mL con ácido clorhídrico 0,01 M.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar con la 60 °C durante 15 minutos y nebulizar con yoduro de potasio y subnitrito de bismuto SR. Dejar la placa secar y nebulizar con nitrito de sodio a 5% (p/v) y examinar inmediatamente. La mancha principal obtenida en el cromatograma de la *Solución (1)* presenta Rf de aproximadamente 0,45. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma de la *Solución (1)* con Rf menor que el de la mancha principal no es más intenso del que la mancha obtenida con la *Solución (2)* (3%) y no más que de los manchas son más intensas del que la mancha obtenida con la *Solución (4)* (0,25%). Cualquier mancha secundaria con Rf mayor que el de la mancha principal no es más intenso del que la mancha obtenida con la *Solución (3)* (2%) y no más del que una mancha es más intenso del que la mancha obtenida con la *Solución (4)* (0,25%).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 555 UE/mg de butilbromuro de escopolamina.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en el método B. de *Determinación* de la monografía de *Butilbromuro de escopolamina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* transferir volumen de solución inyectable equivalente a 40 mg de butilbromuro de escopolamina para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico 0,001 M.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>4</sub> en la solución inyectable a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar* y *muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio tipo I, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

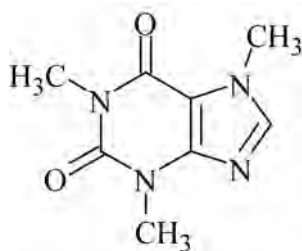
Observar legislación vigente.





## CAFEÍNA

### Coffeinum



$C_8H_{10}N_4O_2$ ; 194,19  
cafeína; 01642

3,7-Diidro-1,3,7-trimetil-1*H*-purina-2,6-diona  
[58-08-2]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,0% de  $C_8H_{10}N_4O_2$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o cristales aciculares blancos y brillantes. Sublima fácilmente bajo la acción del calor. Inodoro y de sabor amargo. La forma hidratada es efflorescente al aire.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble agua y etanol, fácilmente soluble en cloroformo y poco soluble en éter etílico.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 235 °C a 239 °C.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de cafeína SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver cerca de 5 mg de la muestra en 1 mL de ácido clorhídrico en vidrio de reloj o cápsula de porcelana, añadir 50 mg de clorato de potasio y evaporar en baño maría hasta sequedad. Inverter el vidrio de reloj sobre otro conteniendo una pequeña cantidad de hidróxido de amonio 6 *M*. El residuo adquiere una coloración púrpura que desaparece con la adición de hidróxido de sodio *M*.

**C.** A 2 mL de una solución acuosa saturada de la muestra, añadir 0,1 mL de yodo SR. La solución se presenta límpida. Añadir 0,1 mL de ácido clorhídrico diluido. Se forma precipitado castaño que se disuelve después neutralización con solución diluida de hidróxido de sodio.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice  $G_{254}$ , como soporte, y mezcla de amoníaco, acetona, cloroformo y 1-butanol (10:30:30:40), como fase mó-

vil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones descritas a continuación.

**Solución (1):** disolver 0,2 g de la muestra en mezcla de metanol y cloroformo (4:6) y completar el volumen para balón volumétrico de 10 mL.

**Solución (2):** transferir 0,5 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con mezcla de metanol y cloroformo (4:6).

Desarrollar el cromatograma, no recorrido de 15 cm. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Si apareciesen otras manchas, además de la mancha principal, en el cromatograma obtenido con la *Solución (1)*, ninguna es más intensa que la mancha del cromatograma obtenido con la *Solución (2)* (0,5%).

**Otros Alcaloides.** A 5 mL de una solución a 0,02% (p/v), añadir gotas de yoduro de potasio mercurio SR. No debe precipitar.

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar el *Método 1*. Como máximo 0,0003% (3 ppm).

**Plomo (5.3.2.12).** Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Metales Pesados (5.3.2.3).** Mezclar 2 g de la muestra con 5 mL de ácido clorhídrico 0,1 *M* y 45 mL de agua y calentar hasta disolución. Después el enfriamiento, utilizar 25 mL de esta solución para el ensayo de metales pesados. Proseguir conforme descrito en *Método 1*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 115 °C hasta peso constante, o por el método de Karl Fischer. Como máximo 0,5% para la cafeína anhidra. Como máximo 8,5% para la cafeína hidratada.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 0,4 g de la muestra, exactamente pesada, con calefacción, en 40 mL de anhídrido acético. Enfriar y añadir 80 mL de benceno. Titular con ácido perclórico 0,1 *M* SV, determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 19,47 mg de  $C_8H_{10}N_4O_2$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Estimulante central.

---

**CALAMINA**


---

ZnO; 81,41

calamina; 01646

Calamina

[8011-96-9]

Calamina es óxido de zinc con una pequeña proporción de óxido de hierro, y contiene, después ignición, no menos que 98,0% y no más que 100,5% de óxido de zinc (ZnO).

**DESCRIPCIÓN**

**Características físicas.** Polvo amorfo, no palpable, rosa o marrón rojizo, dependiendo del color de la variedad y de la cantidad del óxido férrico presente, bien como del proceso por el cual es incorporado.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua. Se disuelve con efervescencia en ácido clorhídrico.

**IDENTIFICACIÓN**

**A.** Disolver 1 g de la muestra con 10 mL de ácido clorhídrico 3 M y filtrar. El filtrado responde a las reacciones del ion zinc (5.3.1.1).

**B.** Disolver 1 g de la muestra en 10 mL de ácido clorhídrico 3 M, calentar a ebullición, y filtrar. El filtrado assume coloración rojiza después de la adición de tiocianato de amonio SR.

**ENSAYOS DE PUREZA**

**Calcio.** Hacer a digestión de 1 g de la muestra en 25 mL de ácido clorhídrico 3 M por 30 minutos. Filtrar para retirar el óxido férrico insoluble, añadir hidróxido de sodio 6 M al filtrado, hasta que el primer precipitado que se forma sea redissuelto, en seguida añadir más 5 mL de hidróxido de sodio 6 M. A 10 mL de esta solución añadir 2 mL de oxalato de amonio a 3,5% (p/v). No más que una leve turbidez es producida.

**Calcio o Magnesio.** A otra porción de 10 mL de la solución preparada para la prueba de *Calcio*, añadir 2 mL de fosfato de sodio dibásico heptahidratado a 12% (p/v). No más que una leve turbidez es producida.

**Plomo.** Para 1 g de la muestra, añadir 15 mL de agua, agitar, añadir entonces 3 mL de ácido acético glacial, calentar en baño maría hasta disolver. Filtrar y añadir cinco gotas de cromato de potasio SR. Ninguna turbidez es formada.

**Sustancias insolubles en ácido.** Pesar 2 g y añadir 50 mL de ácido clorhídrico 3 M. Se un residuo insoluble remanecer, coetar en un filtro tarado, lavar con agua y secar a 105 °C por 1 hora, enfriar y pesar. El peso del residuo no excede 40 mg (2,0%)

**Sustancias alcalinas.** Hacer a digestión de 1 g con 20 mL de agua en baño maría por 15 minutos, filtrar, añadir de las gotas de fenoftaleína SI. Si un color rojo es producido, no más que 0,2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M es requerido para removerlo.

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar el *Método 1*. Utilizar solución de ácido sulfúrico 3,5 M y solución de cloruro estañoso a 40% (p/v) en ácido clorhídrico. O límite es de 0,0008% (8 ppm).

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Pesar cerca de 2 g de la muestra, calcinar a 500 °C hasta peso constante. Como máximo 2,0%.

**PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA**

Investigación y *Identificación* de patógenos (5.5.3.1.3). Cumplir la prueba para ausencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

determinación

Calcinar, exactamente, cerca de 1,5 g de calamina. A esta muestra recientemente calcinada, hacer a digestión con 50 mL de ácido sulfúrico 0,5 M SV, aplicando calor suave, hasta no ocurrir más solubilización. Filtrar la mezcla, y lavar el residuo en el filtro con agua caliente hasta que el último lavado sea neutro al papel de tornasol. Al filtrado combinado y lavados, añadir 2,5 g de cloruro de amonio, enfriar, añadir anaranjado de metilo, y titular con hidróxido de sodio M SV. Cada mL de ácido sulfúrico 0,5 M SV equivale a 40,69 mg de óxido de zinc.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados y protegidos de la luz.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**CLASE TERAPÉUTICA**

Astringente; antipruriginoso.

---

**CALÉNDULA**  
**Calendulae flos**


---

*Caléndula officinalis* L. – ASTERACEAE

La droga vegetal consiste de flores liguladas enteras o trituradas, acompañadas de escasas flores tubulosas, separadas del receptáculo y de las brácteas involucrales, secas. No debe contener menos que 0,4% de flavonoides totales, calculados como hiperósido (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub>, 464,4), en relación al material desecado.

**CARACTERÍSTICAS**

**Características organolépticas.** La droga posee olor franco y sabor levemente amargo.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Flores dispuestas en capítulos de 3 cm a 7 cm de diámetro, involucradas por un envoltorio de series de brácteas. Las flores de la periferia son liguladas, pistiladas, de 1,5 cm a 3,0 cm de largo y 0,5 cm a 0,7 cm de ancho en la porción mediana de la lígula. Corolas amarillentas o anaranjadas, con el limbo tridentado, presentando cuatro o cinco nervaduras y tubo corto cubierto de tricomas, ocasionalmente acompañadas de un estilo filiforme y un estigma bifido. Las flores del centro son escasas, tubulosas, pequeñas, cortas, de aproximadamente 0,5 cm de largo, hermafroditas, amarillas o anaranjadas, casi rojizas, con corola quinque-dentada; anteras sagitadas y estilo indiviso. Papus ausente.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

En vista frontal, la parte adaxial de la epidermis de la corola ligulada muestra células rectangulares, alargadas, de contorno levemente sinuoso, con cutícula estriada y es destituida de estomas. En la región apical de esta misma parte, las células son menores y dispuestas menos regularmente; en el extremo basal de la lígula existe una capa de células con espesamiento en las paredes externas conteniendo prismas y pequeños aglomerados de cristales. La parte abaxial de la epidermis es semejante a la adaxial, difiriendo de esta por presentar pocos estomas anomocíticos, los cuales son relativamente grandes en la región apical de la lígula, cuando comparados con las demás células epidérmicas de esta porción. En la región basal de la parte abaxial hay tricomas tectores largos, multicelulares, biseriados, cónicos, de ápice redondeado y tricomas glandulares multicelulares, de pedicelo uniseriado, con tres a cinco células, o biseriado, con tres o cuatro células en cada hilera, ambos con cabeza ovalada, multicelular, generalmente biseriada. Las células del parénquima subyacente de la corola ligulada presentan numerosas gotas de aceite de coloración amarilloanarjada a amarilloclaro. El parénquima de la lígula es atravesado longitudinalmente por cuatro o cinco haces vasculares, con elementos de vaso presentando espesamientos anillados y helicoidales. Junto a las células parenquimáticas de las corolas tubulosas son encontrados cinco haces vasculares bifurcados abajo de la zona de soldadura de los pétalos. En las brácteas involucrales, cuando presentes, hay tricomas tectores largos, multicelulares, biseriados, cónicos, de ápice redondeado, y tricomas tectores con cuatro o cinco células, uniseriadas, de las cuales la célula apical es mucho más larga que las demás y frecuentemente doblada y achatada, además de tricomas glandulares más raros, multicelulares, de pedicelo biseriado, cónico, con células basales más largas e irregulares que las demás. En las anteras se observa el endotecio, compuesto de células ligeramente alargadas que, en vista frontal, muestran espesamientos característicos, restringidos a las paredes transversales (anticlinales). Asociados al endotecio, hay esclereidas pequeñas, anaranjadas, con paredes poco espesadas y numerosas puntas. Los granos de polen son equinados, tricolpados, midiendo en torno de 45 µm de diámetro. Las células epidérmicas de los estigmas son poligonales a levemente alargadas en vista frontal y muestran papilas cortas, bulbosas, mientras las de los ovarios son pequeñas, poligonales en vista frontal, conteniendo pigmentos castaños. En los ovarios hay trico-

mas glandulares iguales a los de las corolas liguladas. Los aquenios, cuando presentes, tienen forma navicular, con ornamentaciones dentadas en la parte dorsal.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo debe atender a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: coloración castañoamarillenta; presencia de tubos de las flores liguladas; partes de lígulas; fragmentos de la epidermis de las lígulas con cutícula estriada; fragmentos de parénquima subepidérmico con gotas de aceite; fragmentos de epidermis con estomas anomocíticos grandes; células basales de las corolas conteniendo cristales; fragmentos de tejido vascular; corolas de las flores tubulosas; anteras de las flores tubulosas; fragmentos de anteras en la mayoría de las veces con porciones de haces conductores; granos de polen equinados, tricolpados; fragmentos de células epidérmicas de los estigmas con papilas bulbosas; fragmentos de paredes de ovarios con células pigmentadas: aquenios y tricomas iguales a los descritos arriba.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de ácido fórmico anhidro, agua y acetato de etilo (10:10:80), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 20 µL de la *Solución (1)* y 10 µL de la *Solución (2)*, descritas a continuación.

*Solución (1)*: hervir bajo reflujo 1 g de la droga pulverizada con 10 mL de metanol durante 10 minutos y filtrar.

*Solución (2)*: disolver 2,5 mg de rutina, 1 mg de ácido caféico y 1 mg de ácido clorogénico en metanol, y completar el volumen para 10 mL utilizando el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar en estufa la temperatura entre 100 °C y 105 °C y, todavía tibia, nebulizar con una solución de difenilborato de aminoetanol a 1% (p/v) en metanol, seguido de una solución de macrogol 400 a 5% (p/v) en metanol. Dejar la placa secar al aire libre por 30 minutos. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). El cromatograma obtenido con la *Solución (2)*, debe presentar en el tercio inferior de la placa de los manchas fluorescentes, una de coloración marrónamarillenta (rutina) y otra de coloración azul claro (ácido clorogénico); y en el tercio superior, una mancha fluorescente de coloración azul claro (ácido caféico). El cromatograma de la *Solución (1)* debe presentar mancha fluorescente marrónamarillenta correspondiente en posición a la mancha obtenida con la rutina en el cromatograma de la *Solución (2)*; manchas fluorescentes verde amarillenta y azul claro, correspondientes en posición a la mancha obtenida con el ácido clorogénico en el cromatograma de la *Solución (2)*; manchas fluorescentes verde amarillenta y azul claro correspondiente en posición a la mancha obtenida con el ácido caféico en el cromatograma de la *Solución (2)*. Otras manchas pueden estar presentes.



## ENSAYOS DE PUREZA

**Matéria estranha (5.4.2.2).** Como máximo 3,0%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 12,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 10,0%.

## DETERMINACIÓN

**Flavonoides totales**

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible (5.2.14)*. Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución stock:* pesar, exactamente, cerca de 0,4 g de droga pulverizada (800  $\mu\text{m}$ ), y transferir para balón de fondo redondo de 100 mL. Añadir 1 mL de solución acuosa de metenamina a 0,5% (p/v), 20 mL de acetona y 2 mL de ácido clorhídrico. Calentar en baño maría, bajo reflujo, por 30 minutos. Filtrar la mezcla en algodón para un balón volumétrico de 100 mL, retornar el residuo de la droga y o algodón al mismo balón de fondo redondo, añadir 20 mL de acetona. Colocar en reflujo, por 10 minutos. Después enfriamiento hasta temperatura ambiente, filtrar la solución para el balón volumétrico de 100 mL. Repetir la operación. En seguida, completar el volumen del balón volumétrico con acetona. En embudo de separación, añadir 20 mL de esa solución y 20 mL de agua destilada y, después, extraer con 15 mL de acetato de etilo, repetir tres veces, con porciones de 10 mL de acetato de etilo cada vez. Reunir las fases de acetato de etilo y lavarlas en embudo de separación, con de los porciones de 50 mL de agua destilada. Transferir

la fase de acetato de etilo para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con acetato de etilo.

*Solución muestra:* a 10 mL de la *Solución stock*, añadir 1 mL de solución de cloruro de aluminio a 2% (p/v) en solución de ácido acético 5% (v/v) en metanol. Diluir en balón volumétrico de 25 mL con solución de ácido acético 5% (v/v) en metanol.

*Solución blanco:* añadir 10 mL de la *Solución stock* en balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de ácido acético a 5% (v/v) en metanol.

Exactamente después 30 minutos, medir la absorbancia de la *Solución muestra* a 425 nm, en cubeta de 1 cm, utilizando *Solución blanco* para ajuste del cero. Calcular el porcentaje de flavonoides totales según la expresión:

$$\text{TFT} = \frac{A \times 1,25}{(m - \text{PD})}$$

en que

A = absorbancia de la *Solución muestra* medida;

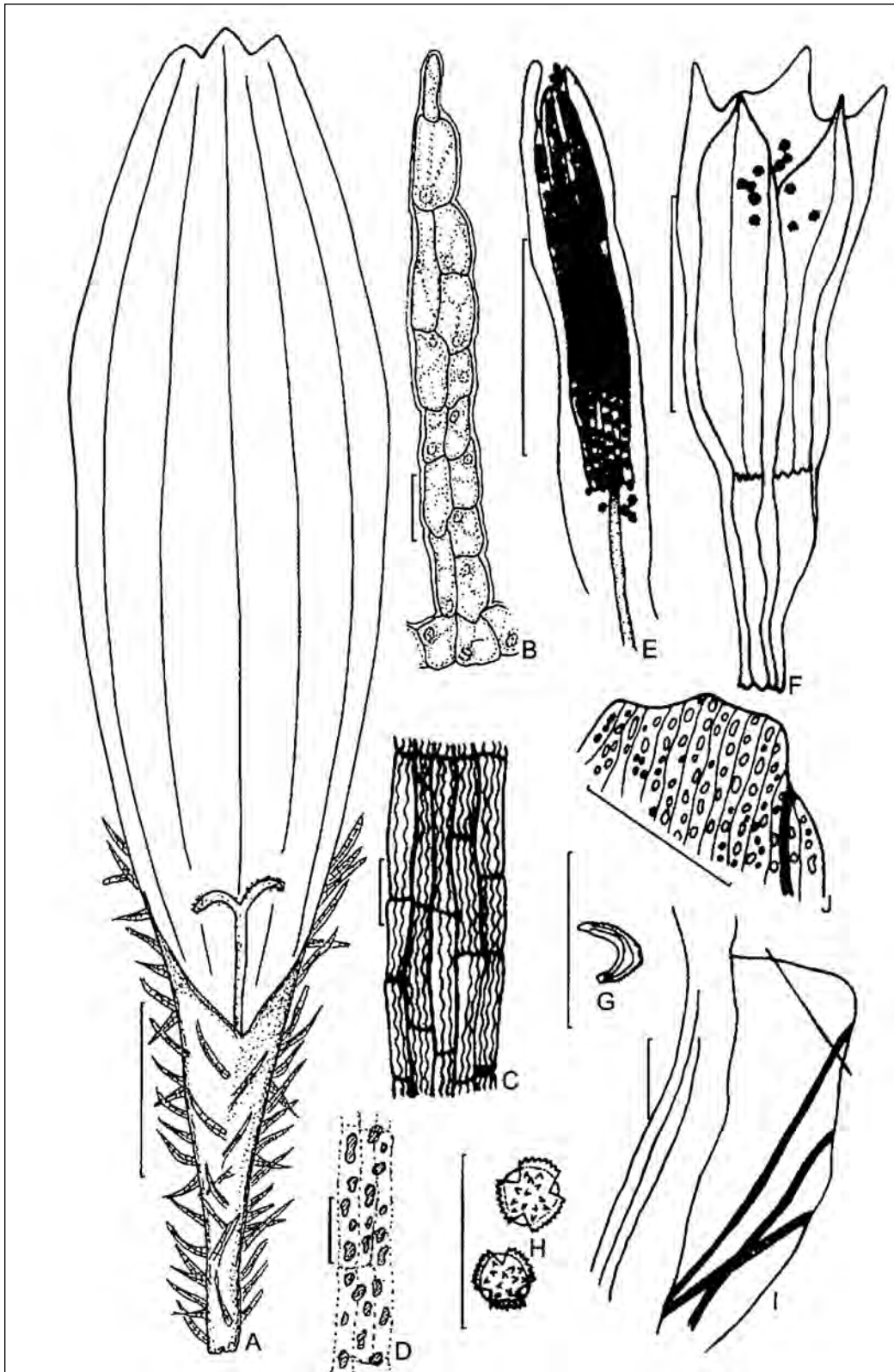
m = masa de la droga (g);

PD = perda por desecación (% p/p).

El resultado es fornecido en porcentaje (p/p) de flavonoides totales calculados como hiperósido ( $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{12}$ ). Alternativamente, realizar los cálculos considerando A (1%, 1cm) = 500.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio o metal, bien cerrados, al abrigo de la luz y del calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Calendula officinalis* L.

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A, B, C, D, G, H y J** a 100  $\mu\text{m}$ ; en **E, F y I** a 500  $\mu\text{m}$ .

**A** – flor pistilada ligulada. **B** – tricoma tector multicelular biseriado del tubo de la corola de la flor ligulada. **C** – epidermis de la lígula con cutícula estriada. **D** – parénquima de la lígula conteniendo gotas de aceite. **E** – anteras de la flor tubulosa. **F** – corola de la flor tubulosa del disco. **G** – fruto. **H** – granos de polen tricolpados. **I** – fragmento de lígula. **J** – detalle del parénquima con gotas de aceite en la porción indicada en **I**.

## CANELA DE CHINA

### *Cinnamomi cortex*

*Cinnamomum cassia* (L.) J. Presl – LAURACEAE

La droga vegetal corresponde a la casca seca conteniendo por lo menos 1,0% de aceite volátil, constituido por 70,0% a 90,0% de *trans*-cinamaldehído.

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Cinnamomum aromaticum* Nees.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Posee olor aromático característico y su sabor es menos dulce, levemente mucilaginoso y menos aromático que el de la canelade Ceilán.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

La droga presenta la corteza en forma de fragmentos con 3,0 cm a 7,0 cm de largo, 1,0 cm a 2,0 cm de ancho y 1,0 mm a 2,0 mm de espesura. La superficie externa, correspondiente a los restos del súber, posee coloración parda, castaña o grisácea, con manchas o estrías y lenticelas; la textura es rugosa y no áspera. La superficie interna, correspondiente a la región del floema, posee coloración castaño clara a castaña y textura lisa y homogénea.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

La corteza posee tejidos de origen primario, principalmente tejido cortical, y tejidos secundarios, derivados del cámbium vascular y felógeno. El felógeno se diferencia superficialmente, y sus células son alargadas tangencialmente, son vacuoladas y contienen compuestos fenólicos. El felema, en su porción más interna, presenta células de paredes suberizadas, siendo las periclinales externas espesas. Externamente al felema recién formado son observadas de dos a tres capas de ritidoma en escamación. Lenticelas son comunes. Internamente al felógeno predomina tejido parenquimático, donde hay células pétreas, las cuales pueden estar aisladas o agrupadas, pudiendo presentar espesamiento parietal desigual. La porción media del tejido cortical primario está compuesta por parénquima con espacios intercelulares esquizógenos y acúmulo de material mucilaginoso en algunos de estos espacios. Algunos idioblastos con aceite son observados, además de gran cantidad de células conteniendo granos de almidón simples predominantemente, o compuestos. En la región cortical predominan idioblastos fenólicos. En la región más interna del parénquima cortical, proximal al floema secundario, hay una banda continua e irregular de células pétreas de paredes espesas con de los a diez capas de células de espesura. El floema secundario posee, además de los elementos de tubo cribados y células compañeras, gran cantidad de parénquima, incluyendo parénquima seriado y fibras libriformes esparcidas y usualmente aisladas. Los radios son predominantemente heterocelulares, pudiendo haber radios homocelulares, con de los células de ancho, raramente tres, y de cinco a 18 células de altura, donde es usual haber idioblastos fenólicos

con gran concentración de cristales aciculares de oxalato de calcio similares a ráfides, además de cristales prismáticos; la mejor observación de los cristales es realizada en aumento de 1000 veces. También son observados idioblastos conteniendo aceites, además de células mucilaginosas. El floema no es estratificado; las placas cribadas poseen una única área cribada, son rectas o con diversos tipos de inclinación. En la porción externa del floema la dilatación del tejido se da a través de proliferación de los radios y crecimiento tangencial de sus células, siendo que este tejido de expansión no acumula compuestos fenólicos.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: coloración castaña; granos de almidón aislados y/o agrupados, simples o compuestos; fragmentos de tejido parenquimático conteniendo granos de almidón y gotas lipídicas; gran cantidad de cristales disociados, aciculares y/o prismáticos de ápice truncado; células pétreas aisladas y/o agrupadas, disociadas o en el interior de fragmentos de tejido parenquimático; raras esclereidas columnares, aisladas; fibras de 600 µm de largo, en promedio, y 35 µm de ancho, en promedio, con paredes espesas, lumen estrecho, aisladas o asociadas a fragmentos de parénquima.

#### IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como soporte y mezcla de metanol y tolueno (10:90), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 10 µL de la *Solución* (1) y de la *Solución* (2), recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución* (1): disolver 0,5 mL del aceite volátil a ser examinado en acetona y diluir a 10 mL con el mismo solvente.

*Solución* (2): disolver 10 µL de eugenol en acetona y diluir a 10 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). Una mancha fluorescente azul es atribuida a la cumarina (Rf de aproximadamente 0,55). Nebulizar a cromatoplaque con anisaldehído SR y dejar en estufa entre 100 °C y 105 °C, por 5 minutos. El cromatograma obtenido con la *Solución* (2) presenta una zona de coloración gris oscura (eugenol) con Rf de aproximadamente 0,5. El cromatograma obtenido con la *Solución* (1) presenta zona rojiza, arriba de la mancha estándar de eugenol, con Rf de 0,6, correspondiente al *trans*-cinamaldehído. Otras zonas tenues pueden estar presentes.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Cenizas sulfatadas (5.4.2.6).** Como máximo 5,0%.

## DETERMINACIÓN

## Aceites volátiles

Proceder conforme descrito en *Determinación de aceites volátiles en drogas vegetales (5.4.2.7)*. Utilizar balón de 1000 mL conteniendo 500 mL de agua como líquido de destilación y 0,5 mL de xileno. Utilizar 50 g de la droga molida y destilar a velocidad de 3 mL a 4 mL por minuto, durante 4 horas. El tenor de aceite volátil no debe ser inferior a la 1,0%.

*trans*-cinamaldehído

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo a gas provisto de detector de ionización de llama; columna cromatográfica capilar de 30 m de largo y 0,25 mm de diámetro interno, llenada con polidifenildimetilsiloxano, con espesor de la película de 0,25 µm; temperatura de la columna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total de 80 minutos); temperatura del inyector a 220 °C; temperatura del detector a 250 °C; helio a 80 kPa de presión, como gas de arrastre, y flujo de 1 mL/minuto. Utilizar mezcla de nitrógeno, aire sintético y hidrógeno (1:1:10) como gases auxiliares.

*Solución muestra*: diluir o aceite volátil en éter etílico (2:100).

*Procedimiento*: inyectar 1 µL de la *Solución muestra* en el cromatógrafo a gas, utilizar división de flujo de 1:50. O *trans*-cinamaldehído y o *cis*-cinamaldehído presentan tiempos de retención lineal (Índice de Retención Relativo) de 1270 y 1219, respectivamente. Las concentraciones relativas son obtenidas por integración manual o electrónica. Calcular el Índice de Retención Relativo (IRR), según la expresión:

$$\text{IRR} = 100 \times n + \frac{100 \times (tr_x - tr_z)}{(tr_{z+1} - tr_z)}$$

en que

n = número de átomos de carbono del alcano de menor peso molecular;

$tr_x$  = tiempo de retención del compuesto "x" (intermedio a  $tr_z$  y  $tr_{z+1}$ );

$tr_z$  = tiempo de retención del alcano con "n" carbonos;

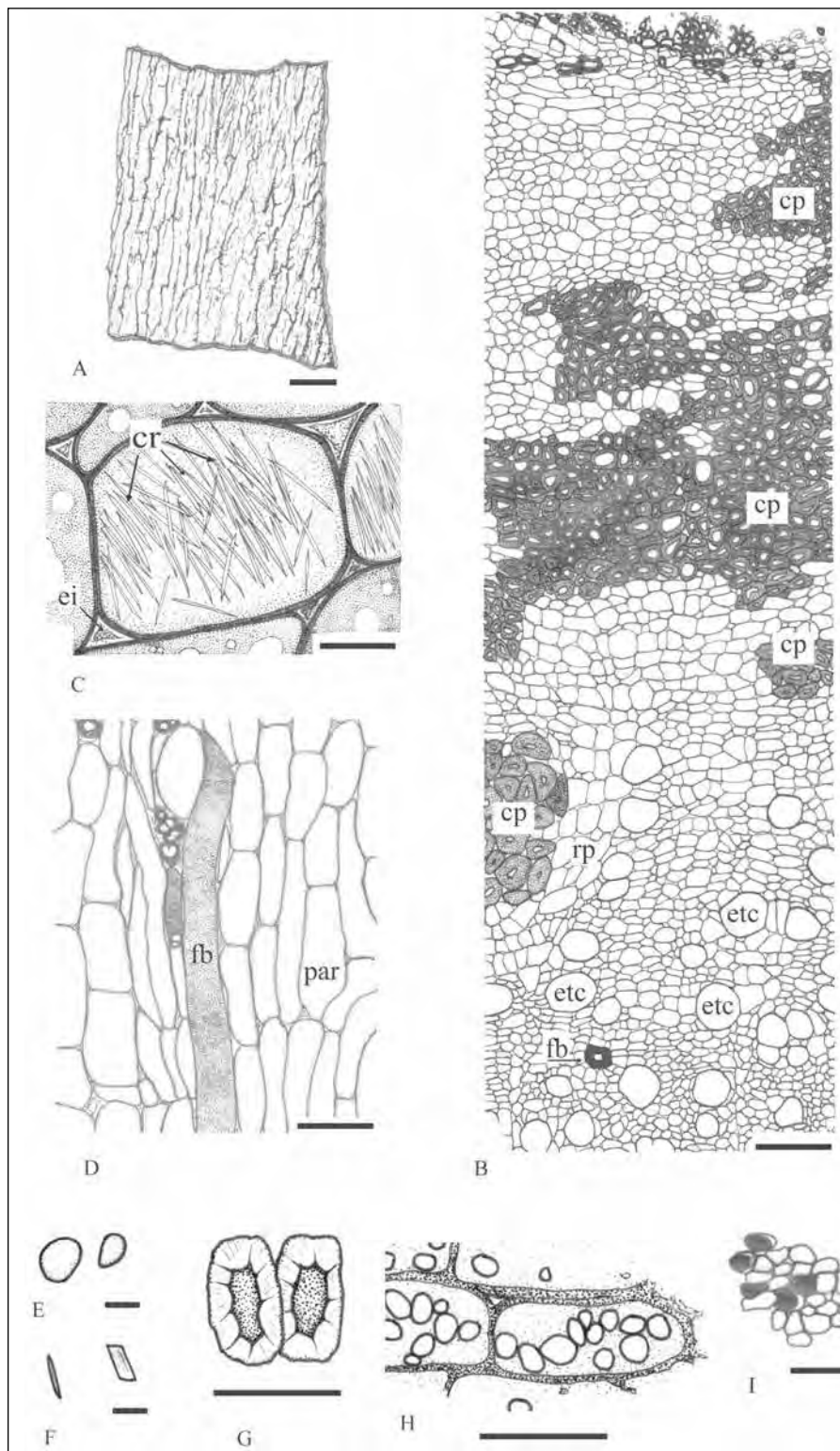
$tr_{z+1}$  = tiempo de retención del alcano con "n+1" carbonos.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y calor.







**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Cinnamomum cassia* (L.) J. Presl

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** a 5 mm; en **B** a 40  $\mu\text{m}$ ; en **C** a 10  $\mu\text{m}$ ; en **D** a 20  $\mu\text{m}$ ; en **E** a 17,5  $\mu\text{m}$ ; en **F** a 3,8  $\mu\text{m}$ ; en **G** a 24,5  $\mu\text{m}$ ; en **H** y **I** a 37,5  $\mu\text{m}$ .

**A** – aspecto general de porción de la corteza. **B** – aspecto histológico de porción externa de la corteza a través de sección transversal: células pétreas (cp); radio parenquimático (rp); fibra (fb); elemento de tubo cribado (etc). **C** – detalle de un idioblasto conteniendo cristales aciculares de oxalato de calcio: cristal (cr); espacio intercelular (ei). **D** – detalle parcial de porción del floema, en sección longitudinal: fibra (fb); parénquima (par). **E**, **F**, **G** y **H** – detalles del polvo. **E** – granos de almidón. **F** – cristales truncado y acicular. **G** – células pétreas. **H** – células de parénquima con granos de almidón. **I** – células parenquimáticas con inclusión lipídica.

## CANELA DE CEILÁN

### *Cinnamomi cortex*

*Cinnamomum verum* J. Presl – LAURACEAE

La droga está constituida por la corteza seca, exenta de la peridermis y del parénquima cortical externo, proveniente del tallo principal y de ramificaciones de este, conteniendo, por lo menos, 1,2% de aceite volátil conteniendo, por lo menos, 60,0% de trans-cinamaldehído.

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Cinnamomum zeylanicum* Blume

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga presenta aroma característico de aldehído cinámico y sabor picante y dulce.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

El material deshidratado presenta el tejido enrollado sobre sí mismo formando tubos, con cerca de hasta 30,0 cm de largo y 0,2 mm a 0,4 mm de espesura. La superficie expuesta, referente a la peridermis, es lisa o con estrías longitudinales levemente más oscuras, pudiendo o no ser paralelas y con ondulaciones que pueden ser regulares. La coloración superficial es parda no homogénea. La coloración del floema secundario es castaño oscura a casi vino.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

La región peridérmica posee células pétreas que están en grupos numerosos de células sin la formación de una banda esclerenquimática continua; las células pétreas en esta región poseen paredes espesas. Son observadas fibras libriformes, las cuales están dispersas y usualmente aisladas. Células parenquimáticas también son observadas en la región peridérmica, las cuales pueden acumular simultáneamente cristales de oxalato de calcio, de formato prismático, compuestos fenólicos e idioblastos lipídicos. El radio se descaracteriza en el floema secundario no funcional, donde hay divisiones anticlinales radiales y sus derivadas presentan leve crecimiento tangencial, formando dilataciones, cuyas células se asemejan a regiones meristemáticas; ni todos los radios forman dilataciones. En el floema secundario funcional, el radio posee de una a de las células de ancho y seis a 14 células de altura, pudiendo ser homocelular o heterocelular, donde predominan células procumbentes. Fibras libriformes encuentran esparcidas, pudiendo ser consideradas raras en el tejido. Elementos de tubo cribado, células compañeras y parénquima predominan en el floema funcional. A semejanza de lo que ocurre en los demás tejidos, células parenquimáticas pueden acumular, simultáneamente o no, cristales de oxalato de calcio, prismáticos, romboédricos, pequeños cristales aciculares de ápices agudos o truncados, pero no drusas o ráfides, y compuestos fenólicos, además de idioblastos lipídicos. Granos de almidón simples hay en todos los tejidos de la corteza, excepto células conductoras del floema, sin embargo, predominan

en el floema no funcional y peridermis. El floema secundario no es estratificado.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son característicos: coloración castaño; abundantes granos de almidón, aislados y/o agrupados; células parenquimáticas isodiamétricas, conteniendo abundantes granos de almidón, así como gotas lipídicas; escasos fragmentos de súber; gran cantidad de cristales de oxalato de calcio de forma prismática y/o acicular, de ápices truncados; numerosas fibras de 600 µm de largo, en promedio, y 35 µm de ancho, en promedio, con paredes espesas, lumen estrecho, aisladas o asociadas a fragmentos de parénquima; esclereidas columnares y abundantes células pétreas, aisladas y/o agrupadas, disociadas o en el interior de fragmentos de tejido parenquimático.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando cromatoplaque de gel de sílice G, con espesor de 250 µm como fase estacionaria, y cloruro de metileno como fase móvil. Aplicar en la cromatoplaque, separadamente, en forma de banda, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* utilizar cerca de 3 g del polvo y agitar durante 15 minutos con 15 mL de cloruro de metileno. Filtrar y evaporar hasta casi sequedad en baño maría. Disolver el residuo con 1 mL de tolueno.

*Solución (2):* disolver 10 µL de eugenol en 1 mL de tolueno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la cromatoplaque y dejar secar al aire por 5 minutos. Nebulizar la placa con vanilina sulfúrica SR y colocar en estufa entre 100 °C y 105 °C, durante 5 minutos. El cromatograma de la *Solución (1)* presenta mancha de coloración grisácea bajo luz visible, localizada abajo de la altura de la mancha originada por la *Solución (2)*, de coloración acastañada, correspondiente al eugenol ( $R_f$  aproximadamente 0,70).

**B.** Proceder a *Identificación* del eugenol utilizando una alícuota de 0,05 mL de aceite volátil, obtenida conforme descrito no ítem A. de Determinación. Añadir 5 mL de etanol y 0,05 mL de una solución de cloruro férrico a 5% (p/v). El desarrollo de coloración azul caracteriza la presencia de compuestos fenólicos.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 5,0%.

## DETERMINACIÓN

## Aceites Volátiles

Proceder conforme descrito en *Determinación de aceites volátiles en drogas vegetales (5.4.2.7)*. Utilizar un balón de 1000 mL, conteniendo 500 mL de agua como líquido de destilación. Reducir la muestra a polvo grueso y inmediatamente, proceder a la determinación del aceite volátil a partir de 50 g de la droga en polvo. Destilar durante 4 horas.

**trans-cinamaldehído**

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo a gas provisto de detector de ionización de llamas, columna cromatográfica capilar de 30 m de largo y 0,25 mm de diámetro interno, llenada con polidifenildimetilsiloxano, con espesor de la película de 0,25 µm; temperatura de la columna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total de 80 minutos); temperatura del inyector a 220 °C; temperatura del detector a 250 °C; helio a 80 kPa de presión, como gas de arrastre; flujo de 1,0 mL/minuto. Utilizar mezcla de nitrógeno, aire sintético y hidrógeno (1:1:10) como gases auxiliares.

*Solución muestra:* diluir o aceite volátil en éter etílico (2:100).

*Procedimiento:* inyectar 1 µL de la *Solución muestra* en el cromatógrafo a gas, utilizando división de flujo de 1:50. El aldehído cinámico presenta tiempo de retención lineal relativo de 1266 (Z) y 1214 (E). El tenor en aldehído cinámico es de, por lo menos, 60,0%. Las concentraciones relativas son obtenidas por integración manual o electrónica. Calcular el Índice de retención relativo (IRR), según la expresión:

$$\text{IRR} = 100 \times n + \frac{100 \times (tr_x - tr_z)}{(tr_{z+1} - tr_z)}$$

en que

n = número de átomos de carbono del alcano de menor peso molecular;

tr<sub>x</sub> = tiempo de retención del compuesto "x" (intermedio a tr<sub>z</sub> y tr<sub>z+1</sub>);

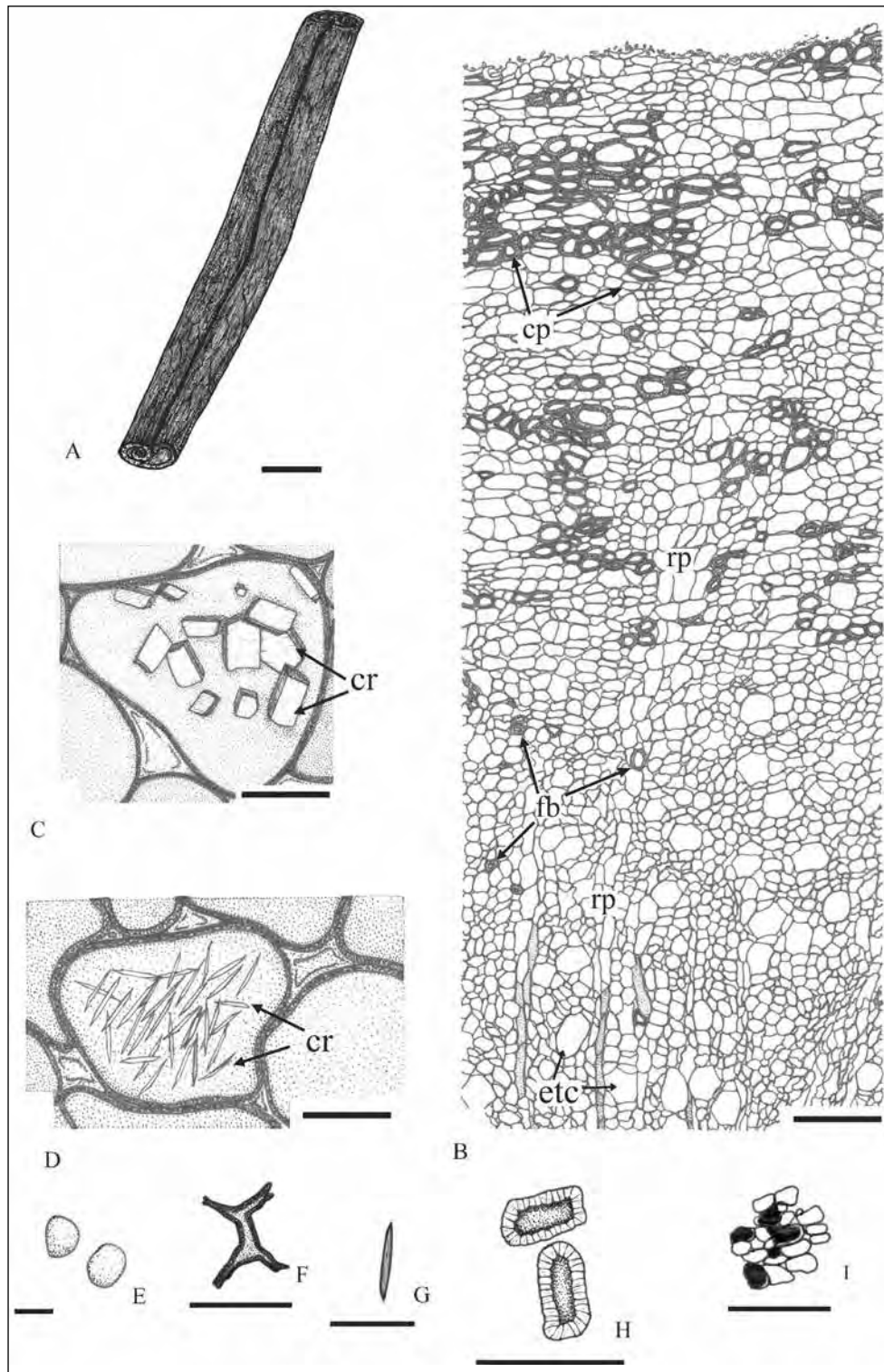
tr<sub>z</sub> = tiempo de retención del alcano con "n" carbonos;

tr<sub>z+1</sub> = tiempo de retención del alcano con "n + 1" carbonos.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y calor.





**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópico en *Cinnamomum verum* J. Presl

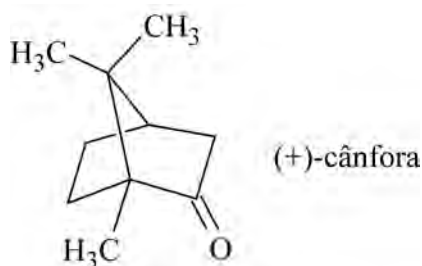
Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** a 15 mm; en **B** a 80 µm; en **C** y **D** a 10 µm; en **E** a 12,5 µm; en **F** y **I** a 37,5 µm; en **G** a 17,5 µm; en **H** a 125,0 µm.

**A** – aspecto general de porción de la corteza; **B** – aspecto histológico de la corteza a través de sección transversal: células pétreas; elemento de tubo cribado (etc); fibra (fb); radio parenquimático (rp); **C** – idioblasto conteniendo cristales prismáticos de oxalato de calcio: cristal (cr); **D** – idioblasto conteniendo cristales tipo ráfide de oxalato de calcio: cristal (cr); **E** – **H** – detalles del polvo; **E** – granos de almidón; **F** – esclereida columnar ramificada; **G** – cristal acicular; **H** – células pétreas; **I** – células parenquimáticas con inclusión lipídica.



## ALCANFOR

### Camphora



$C_{10}H_{16}O$ ; 152,23

alcanfor; 01677

1,7,7-Trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ona  
[76-22-2]

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Cristales, blancos o incoloros, masas cristalinas o gránulos. Olor característico penetrante, sabor aromático pungente. Se volatiliza lentamente a la temperatura ambiente.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua; muy soluble en etanol, en cloroformo y en éter etílico; fácilmente soluble en disulfuro de carbono, hexano y en aceites fijos y volátiles.

### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 174 °C a 179 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +41° a +43° para el alcanfor natural. Alcanfor sintético es la forma racémica, ópticamente inactiva. Determinar en solución a 10% (p/v) en etanol.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de alcanfor estándar, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución de la muestra a 0,1% (p/v) preparada con etanol, exhibe máximos en 289 ± 1 nm.

**C.** A alcanfor pulverizada (que se obtiene tratándose el mismo con pequeña cantidad de etanol) junto una gota de vainilla 1,0% (p/v) y una gota de ácido sulfúrico; aparecerá un color amarillo que pasa gradualmente a morado, violeta y azul. Esta prueba es positiva solamente para el alcanfor natural.

**D.** Calentando el polvo de la alcanfor y recobriendo el recipiente con vidrio de reloj, se obtiene un sublimado compuesto por cristales periformes isotrópicos reunidos en conjuntos radicales.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 10% (p/v) en hexano es límpida (5.2.25).

**Residuo por evaporación.** Calentar en baño maría 2,0 g de la muestra en cápsula tarada hasta completa sublimación. Secar el residuo a 120 °C durante 3 horas, enfriar y pesar. El peso del residuo no debe exceder a 0,05%.

**Halógenos.** Mezclar 0,1 g de alcanfor finamente dividido con 0,2 g de peróxido de sodio en un crisol de porcelana seco. Calentar lentamente hasta la completa incineración. Disolver el residuo en 25 mL de agua morna, acidificar con ácido nítrico y filtrar la solución para un tubo de comparación. Lavar el tubo y el filtro con 10 mL de agua caliente (de los veces) y filtrar, adicionando las aguas de lavado a la solución filtrada. Al filtrado, añadir 0,5 mL de nitrato de plata 0,1 M; diluir con agua para 50 mL y mezclar. A turbidez no debe exceder aquella producida en ensayo blanco, con las mismas cantidades de los mismos reactivos y 0,05 mL de ácido clorhídrico 0,02 M (0,035%).

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos. Evitar calor excesivo.

### ETIQUETADO

Observar legislación vigente. El rótulo debe indicar a procedencia, si natural o sintética.

### CLASE TERAPÉUTICA

Antipruriginoso tópico.

## CAÑA DE LIMÓN

### Cymbopogon foliae

*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf – POACEAE

La droga vegetal es constituida de hojas desecadas conteniendo, por lo menos, 0,5% de aceite volátil. El aceite volátil es constituido de, por lo menos, 60% de citral.

### NOMBRES POPULARES

Hierba limón, toronjil de caña, limonaria, caña santa, pajete.

### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Las hojas secas presentan olor característico de citral y sabor cítrico.

### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Hojas constituidas por borde contorneado y lámina. Borde alargado en dirección a la base, de 4 cm a 26 cm de largo, con 0,6 cm a 6,5 cm de ancho en la región basal, 1,0 cm a 3,5 cm en la región mediana y 0,9 cm a 2,1 cm en la región apical. Lígula con 0,2 cm de altura, corta y truncada,

membranosa. Tricomas simples, localizados en la base de la parte adaxial de la lámina foliar, menores que la lígula y distribuidos atrás de esta. Lámina de 60 cm a 85 cm de largo, 0,8 cm a 1,1 cm de ancho en la región basal y 1,4 cm a 1,8 cm en la región mediana, verde clara cuando fresca y verde grisácea cuando seca, lineal lanceolada, plana en la porción expandida y canaliculada y estrecha en la porción basal, acuminada en el ápice, áspera debido a los tricomas cortos; margenentero, con tricomas rígidos y cortantes en mayor cantidad que en lo restante de la lámina; nervaduras paralelas, la mediana más desarrollada y pronunciada en la parte abaxial.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Hoja anfilipoestomática. En el borde foliar, la epidermis en vista frontal, en la parte adaxial, exhibe células de paredes rectilíneas, con tricomas silicosos y raros estomas y en la parte abaxial, células con paredes sinuosas, dispuestas en hileras intercaladas con células esclerificadas, localizadas en la región correspondiente a los agrupamientos de fibras subepidérmicas, además de escasos tricomas unicelulares silicosos y estomas, dispuestos en hileras, en la región entre las nervaduras. En sección transversal, las células epidérmicas son rectangulares, siendo la pared periclinal externa más espesa; las células dirigidas para la parte abaxial son menores. El parénquima fundamental llena casi toda la lámina y está formado por células voluminosas; en su porción más interna hay células secretoras de forma distinta y junto a la parte abaxial hay un clorénquima formado por células menores. Los haces vasculares son del tipo colateral; los de mayor desarrollo están distribuidos por el parénquima, mientras que los menores están dirigidos para la parte abaxial, junto al clorénquima. Agrupamientos subepidérmicos de fibras están en mayor cantidad junto a la parte abaxial. En la lámina foliar, la epidermis en vista frontal, en la parte adaxial, muestra células fundamentales y células especializadas dispuestas en hileras: células de guarda, buliformes, subsidiarias, suberosas y tricomas silicosos. Las células buliformes son voluminosas y más o menos isodiamétricas; las células fundamentales poseen gotas lipídicas, son rectangulares, de paredes anticlinales sinuosas e intercaladas por tricomas silicosos y por de una a tres células suberosas, menores que las demás y de paredes rectilíneas; los tricomas son unicelulares, cortos, de pared espesa, y poseen base alargada y ápice agudo, direccionándose al ápice foliar. Los estomas son tetracíticos y poseen células de guarda en forma de halteras, estando en mayor número en la parte abaxial. En sección transversal, la epidermis es uniestratificada y los estomas, en la parte adaxial, se distribuyen lateralmente al agrupamiento de las células fundamentales, mientras que, en la parte abaxial, se distribuyen junto al clorénquima. Los haces vasculares son del tipo colateral y de diferentes tamaños; poseen borde especializado del tipo kranz, además de borde mestomático en los haces más desarrollados. Los cordones de fibras están en ambas partes, siempre opuestos a los haces vasculares, siendo que, en la parte adaxial, acompañan solamente los haces más desarrollados; las células del clorénquima se distribuyen radialmente en torno de los haces. El parénquima fundamental está tanto en la región del mesófilo cuanto en la región de la nervadura principal. Células secretoras

están en la región limítrofe entre el clorénquima y el parénquima fundamental, presentando contenido denso y forma distinta. Las células secretoras del borde y de la lámina son visualizadas en reacción con lugol, mostrando contenido celular denso, de coloración castaña o roja, en material fresco o seco. En la reacción con vanilina sulfúrica, el contenido de las células secretoras se muestramarrón y denso. A veces, este contenido aparece colapsado y concentrado junto a la pared celular. Para la reacción con vanilina sulfúrica los cortes deben estar inmersos en el alcohol etílico, pasados para la vanilina y flambeados, sumergidos en esta, por de los minutos. La lámina, para observación, debe ser montada en etanol y los cortes no deben ser pasados en agua.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son característicos: color verde claro; porciones de la epidermis, conforme descrito; gran cantidad de fragmentos de las nervaduras, con tricomas silicosos; porciones del mesófilo foliar, conforme descrito; porciones del borde con tricomas silicosos.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de tolueno y acetato de etilo (93:7), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: agitar cerca de 0,5 g de la droga molida con 10 mL de cloruro de metileno, en recipiente cerrado, por 10 minutos. Filtrar. Concentrar el filtrado hasta sequedad, en baño maría, la temperatura no superior a 60 °C. Resuspender el residuo en 10 mL de tolueno.

*Solución (2)*: diluir 2 µL del aceite volátil, obtenido en *Determinación para Aceites volátiles*, en 1 mL de tolueno.

*Solución (3)*: diluir 2 µL de citral en 1 mL de tolueno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). Las manchas obtenidas con la *Solución (1)* y la *Solución (2)*, con Rf de aproximadamente 0,60, corresponden en posición e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*. Nebulizar la placa con vanilina sulfúrica SR y dejar en estufa entre 100 °C y 105 °C, durante 5 minutos. La mancha correspondiente al citral presenta coloración azul oscura.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 1%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 11%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 9%.

## DETERMINACIÓN

## Aceites volátiles

Proceder conforme descrito en *Determinación de aceites volátiles en drogas vegetales (5.4.2.7)*. Utilizar balón volumétrico de 1000 mL conteniendo 500 mL de agua como líquido de destilación y 0,5 mL de xileno. Utilizar planta seca rasurada. Proceder inmediatamente a la determinación del aceite volátil, a partir de 50 g de la droga rasurada. Destilar por 4 horas.

## Citral A y citral B

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas, utilizando mezcla de nitrógeno, aire sintético y hidrógeno (1:1:10) como gases auxiliares a la llama del detector; columna capilar de 30 m de largo y 0,25 mm de diámetro interno, llenada con polidifenildimetilsiloxano, con espesor de la película de 0,25 µm; temperatura de la columna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total: 80 minutos), la temperatura del inyector a 220 °C y la temperatura del detector a 250 °C; utilizar helio a una presión de 80 kPa como gas de arrastre; flujo del gas de arrastre de 1 mL/minuto.

*Solución muestra:* diluir o aceite volátil, obtenido en *Determinación para Aceites volátiles*, en la razón de 2:100 en éter etílico.

*Procedimiento:* inyectar 1 µL de la *Solución muestra* en el cromatógrafo a gas, utilizando división de flujo de 1:50. O citral A (*trans*-citral) presenta tiempo de retención lineal (Índice de Kóvats) de 1263 y o citral B (*cis*-citral) de 1233. Las concentraciones relativas son obtenidas por integración manual o electrónica.

Calcular el Índice de Kóvats, según la expresión:

$$IK = 100 \times n + \frac{100 \times (tr_x - tr_z)}{(tr_{z+1} - tr_z)}$$

en que

$n$  = número de átomos de carbono del alcano de menor peso molecular;

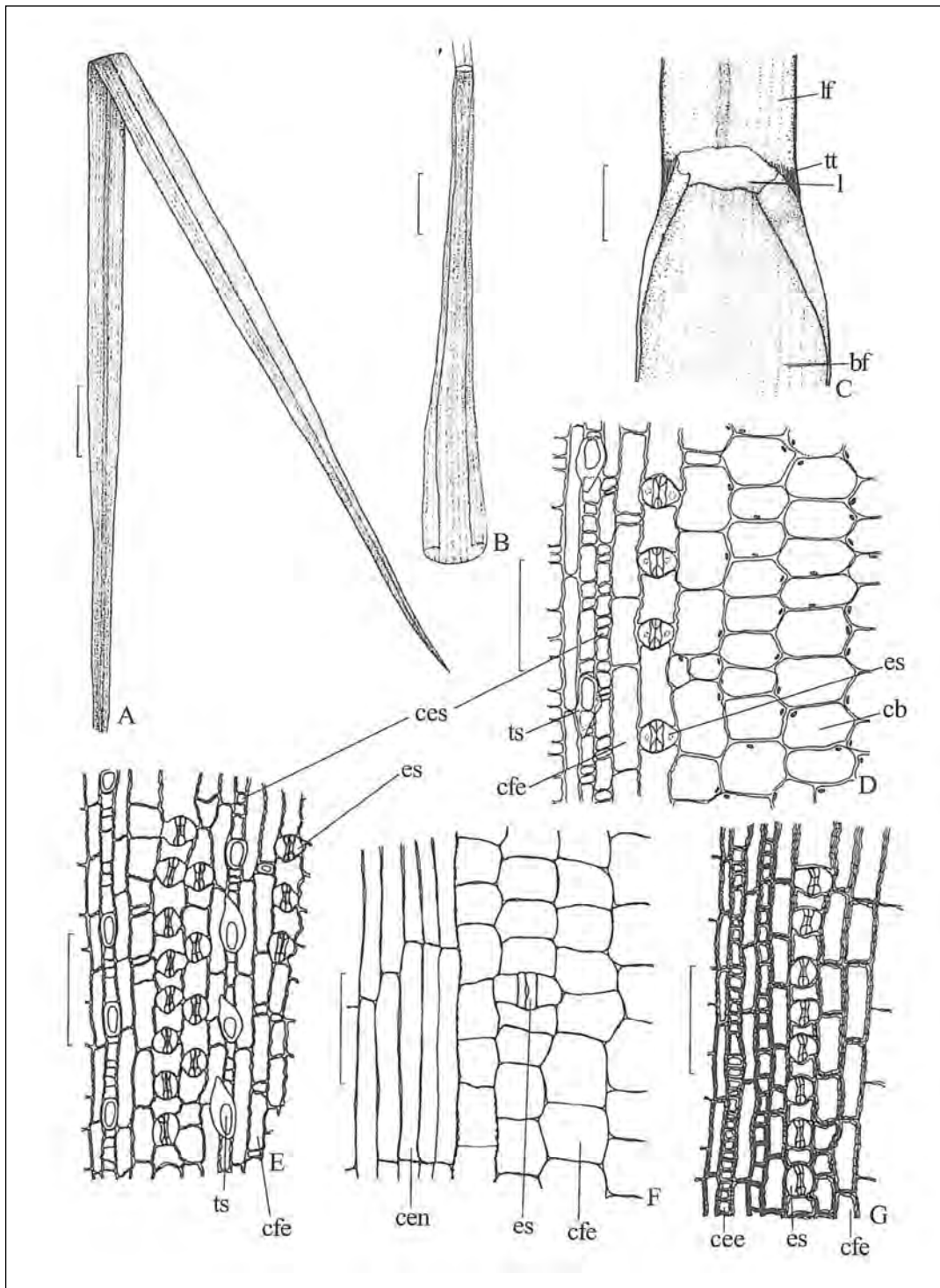
$tr_x$  = tiempo de retención del compuesto "x" (intermedio a  $tr_z$  y  $tr_{z+1}$ );

$tr_z$  = tiempo de retención del alcano con "n" carbonos;

$tr_{z+1}$  = tiempo de retención del alcano con "n + 1" carbonos.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y del calor.

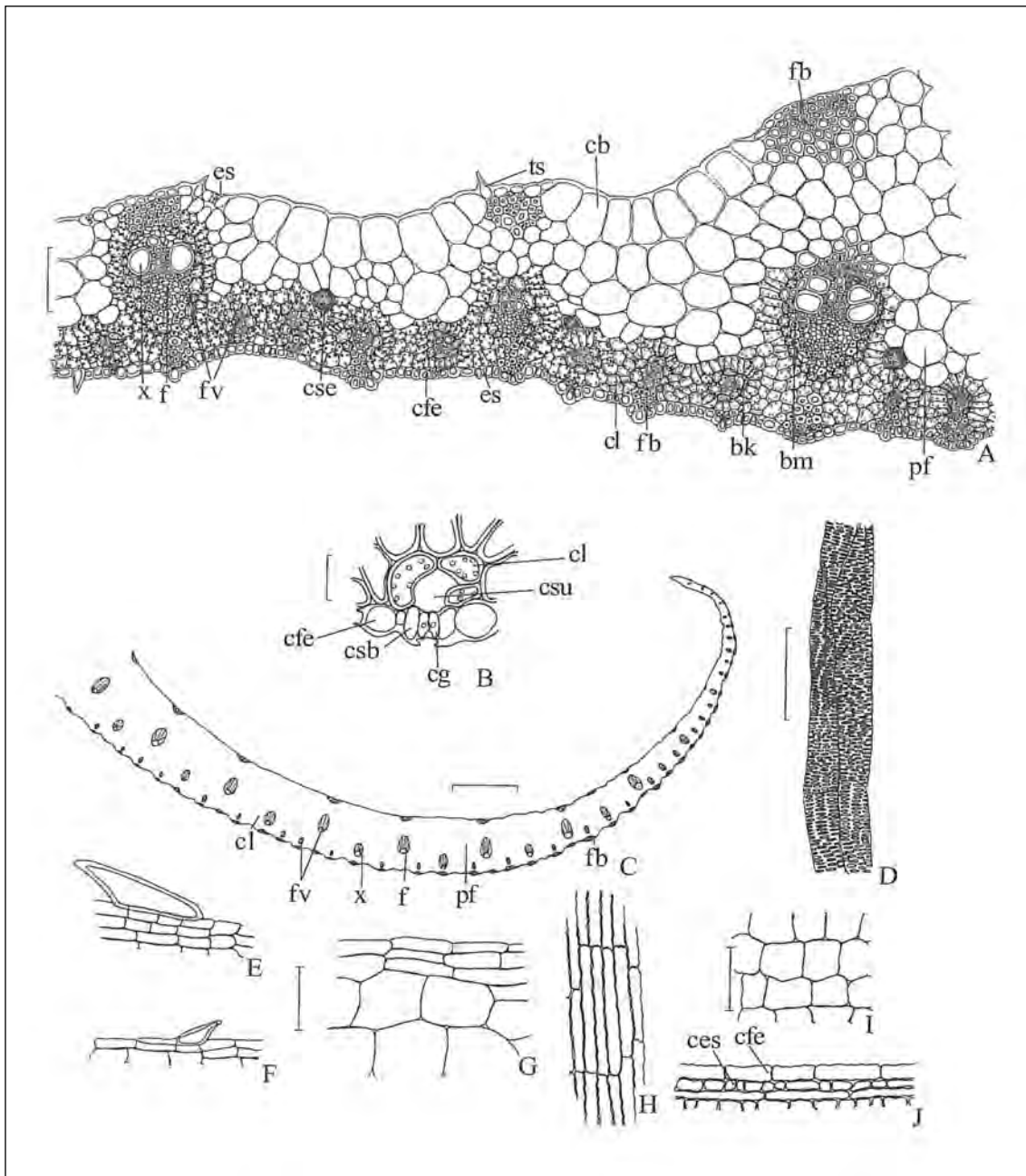


**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las réguas corresponden en **A** y **B** a 3 cm; en **C** a 0,5 cm; en **D** hasta **G** a 100  $\mu$ m.

**A** – aspecto general de la lámina foliar. **B** – aspecto general del borde foliar. **C** – detalle de la porción entre borde y lámina foliar, mostrando la lígula y los tricomas: borde foliar (bf); lígula (l); lámina foliar (lf); tricomas tectores (tt). **D** – detalle de la epidermis de la parte adaxial de la lámina foliar: célula buliforme (cb); célula fundamental de la epidermis (cfe); célula epidérmica suberosa (ces); estoma (es); tricoma silíceo (ts). **E** – detalle de la epidermis de la parte abaxial de la lámina foliar: célula epidérmica suberosa (ces); célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); tricoma silíceo (ts). **F** – detalle de la epidermis de la parte adaxial del borde foliar: células fundamentales de la epidermis sobre una nervadura (cen); células fundamentales de la epidermis (cfe); estoma (es). **G** – detalle de la epidermis de la parte abaxial del borde foliar: célula epidérmica esclerificada (cee); célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es).





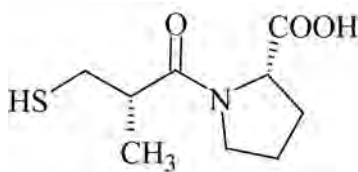
**Figura 2 – Aspectos microscópicos de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf**

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las réguas corresponden en **A** a 100  $\mu\text{m}$ ; en **B** a 20  $\mu\text{m}$ ; en **C** a 1 mm; en **D** hasta **J** a 100  $\mu\text{m}$ .

**A** – detalle de la sección transversal de la lámina foliar: borde kranz (bk); borde mestomático (bm); célula buliforme (cb); célula fundamental de la epidermis (cfe); clorénquima (cl); célula secretora (cse); estoma (es); floema(f); fibras (fb); haz vascular (fv); parénquima fundamental (pf); tricoma silicoso (ts); xilema (x). **B** – detalle de la lámina foliar conteniendo un estoma: célula fundamental de la epidermis (cfe); célula de guarda (cg); clorénquima (cl); célula subsidiaria (csb); cámara substomática (csu). **C** – aspecto general de la sección transversal de parte del borde foliar: clorénquima (cl); floema (f); cordón de fibras (fb); haz vascular (fv); parénquima fundamental (pf); xilema (x). **D** – detalle de un elemento de vaso con espesamiento reticulado. **E** – detalles de fragmentos observados en el polvo: borde foliar con tricoma silicoso. **F** – detalles de fragmentos observados en el polvo: epidermis con células sobre la nervadura mostrando tricoma silicoso. **G** – detalles de fragmentos observados en el polvo: células epidérmicas. **H** – detalles de fragmentos observados en el polvo: epidermis con células sobre la nervadura. **I** – detalles de fragmentos observados en el polvo: células epidérmicas. **J** – detalles de fragmentos observados en el polvo: epidermis. Célula suberosa (ces); célula fundamental de la epidermis (cfe).

## CAPTOPRIL

### Captoprilum



$C_9H_{15}NO_3S$ ; 217,29

captopril; 01699

1-[(2S)-3-Mercapto-2-metil-1-oxopropil]-L-prolina  
[62571-86-2]

Contiene, por lo menos, 97,5% y, como máximo, 102,0% de  $C_9H_{15}NO_3S$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Soluble en agua, fácilmente soluble en metanol y cloruro de metileno. Soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 105 °C a 108 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** -156° a -161°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 2% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

#### IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación A.* puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B. y C.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de captopril SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Disolver cerca de 20 mg de la muestra en 2 mL de agua y añadir 0,5 mL de yodo 0,05 M. La coloración debida al yodo desaparece inmediatamente.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,0 a 2,6. Determinar en solución a 2% (p/v) de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*. Preparar as

*Soluciones prueba* como descrito a continuación.

*Solución (1):* transferir 50 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, disolver con *Fase móvil* y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución (2):* transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución (3):* disolver 10 mg de la muestra en 20 mL de *Fase móvil*, añadir 0,25 mL de yodo 0,05 M y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, homogeneizar y completar el volumen con el mismo solvente.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de cada la solución, registrar los cromatogramas por, por lo menos, tres veces el tiempo de retención del captopril y medir las áreas bajo los picos. La prueba solamente es válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (3)* presenta tres picos y a resolución entre los de los picos de mayor tiempo de retención no es menor que 2,0. Los tres picos corresponden, respectivamente, al exceso de yodo, al captopril y al disulfuro de captopril formado. El área de cualquier pico secundario obtenido en el cromatograma con la *Solución (1)* no es mayor que 0,5 veces el área bajo el pico principal obtenido en el cromatograma con la *Solución (2)* (1,0%). La suma de las áreas de todos los picos obtenidos con la *Solución (1)*, excepto la del pico principal, no es mayor que la área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (2,0%). No considerar picos referentes al solvente o con área inferior a 0,1 veces el área bajo el pico principal obtenido en el cromatograma con *Solución (2)* (0,2%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III.* Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 60 °C, bajo presión reducida, por 3 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,2%.

#### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Transferir, exactamente, cerca de 0,15 g de muestra para Erlenmeyer de 125 mL y disolver en 50 mL de agua. Titular con yodo 0,05 M SV determinando el punto final potenciométricamente o utilizando 1 mL de almidón SI. Cada mL de yodo 0,05 M SV equivale a 21,729 mg de  $C_9H_{15}NO_3S$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm),

mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de ácido fosfórico a 0,11% (v/v) y metanol (45:55).

**Nota:** proteger las soluciones descritas a continuación de la exposición al aire y utilizarlas dentro de, como máximo, 8 horas.

*Solución muestra*: disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en *Fase móvil* para obtener solución a 0,5 mg/mL.

*Solución estándar*: disolver cantidad exactamente pesada de captopril SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 0,5 mg/mL.

Inyectar 20 µL de la *Solución (3)* obtenida en *Sustancias Relacionadas*. La prueba solamente es válida si el cromatograma obtenido presenta tres picos y a resolución entre los de los picos de mayor tiempo de retención no es menor que 2,0. Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_9H_{15}NO_3S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antihipertensivo.

# CAPTOPRIL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_9H_{15}NO_3S$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de tolueno, ácido acético glacial y metanol (75:25:1) como fase móvil. Aplicar separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir el equivalente a 0,1 g de captopril para balón volumétrico de 25 mL, añadir 15 mL de metanol, dejar en ultrasonido por 30 minutos, agitando ocasionalmente. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar.

*Solución (2)*: preparar solución de captopril SQR a 4 mg/mL en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con difenilcarbazona mercurica SR. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de capacidad adecuada conteniendo 5 mL de agua y Aguardar desintegración total del comprimido. Añadir volumen de mezcla de etanol y agua (1:1) correspondiente a la mitad de la capacidad del balón. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Agitar mecánicamente por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, con el mismo solvente, hasta concentración de 0,002% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 212 nm (5.2.14), utilizando mezcla de etanol y agua (1:1) para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_9H_{15}NO_3S$  en cada comprimido, a partir de las lecturas obtenidas.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución*: ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos*: cestas, 50 rpm

*Tiempo*: 20 minutos

*Procedimiento*: inmediatamente después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 212 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_9H_{15}NO_3S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de captopril SQR en la concentración de 0,0025% (p/v), preparada en ácido clorhídrico 0,1 M.

*Tolerancia*: no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_9H_{15}NO_3S$  se disuelven en 20 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

Límite de disulfuro de captopril. Proceder conforme descrito en el método B. de Determinación. Inyectar, separadamente, 20 µL de la Solución prueba y de la Solución muestra. El área del pico relativo al disulfuro de captopril obtenido en la Solución muestra no debe ser superior al área del pico relativo al disulfuro de captopril obtenido en la Solución prueba. Como máximo 3,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a cerca de 0,15 g de captopril, transferir para Erlenmeyer de 125 mL y añadir 50 mL de agua. Dejar en ultrasonido por 15 minutos y agitar mecánicamente por 15 minutos. Proseguir conforme descrito en el método A. de Determinación en la monografía de *Captopril* a partir de "Titular con yodo 0,05 M SV...".

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de ácido fosfórico a 0,11% (v/v) y metanol (45:55).

*Solución de disulfuro de captopril:* preparar solución a 1 mg/mL de disulfuro de captopril SQR en *Fase móvil*.

*Solución prueba:* transferir 3 mL de la *Solución de disulfuro de captopril* para balón de 100 mL y completar con *Fase móvil*.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de captopril para balón volumétrico de 50 mL, añadir 30 mL de *Fase móvil*, dejar en ultrasonido por 15 minutos y agitar mecánicamente durante 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar.

*Solución estándar:* transferir 0,1 g de captopril SQR para balón volumétrico de 100 mL, añadir 3 mL de la *Solución de disulfuro de captopril* y completar el volumen con *Fase móvil*.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,5 para o cap-

topril y 1,0 para o disulfuro de captopril. La resolución entre los picos de captopril y disulfuro de captopril no debe ser menor del que 2. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

Procedimiento: inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos. Calcular la cantidad de  $C_9H_{15}NO_3S$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

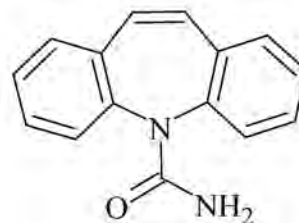
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CARBAMAZEPINA Carbamazepinum



$C_{15}H_{12}N_2O$ ; 236,27  
carbamazepina; 01710  
*5H*-Dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida  
[298-46-4]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{15}H_{12}N_2O$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco el blanco amarillento, inodoro. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en cloruro de metileno, soluble en cloroformo y metanol, ligeramente soluble en acetona y en etanol y muy poco soluble en éter etílico.

## Constantes físico químicas

*Banda de fusión (5.2.2):* 189 °C a 193 °C.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación B.* y *C.* pueden ser omitidas si fuese realizada la prueba *A.*

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades rela-



tivas de aquellos observados en el espectro de carbamazepina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método A de *Determinación*, presenta máximos de absorción en 285 nm.

**C.** Calentar cerca de 0,1 g de muestra con 2 mL de ácido nítrico, en baño maría, por 3 minutos. Se desarrolla coloración rojo anaranjada.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Pesar 2,5 g de la muestra y transferir para balón volumétrico de 50 mL. Añadir 20 mL de agua. Agitar, completar el volumen con agua y homogeneizar. Filtrar. A una alícuota de 20 mL añadir una gota de fenoltaleína SI. Titular con hidróxido de sodio 0,01 M. Realizar en paralelo una prueba en blanco. No más que 1 mL es requerido para cada 1 g de muestra. A otra alícuota de 20 mL añadir una gota de rojo de metilo SI. Titular con ácido clorhídrico 0,01 M. Realizar en paralelo una prueba en blanco. No más que 1 mL es requerido para cada 1 g de muestra.

### Sustancias Relacionadas.

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de tolueno y metanol (70:30), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas en mezcla de cloroformo y etanol (1:1), descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 50 mg/mL de la muestra.

*Solución (2):* solución a 0,05 mg/mL de la muestra.

*Solución (3):* solución a 50 mg/mL de carbamazepina SQR.

*Solución (4):* solución a 0,05 mg/mL de iminodibencilo.

*Solución (5):* solución a 0,05 mg/mL de carbamazepina sustancia relacionada B SQR (iminoestilbeno).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm y 365 nm). Nebulizar con dicromato de potasio a 0,5% (p/v) en ácido sulfúrico M. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* no es más intenso que las manchas obtenidas con las *Soluciones (4)* y *(5)* (0,1%). Calentar a 140 °C por 15 minutos y observar bajo luz ultravioleta (254 nm y 365 nm). Cualquier mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, con valor de R<sub>f</sub> menor que la mancha principal, no es más intenso que el obtenido con la *Solución (2)* (0,1%).

**B.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*. Preparar las siguientes soluciones.

*Solución muestra:* pesar, exactamente, cerca de 100 mg de muestra. Transferir para balón volumétrico de 50 mL, disolver y completar el volumen con metanol. Transferir 25

mL de esa solución para un balón volumétrico de 50 mL y completar con *Fase móvil*.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de carbamazepina SQR, carbamazepina sustancia relacionada A SQR (10,11-dihidrocarbamazepina) y carbamazepina sustancia relacionada B SQR (iminoestilbeno) en metanol para obtener concentración de 0,02 mg/mL de cada componente. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL, completar con *Fase móvil*, obteniendo solución a 1 µg/mL.

*Solución de resolución:* disolver cantidad, exactamente pesada, de carbamazepina SQR y carbamazepina sustancia relacionada A SQR (10,11-dihidrocarbamazepina) en metanol para obtener solución de 100 µg/mL y 500 µg/mL, respectivamente. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Prueba de Adecuabilidad del Sistema:* inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre los picos de carbamazepina sustancia relacionada A y carbamazepina estándar no es menor que 1,70. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0 %.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad en mg de cualquier impureza encontrada en la *Solución muestra* a partir de las respuestas obtenidas.

**Cloruros (5.3.2.1).** Hervir 0,5 g de la muestra con 20 mL de agua por 10 minutos, enfriar y filtrar, cuantitativamente, para tubo de Nessler. Como máximo 0,014 % (140 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Calentar, a la ebullición, 1 g de la muestra en 20 mL de agua por 10 min, enfriar y filtrar, cuantitativamente, para tubo de Nessler. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 2 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 0,5 %.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (5.2.14). Pesar, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra. Transferir para balón volumétrico de 50 mL, añadir 25 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente. Diluir sucesivamente, en metanol, hasta concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar, en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en

285 nm, utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{15}H_{12}N_2O$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar el cálculo utilizando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 490$ , en 285 nm, en metanol.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 230 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/min.

*Fase móvil*: metanol y agua (70:30).

*Solución muestra*: disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en metanol para obtener solución a 2 mg/mL. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con fase móvil, obteniendo solución a 0,2 mg/mL.

*Solución estándar*: disolver cantidad, exactamente pesada, de carbamazepina SQR en metanol para obtener solución a 1 mg/mL. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con fase móvil, obteniendo solución a 0,2 mg/mL.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20  $\mu\text{L}$  de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{15}H_{12}N_2O$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante.

# CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 92,0 % y, como máximo, 108,0 % de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{12}N_2O$ .

## IDENTIFICACIÓN

Pesar y pulverizar los comprimidos. Calentar en baño maría una cantidad del polvo equivalente a 0,2 g de carbamazepina, con 15 mL de acetona. Filtrar. Lavar con de los porciones de 5 mL de acetona caliente. Evaporar el filtrado hasta cerca de 5 mL y enfriar en baño de hielo hasta cristalización. Filtrar los cristales y lavar el filtro con 3 mL de acetona fría. Desecar en estufa a la vacío a 70 °C por 30

minutos. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de carbamazepina SQR, preparado de manera idéntica.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de Dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de Friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Como máximo 5 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN

*Medio de disolución*: laurilsulfato de sodio a 1% (p/v) en agua; 900 mL.

*Aparatos*: palas, 75 rpm.

*Tiempo*: 60 minutos, con tiempos de coleta en 15 y 60 minutos.

*Procedimiento*: después de la prueba, retirar alícuotas del medio de disolución en los tiempos determinados y filtrar. Medir las absorbancias en 285 nm (5.2.14), utilizando o *Medio de disolución* para ajuste del cero. Calcular el contenido de  $C_{15}H_{12}N_2O$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de carbamazepina SQR en la concentración de 0,002% (p/v), preparada en laurilsulfato de sodio a 1% (p/v), con adición previa de metanol para garantizar la solubilización. A concentración de metanol en la solución estándar no puede exceder a 1% (v/v).

*Tolerancia*: entre 45% y 75% se disuelven en 15 minutos; no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{12}N_2O$  se disuelven en 60 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 3,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 50 mg de carbamazepina para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 30 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Realizar diluciones sucesivas, hasta concentración de 0,001% (p/v), utilizando metanol como solvente. Preparar solución estándar, en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 285 nm, utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular cantidad de  $C_{15}H_{12}N_2O$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos utilizando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 490$ , en 285 nm, en metanol.

**B.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Carbamazepina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 100 mg de carbamazepina para balón volumétrico de 50 mL, añadir 25 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, obteniendo solución a 0,2 mg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu\text{L}$  de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{15}H_{12}N_2O$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CARBONATO BÁSICO DE BISMUTO

### Bismuthi subcarbonas

$(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ ; 509,97  
carbonato básico de bismuto; 01747  
Óxido de carbonato de bismuto  
[5892-10-4]

Contiene, por lo menos, 97,6% y, como máximo, 100,7% de  $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ , con relación a la sustancia desecada, equivalente a, por lo menos, 80,0% y, como máximo, 82,5% de bismuto.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, inodoro, insípido.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, etanol y éter etílico. Se disuelve, con efervescencia, en ácidos minerales diluidos y ácido acético glacial.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ion bismuto (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ion carbonato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Agitar 5 g de la muestra con 10 mL de agua. Añadir 20 mL de ácido nítrico y calentar hasta disolución. Enfriar y diluir para 100 mL con agua. La solución obtenida es incolora (5.2.12) y menos opalescente que una suspensión de la muestra a 10% (p/v) (5.2.25).

**Cobre.** A 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la *solución* añadir 2 mL de amoníaco, diluir para 50 mL con agua y filtrar. A 10 mL del filtrado, añadir 1 mL de solución de dietilditiocarbamato de sodio a 0,1% (p/v). La coloración de la solución no es más intenso que la de una solución referencia preparada en paralelo, en las mismas condiciones, utilizando mezcla de 0,25 mL de *Solución estándar de cobre (10 ppm Cu)* y agua suficiente para 10 mL en lugar del filtrado. Como máximo 0,005% (50 ppm).

**Metales alcalinos y alcalinos terrosos.** A 1 g de la muestra añadir 10 mL de agua y 10 mL de ácido acético SR. Calentar a la ebullición por 2 minutos, enfriar y filtrar. Lavar el residuo con 20 mL agua destilada. Añadir al filtrado 2 mL de ácido clorhídrico SR y 20 mL de agua. Calentar a la ebullición y pasar sulfuro de hidrógeno a través de la solución hasta que todo el bismuto sea precipitado. Filtrar, lavar el residuo con agua, evaporar en baño maría hasta sequedad y añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico. Incinerar cuidadosamente y dejar enfriar. La masa de residuo no deberá ser mayor que 10 mg (1,0%).

**Nitratos.** Transferir 0,25 g de la muestra para Erlenmeyer de 125 mL, añadir 20 mL de agua destilada, 0,05 mL de índigo carmim SV y, cuidadosamente, 30 mL de ácido sulfúrico. Titular inmediatamente con índigo carmim SV hasta que se tome coloración azul estable. El volumen de índigo carmim SV gastado no es mayor que el volumen equivalente a 1 mg de  $\text{NO}_3$  (0,4%).

**Plata.** A 2 g de la muestra añadir 1 mL de agua y 4 mL de ácido nítrico. Calentar, cuidadosamente, hasta disolución, enfriar y diluir para 11 mL con agua. Añadir 2 mL de ácido clorhídrico M, homogeneizar y dejar en reposo por 5 minutos al abrigo de la luz. Cualquier opalescencia desarrollado no es más intenso del que la de un estándar preparado por la mezcla de 10 mL de solución estándar de plata (5 ppm Ag), 1 mL de ácido nítrico y 2 mL de ácido clorhídrico M. Como máximo 0,0025% (25 ppm).

**Arsénico (5.3.2.5).** Transferir 0,6 g de la muestra para balón de destilación. Añadir 5 mL de agua, 7 mL de ácido sulfúrico y enfriar. Añadir 5 g de mezcla reductora y 10 mL de ácido clorhídrico. Calentar, gradualmente, hasta ebullición, durante 15 a 30 minutos, y continuar calentandola de modo que la destilación prosiga regularmente hasta el volumen del balón si reducir a la mitad, o hasta que el condensador se llene de vapor por 5 minutos. A destilación debe ser interrumpida antes de la formación de vapores de trióxido de azufre. Coletar o destila-

do en un tubo conteniendo 15 mL de agua enfriada en baño de hielo. Lavar el condensador con agua y diluir o destilado a 25 mL con mismo solvente y proseguir conforme descrito en *Método visual*. Preparar la solución referencia utilizando una mezcla de 3 mL de *Solución estándar de arsénico (1 ppm Las)* y 22 mL de agua. Como máximo 0,0005% (5 ppm).

**Plomo.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción atómica (5.2.13.1)*, utilizar el *Método II*. Disolver 12,5 g de la muestra en 75 mL de una mezcla de volúmenes iguales de agua y ácido nítrico exento de plomo. Calentar a la ebullición por 1 minuto, enfriar y diluir para 100 mL con agua. Para el preparado de las soluciones de referencia de plomo, utilizar cantidades apropiadas de solución estándar de plomo y de ácido nítrico a 37% (v/v) exento de plomo. Medir las absorbancias de las soluciones en 283,3 nm utilizando lámpada de cátodo hueco como fuente de radiación y llama aireacetileno. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Determinar en 0,7 g de la muestra y 1 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra, en estufa, a 105 °C. Como máximo 1,0%.

#### DETERMINACIÓN

Disolver 0,25 g de la muestra en 2 mL de ácido nítrico y diluir para 100 mL con agua. Proceder conforme descrito en *Titulaciones complejométricas (5.3.3.4)* para *Bismuto*. Cada mL de edetato disódico 0,05 M SV equivale a 12,749 mg de  $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ , correspondiendo a 10,449 mg de bismuto.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antiácido.

### CARBONATO DE CALCIO

#### Calcii carbonas

$\text{CaCO}_3$ ; 100,09  
carbonato de calcio; 01748  
Sal de calcio del ácido carbónico (1:1)  
[471-34-1]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 100,5% de  $\text{CaCO}_3$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, microcristalino blanco, inodoro y insípido.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, cuando en presencia de sales amoniacales o de dióxido de carbono, prácticamente insoluble en agua y etanol. Se disuelve con efervescencia en ácido acético M, ácido clorhídrico 3 M y ácido nítrico 2 M.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Introducir, en tubo de ensayo, cerca de 0,1 g de la muestra y suspender con 2 mL de agua. En seguida, añadir 3 mL de ácido acético 2 M, cerrando el tubo inmediatamente con una rolha conectada a un tubo de vidrio en "U". La mezcla efervesce. En la otra extremidad del tubo en "U", conectar un segundo tubo de ensayo, conteniendo hidróxido de bario 0,1 M. Calentar suavemente el tubo que contiene la muestra. Se forma, en el segundo tubo, un precipitado que se disuelve en ácido clorhídrico 6 M.

**B.** Responde a las reacciones del ion calcio (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias insolubles en ácido.** Pesar 5 g de muestra y gotear ácido clorhídrico, con agitación, hasta que cesela efervescencia. En seguida, transferir para balón de 200 mL y completar el volumen con agua. Filtrar en papel de filtro adecuado. Lavar el residuo hasta que la último lavado no presente reacción para cloruro (5.3.1.1). Incinerar y dejar en la estufa entre 100 °C y 105 °C por 1 hora. El peso del residuo es de, como máximo, 10 mg (0,2%).

**Magnesio y metales alcalinos.** Mezclar 1 g de la muestra con 35 mL de agua destilada. Añadir, cuidadosamente, 3 mL de ácido clorhídrico y ebulir la solución por 1 minuto. Rápidamente, añadir 40 mL de ácido oxálico SR. Agitar vigorosamente hasta ocurrir precipitación. Calentar inmediatamente, añadir de los gotas de rojo de metilo SI y añadir hidróxido de amonio 6 M hasta la mezcla ficar alcalina. Enfriar a la temperatura ambiente y transferir para balón volumétrico de 100 mL. Completar el volumen con agua y dejar en reposo por 4 horas. Filtrar en papel de filtro adecuado. Colocar 50 mL del filtrado en una cápsula de porcelana, añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico y reducir el volumen en baño maría hasta pequenel volumen. Calentar en placa calefactora hasta descomposición y volatilización lassales de amonio. Incinerar el residuo a 600 °C, hasta peso constante. El peso del residuo es de, como máximo, 5 mg (1%).

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar *Método I*. Disolver 5 g de la muestra en 80 mL de ácido acético diluido. Después cesela efervescencia, hervir por 2 min, enfriar y completar el volumen para 100 mL con ácido acético diluido. Filtrar, si necesario, a través de filtro de vidrio sinterizado. Como máximo 0,0004% (4 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Pesar 1 g de la muestra, añadir 10 mL de agua destilada y, cuidadosamente, añadir 10 mL de ácido nítrico 2 M, agitando hasta disolución. Como máximo 0,035% (350 ppm).

**Bario.** Pesar exactamente, cerca de 2,5 g de la muestra, transferir cuantitativamente para matraz, añadir ácido clorhídrico 3 M hasta que cesela efervescencia y calentar hasta ebullición



para eliminar el gas carbónico disuelto. Transferir cuantitativamente para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua. Transferir, para tubo de ensayo, 5 mL de la solución de la muestra y añadir 5 mL de sulfato de calcio SR. Después 15 minutos la preparación no es más opalescente que 5 mL solución de la muestra con 5 mL de agua.

**Hierro.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción atómica (5.2.13.1) Método I*. Como máximo 0,02% (200 ppm).

*Solución muestra:* pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra y transferir para un matraz. Añadir 5 mL de ácido clorhídrico 3 M y calentar hasta a ebullición para eliminar el gas carbónico. Transferir cuantitativamente para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua.

**Sulfato (5.3.2.2).** Utilizar 5 mL de la solución de la muestra obtenida en la prueba de bario. Como máximo 0,25% (2500 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Utilizar 5 mL de la solución de la muestra obtenida en la prueba de bario. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación. (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 200 °C, por 4 horas. Como máximo 2%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra, previamente desecada y transferir para un Erlenmeyer de 250 mL. Añadir 50 mL de agua y 2 mL de ácido clorhídrico diluido, cubrir con vidrio de reloj y agitar hasta disolución del carbonato de calcio. Calcular el punto de equivalencia teórico y titular con edetato disódico 0,05 M SV hasta aproximadamente 2 mL antes deste volumen. Añadir 8 mL de hidróxido de sodio SR y 150 mg del indicador azul de hidroxinaftol. Continuar la titulación con edetato disódico 0,05 M SV hasta color azul. Cada mL de edetato disódico 0,05 M SV equivale a 5,004 mg de CaCO<sub>3</sub>.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiácido, suplemento nutricional, quelante de fósforo.

## CARBONATO DE MAGNÉSIO

### Magnesii carbonas

MgCO<sub>3</sub>; 84,31

MgCO<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O

MgO; 40,30

carbonato de magnesio; 01750

Sal de magnesio del ácido carbónico (1:1)

[546-93-0]

Sal de magnesio del ácido carbónico hidratado (1:1)

[23389-33-5]

El carbonato de magnesio es una mezcla de carbonato de magnesio hidratado y carbonato de magnesio hidratado básico. Deve contener, por lo menos 40,0% y, como máximo, 43,5% de MgO.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Se presenta bajo de las variedades: leve y pesado.

Carbonato de magnesio leve: masa blanca, leve, friable, el polvo blanco, finísimo, leve, insípido y inodoro.

Carbonato de magnesio pesado: polvo granuloso, blanco, insípido y inodoro.

Ambos, cuando agitados con agua, tornan levemente alcalina al papel de tornasol.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua y etanol; disuelven frío, en cantidad apreciable, en la agua saturada de dióxido de carbono.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Cuando tratado con ácidos minerales diluidos produce efervescencia.

**B.** La solución obtenida en la prueba A. de *Identificación* responde a las reacciones del ion magnesio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Arsénico (5.3.2.5).** A 1 g de muestra, añadir 10 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico bromado SR, eliminar el exceso de bromo con algunas gotas de cloruro de estaño (II) SR, y proseguir como descrito el *Ensayo límite de arsénico*. Utilizar *Método I*. Como máximo 0,0005% (5ppm).

**Calcio (5.3.2.7).** Pesar, exactamente, cerca de 1 g de muestra y añadir 22 mL de agua y 3 mL de ácido sulfúrico, cuidadosamente. Añadir 50 mL de etanol y dejar la mezcla en reposo, por lo menos, durante 12 horas. Si hubiere separación de cristales de sulfato de magnesio, calentar la mezcla a cerca de 50 °C para disolverlos. Filtrar a través de crisol de Gooch revestido de amianto y previamente lavado con ácido sulfúrico M, agua y etanol, calcinado y tarado. Lavar el crisol de Gooch varias veces con mezcla de los volúmenes de etanol y un volumen de ácido sulfúrico M. Secarlo al rojo vivo, resfriarlo y pesá-lo rápidamente. El peso

del sulfato de calcio, así obtenido, multiplicado por 0,4119 resulta en el peso de CaO en la muestra. La muestra debe contener, como máximo, el equivalente a 0,7% de CaO.

**Hierro (5.3.2.4).** Pesar 2 g de muestra y disolver en 15 mL de ácido clorhídrico 3 M. Cuando cesala efervescencia, completar el volumen para 20 mL con agua. Utilizar 5 mL el *Ensayo límite de hierro*. Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Neutralizar con solución concentrada de amoníaco, 4 mL de la solución preparada el *Ensayo límite de hierro*. Añadir 2 mL de ácido acético SR (Pb) y proseguir como descrito el *Ensayo límite para metales pesados*. Como máximo 0,0025% (25 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Utilizar 10 mL de la solución preparada el *Ensayo límite de hierro*. Como máximo 0,12%, (1200 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de muestra, añadir 15 mL de ácido nítrico 2 M, 25 mL de agua y 1 mL de nitrato de plata 0,25 M. Completar el volumen para 50 mL con agua. Se producir opalescencia, esta no deberá ser más intensa del que la producida por 0,1 mg de cloruro en igual volumen de líquido, empleándose los mismos reactivos. Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Sustancias insolubles en ácido clorhídrico.** Mezclar 5 g de la muestra con 75 mL de agua y añadir, sobre agitación, ácido clorhídrico, en pequeñas porciones hasta completa disolución. Hervir durante 5 minutos. Recoger el residuo insoluble en un filtro y lavar hasta que las aguas de lavado no produzcan más reacción de cloruro. Incinerar, dejar enfriar y pesar. El residuo deberá pesar, como máximo, 0,0025 g (0,05%).

**Sustancias solubles en agua.** A 50 mL de agua recientemente hervida, añadir 1 g de muestra y llevar a la ebullición durante 5 minutos. Filtrar, evaporar el filtrado hasta la sequedad y desecar el residuo a 110 °C, durante 1 hora. Deberá pesar, como máximo, 0,01 g (1%).

#### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 1 g de muestra, añadir 50 mL de ácido sulfúrico 0,5 M SV, 0,5 mL de anaranjado de metilo SI y determinar el exceso de ácido con hidróxido de sodio M SV. Subtrair del volumen de ácido 0,5 M SV consumido y correspondiente al CaO determinado en *Ensayos de pureza*. La diferencia será el volumen de ácido sulfúrico 0,5 M SV que equivale al carbonato de magnesio. Cada mL de ácido sulfúrico 0,5 M SV equivale a 0,02015 g de MgO y la 0,02804 g de CaO.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antiácido y laxativo.

### CARBONATO DE POTASIO

#### Kalli carbonas

$K_2CO_3$ ; 138,21  
carbonato de potasio; 01751  
Sal de potasio del ácido carbónico (2:1)  
[584-08-7]

Contiene, por lo menos, 99,5% y, como máximo, 100,5 % de  $K_2CO_3$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo granuloso, blanco y higroscópico.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua y prácticamente insoluble en etanol.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución a 0,1% (p/v) de la muestra responde a las reacciones del ion carbonato (5.3.1.1).

**B.** La solución a 0,1% (p/v) de la muestra responde a las reacciones del ion potasio (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Materia insoluble.** Disolver 10 g de la muestra en 100 mL de agua en un matraz. Calentar el matraz cubierto hasta ebullición, en baño maría, por 1 hora. Filtrar la solución en embudo tarado de promedio porosidad (10  $\mu$ m a 15  $\mu$ m). Lavar con agua caliente. Secar a 105 °C, enfriar en desecador y pesar. Como máximo 0,01% (100 ppm).

**Calcio y magnesio.** A 20 mL de la solución de la muestra a 10% (p/v), añadir ácido clorhídrico hasta reacción ácida al papel de tornasol, añadir 5 mL de oxalato de amonio SR, 2 mL de fosfato de sodio dibásico heptahidratado SR y 10 mL de hidróxido de amonio. Dejar en reposo, en lugar fresco, durante 24 horas. Sihubiese formación de precipitado, filtrar y lavar con hidróxido de amonio a 2% (v/v). Desecar y calcinar hasta peso constante. La masa del residuo no es superior a 0,4 mg. Como máximo 0,02%.

**Cianeto.** A 15 mL de la solución de la muestra a 10% (p/v), añadir 0,5 mL de sulfato ferroso SR y 0,5 mL de cloruro férrico SR. Añadir ácido clorhídrico SR hasta reacción fuertemente ácida. No se desarrolla coloración azul.

**Cloruros (5.3.2.1).** Acidificar 10 mL de la solución de la muestra a 10% (p/v) con ácido nítrico SR hasta reacción ácida al papel de tornasol. Añadir 1 mL de nitrato de plata SR y completar el volumen para 50 mL con agua. Si produjese opalescencia, no deberá ser más intensa que aquella producida por 0,02 mg del ion cloruro (Cl) tratado en las mismas condiciones. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Acidificar 20 mL de la solución de la muestra a 10% (p/v) con ácido clorhídrico SR hasta reacción ácida al papel de tornasol. Añadir 1 mL de cloruro de bario SR, completar el volumen para 50 mL con agua y calentar en baño maría durante 15 minutos. Se producir opalescencia, no deberá ser más intensa que aquella producida por 0,2 mg del ion sulfato ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) tratado en las mismas condiciones. Como máximo 0,01% (100 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 4 g de la muestra en 10 mL de agua, añadir 15 mL de ácido clorhídrico SR y calentar hasta ebullición. Añadir una gota de fenoltaleína SI y neutralizar con hidróxido de sodio *M* hasta coloración levemente rosa. Enfriar y diluir con agua para 25 mL. Proseguir conforme descrito en *Método I*. Como máximo 0,0005% (5 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Disolver 10 g de la muestra en 25 mL de agua, añadir, lentamente, 14 mL de ácido clorhídrico. Cuando cesala efervescencia, calentar a la ebullición por algunos minutos. Enfriar y diluir para 50 mL con agua. Proseguir conforme descrito en *Método I* utilizando 5 mL de la solución obtenida. Utilizar 1 mL de *Solución estándar de hierro (10 ppm Fe)*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar 10 mL de solución de la muestra a 10% (p/v) y añadir 5 mL de ácido clorhídrico SR. Preparar el estándar con *Solución stock estándar de arsénico (1 ppm Las)* y proseguir conforme descrito en *Método I*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,3 g de la muestra. Desecar en estufa a 180 °C, por 4 horas. Como máximo 0,5%.

#### DETERMINACIÓN

Transferir, exactamente, cerca de 0,3 g de la muestra previamente desecada para Erlenmeyer. Añadir 150 mL de agua y cuatro gotas de anaranjado de metilo SI. Titular con ácido clorhídrico *M* SV. Cada mL de ácido clorhídrico *M* SV equivale a 69,105 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Alcalinizante y diurético.

## CARBONATO DE SODIO

### Natrii carbonas

$\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; 105,99

$\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; 124,00

carbonato de sodio; 01752

Sal de sodio del ácido carbónico (2:1)

[497-19-8]

Sal de sodio del ácido carbónico hidratado (2:1:1)

[5968-11-6]

Contiene, por lo menos, 99,5% y, como máximo, 100,5% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Cristales incoloros el polvo blanco. Inodoro y de sabor alcalino y cáustico. En el aire húmedo y en lugar fresco, absorbe agua; a 100 °C se torna anhidro.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, agua hirviendo y glicerol. Insoluble en etanol.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ion carbonato (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución acuosa a 10% (p/v) es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**Alcalinidad.** La solución acuosa de la muestra es fuertemente alcalina al papel de tornasol.

**Calcio y Magnesio.** Determinar en 20 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Añadir ácido clorhídrico hasta reacción ácida al tornasol. Añadir 5 mL de oxalato de amonio 0,25 *M*, 2 mL de fosfato de sodio dibásico heptahidratado 0,3 *M* y 10 mL de amoníaco. Dejar en reposo, en lugar fresco, durante 24 horas. Si hubiere precipitación, filtrar, lavar con solución de amoníaco a 2% (p/v), desecar y calcinar hasta peso constante. El residuo deberá pesar, como máximo, 0,4 mg (0,02%).

**Cianeto.** Determinar en 15 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Añadir 0,5 mL de sulfato ferroso 0,5 *M* y 0,5 mL de cloruro férrico 0,3 *M*. Añadir ácido clorhídrico 3 *M* hasta reacción fuertemente ácida. El líquido no debe obtener coloración azul.

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar el *Método I*. Determinar en 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Determinar en 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Añadir ácido nítrico *M* hasta reacción ácida al tornasol. Añadir en 1 mL de nitrato de plata 0,25 *M* y completar el volumen hasta 50 mL con

agua. Si fuese producida opalescencia, no deberá ser más intensa de la que fuese producida por 0,1 mg de ion cloruro en igual volumen de líquido, empleándose los mismos reactivos. Como máximo 0,01% (100 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Utilizar el *Método I*. Determinar en 20 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Añadir ácido acético hasta reacción ácida al tornasol. Se producir coloración rosa o roja, no debe ser más intenso del que el obtenido con 0,02 mg de ion férrico en igual volumen de líquido, empleándose los mismos reactivos. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Metales Pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Determinar en 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Añadir ácido acético hasta reacción ácida al tornasol. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar en 20 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Añadir ácido clorhídrico 3 M hasta reacción ácida al tornasol. Añadir 1 mL de cloruro de bario 0,5 M y completar el volumen con agua hasta 50 mL. Calentar en baño maría durante 10 minutos. Si fuese producida opalescencia, ella no deberá ser más intensa de la que fuese producida por 0,8 mg de ion sulfato en igual volumen de líquido, empleándose los mismos reactivos. Como máximo 0,04% (400 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en estufa a 105 °C, por 4 horas. Como máximo 0,5% para la sustancia anhidra y entre 12 y 15% para la sustancia hidratada.

## DETERMINACIÓN

Disolver 1 g de la muestra en 25 mL de agua. Titular con ácido clorhídrico M, utilizando 0,2 mL de anaranjado de metilo SI. Cada mL de ácido clorhídrico M SV equivale a 52,99 mg de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o a 62,0 mg de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Adyuvante farmacotécnico (agente alcalinizante).

# CARBOPLATINA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como sopor-

te, y mezcla de acetona y agua (80:20), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones descritas a continuación.

*Solución muestra:* solución inyectable, si necesario, diluida en agua para obtener solución a 10 mg/mL de carboplatino.

*Solución estándar:* solución de carboplatino SQR a 10 mg/mL en agua.

**Nota:** utilizar la *Solución muestra* y la *Solución estándar* en hasta 2 horas.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire durante 2 horas. Nebulizar con mezcla de 5,6 g de cloruro de estaño(II) en 10 mL de ácido clorhídrico (la disolución puede no ser completa; si necesario, filtrar) y 90 mL de agua conteniendo 1 g de yoduro de potasio, preparada inmediatamente antes del uso. Calentar la placa a 100 °C por 10 minutos. La mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución muestra* corresponde en tamaño, color y posición a aquella obtenida con la *Solución estándar*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 5,0 a 7,0.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 300 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 µm), mantenida a temperatura ambiente y flujo de *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Solución (1):* disolver 8,5 g de sulfato de tetrabutilamonio en 80 mL de agua, añadir 3,4 mL de ácido fosfórico y ajustar el pH para 7,55 con hidróxido de sodio.

*Fase móvil:* mezcla de agua, acetonitrilo y *Solución (1)* (88:10:2). Desgasificar y filtrar.

*Solución muestra:* diluir la solución inyectable en agua para obtener solución de carboplatino a 1 mg/mL. Utilizar esta solución en hasta 2 horas.

*Solución estándar:* solución de ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico a 0,01 mg/mL en agua.

*Solución de resolución:* mezcla de *Solución muestra* y *Solución estándar* (1:1).



La resolución entre los picos de la carboplatino y del ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico no es inferior a 2,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos relativos al ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico no es superior a 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar separadamente, 100 µL de la *Solución muestra*, de la *Solución estándar* y de la *Solución de resolución*. Registrar los cromatogramas por, por lo menos, de los veces y media el tiempo de retención del pico correspondiente a la carboplatino. El área bajo el pico correspondiente al ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico obtenida en el cromatograma de la *Solución muestra* no es mayor que la área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la *Solución estándar* (1,0%).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,54 UE/mg de carboplatino.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 230 nm; columna de 300 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo aminopropilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* preparar mezcla de acetonitrilo y agua (87:13). Desgasificar y filtrar.

*Solución muestra:* solución inyectable diluida en agua para obtener solución a 1 mg/mL de carboplatino.

*Solución estándar:* solución de carboplatino SQR a 1 mg/mL en agua.

**Nota:** utilizar la *Solución muestra* y la *Solución estándar* en hasta 2 horas.

El factor de retención no es menor que 4,0 para el pico principal, el número de platos teóricos no es menor que 5000 y el factor de cola no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados del estándar de carboplatino no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_6H_{12}N_2O_4Pt$  en la solución inyectable a partir de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar* y *muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y libre del contacto con metales.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CARDAMOMO Cardamomi semen

*Elettaria cardamomum* (L.) Maton – ZINGIBERACEAE

La droga vegetal es constituida por las semillas, comercializadas todavía dentro de los frutos. Las semillas deben ser utilizadas inmediatamente después del rompimiento de los frutos. Contiene, por lo menos, 5% de aceite volátil.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Las semillas, cuando trituradas, tiene fuerte olor y sabor levemente acre y característico.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA DEL FRUTO

Fruto cápsula trilobular dehiscente, con 10,0 mm a 25,0 mm de largo y 5,0 mm a 10,0 mm de ancho, de coloración amarilla clara, amarilloverdosa a amarillo grisáceo, ovoide u oblonga en vista lateral, trígono o redondeada en sección transversal, con porción apical estrecha tubulosa con cerca de 1 mm a 2 mm, con o sin cicatriz de los órganos florales visible y con cicatriz o restos de pedicelo en la porción basal. Pericarpio delgado, coriáceo e insípido. Epicarpio, en vista frontal, con numerosas estrías longitudinales salientes. En sección transversal, cápsula trilobular, cada lóculo con de los a siete semillas de placentación axial, adheridas entre sí, formando tres hileras dobles, separadas por las paredes carpelares delgadas, membranosas y pálidas. Las semillas son comercializadas dentro del fruto, el cual es colectado inmaduro y maduro artificialmente, al sol o en invernaderos.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA DE LA SEMILLA

Semillas de placentación parietal (Figura 1), anátropas, duras, ovoides, triangulares o subcilíndricas, irregularmente angulosas y arrugadas transversalmente, con una de las partes convexa y a otra escavada, con 2,0 mm a 4,0 mm de largo y 2,0 mm a 3,0 mm de ancho, negras, grisáceopardas o rojizas, recubiertas por un arilo delgado, tenue e incolora a blanquecina. Generalmente las semillas están aglutinadas en masas, correspondientes a las hileras limitadas por los carpelos. Con auxilio de lente, en sección transversal, en cada semilla son visibles arilo, tegumento, perisperma, endospermo y embrión.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DE LA SEMILLA

En vista frontal, el arilo presenta células rectangulares muy estrechas, alargadas longitudinalmente e irregularmente fusiformes, de paredes delgadas, dispuestas en hileras, con gotas lipídicas. La epidermis posee células alargadas tangencialmente, fusiformes, de paredes anticlinales espesas y puntadas, dispuestas en ángulo oblicuo en relación al arilo, con gotas lipídicas. Por transparencia, el parénquima de reserva es visible, formado por células parenquimáticas volumino-

sas, de diferentes formas, de paredes delgadas y onduladas, ricas en gotas lipídicas. En sección transversal, el arilo presenta células pequeñas, achatadas, de paredes finas. La epidermis está formada por células pequeñas, cuadrangulares, de paredes espesas y presenta algunas gotas lipídicas. La hipodermis posee células generalmente rectangulares, achatadas tangencialmente, de paredes delgadas, distribuidas en pocas capas, generalmente irregulares cuanto al número de células. El parénquima de reserva posee algunas capas de células voluminosas, de diferentes formas, generalmente poligonales a rectangulares, de paredes delgadas, conteniendo gotas lipídicas. Puede haber internamente al parénquima de reserva una capa regular o no, de células parenquimáticas de menor volumen. Siguen una o más capas de células esclerenquimáticas columnares, con las paredes periclinal interna y anticlinales muy espesas y anaranjadas, con lumen en forma de calabaza y con o sin cristales de sílice. El perisperma es blanquecino y presenta las primeras capas de células parenquimáticas pequeñas, achatadas tangencialmente, de paredes delgadas, repletas de granos de almidón, seguido por muchas capas de células parenquimáticas de forma irregular, generalmente columnares o poligonales, voluminosas, con paredes delgadas y las anticlinales onduladas, conteniendo gran cantidad de granos de almidón de tamaño muy reducido, gotas lipídicas y cristales de oxalato de calcio. El endospermo posee células parenquimáticas alargadas, de variadas formas, de paredes delgadas, distribuidas en varias capas paralelas, envolviendo completamente el embrión y presentando gotas lipídicas y granos de aleurona. El embrión es pequeño, ovoide y de coloración oscura y sus células son redondeadas a ovoides, de paredes delgadas, presentando granos de aleurona y gotas lipídicas.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO DE LA SEMILLA

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos, no debiendo contener elementos del pericarpio. Son característicos con la adición de hidrato de cloral: coloración grisáceo parda; fragmentos del arilo, en vista frontal; fragmentos de la epidermis, en vista frontal; fragmentos del arilo con células de parénquima de reserva, visualizadas por transparencia, en vista frontal; fragmentos del arilo, de la epidermis y del parénquima de reserva, visualizados por transparencia, en vista frontal; fragmentos de la epidermis y del parénquima de reserva, visualizado por transparencia, en vista frontal; fragmentos de la epidermis, en sección transversal; fragmentos de la hipodermis, en vista frontal; fragmentos del parénquima de reserva, en vista frontal; fragmentos del parénquima de reserva, en sección transversal; fragmentos de esclerenquima en vista frontal; fragmentos de la capa esclerenquimática, en sección transversal; fragmentos de la capa esclerenquimática y del perisperma en sección transversal; fragmentos del perisperma, en vista frontal; fragmentos del perisperma, en sección transversal; fragmentos del endospermo, en sección transversal; células parenquimáticas aisladas; fibras aisladas en vista longitudinal; granos de almidón aislados y/o agrupados; cristales de oxalato de calcio aislados.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de tolueno y acetato de etilo (93:7), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 20 µL de la *Solución (1)* y 10 µL de la *Solución (2)*, preparadas recientemente, como descrito a continuación.

*Solución (1)*: a 0,1 g de la droga molida, añadir 2 mL de cloruro de metileno. Agitar por 15 minutos, filtrar y concentrar hasta sequedad en baño maría a, aproximadamente, 60 °C. Resuspender en 2 mL de tolueno.

*Solución (2)*: disolver 10 µg de acetato de terpenila, 10 µg de 1,8-cineol y 10 µL de linalool en 1 mL de tolueno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar la placa, en seguida, con solución de vanilina sulfúrica SR y dejar en estufa entre 100 °C y 105 °C durante, aproximadamente, 5 minutos. Las manchas azuis obtenidas con la *Solución (1)* en la parte superior del cromatograma (con Rf de aproximadamente 0,7), en la parte mediana (con Rf de aproximadamente 0,5) y en la porción inferior (con Rf de aproximadamente 0,4) corresponden en posición y coloración a aquellas obtenidas con la *Solución (2)*, referentes al acetato de terpenila, al 1,8-cineol y al linalool, respectivamente. Otras manchas pueden ser observadas en la mitad superior del cromatograma, una de coloración rojiza, próxima al frente, con Rf de aproximadamente 0,9, correspondiente al limoneno. Entre las manchas con Rf de aproximadamente 0,8 y de 0,9 se observa una mancha de coloración azul. En la mitad inferior del cromatograma también pueden ser observadas varias manchas de coloración rojiza, azul y verde.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 4,0%.

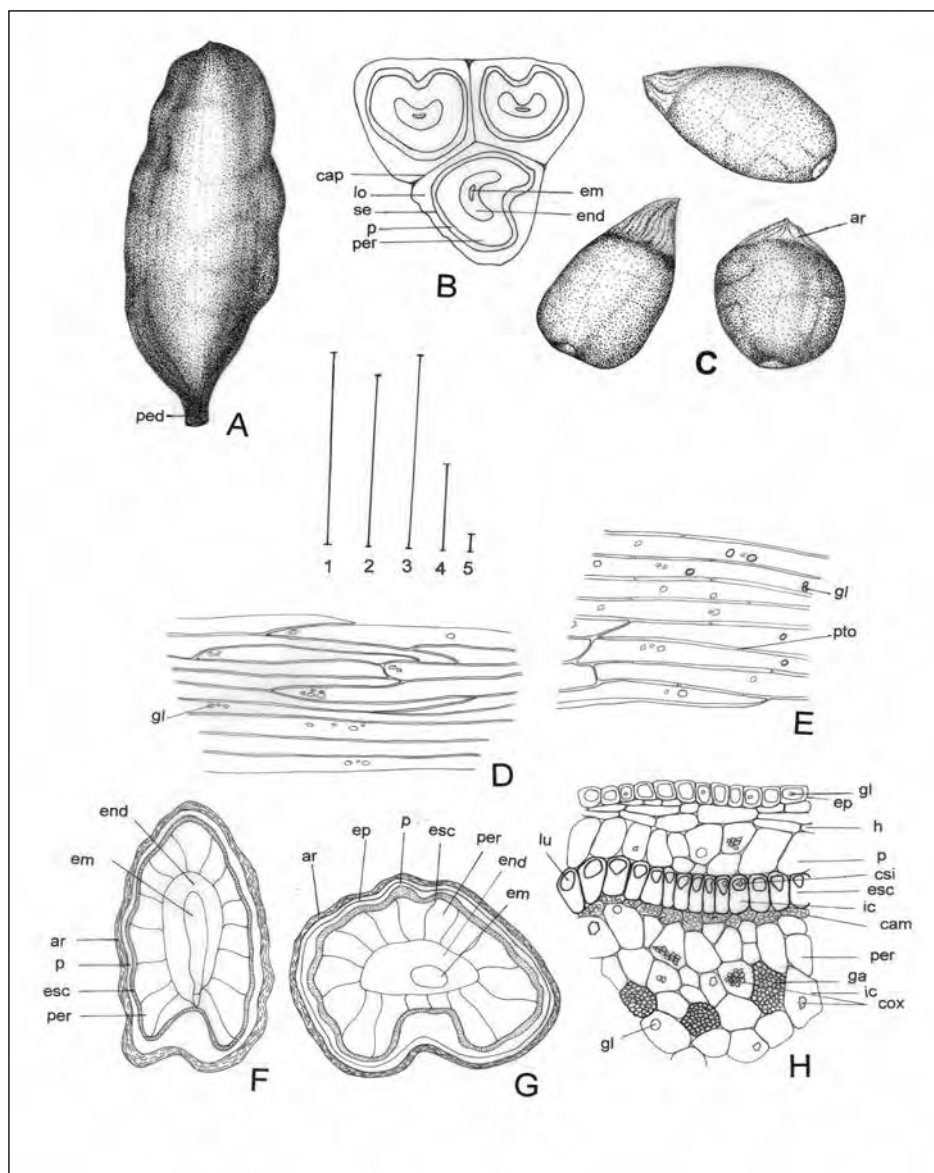
## DETERMINACIÓN

### Aceites volátiles

Proceder conforme descrito en *Determinación de aceites volátiles en drogas vegetales (5.4.2.7)*. Utilizar balón de 500 mL conteniendo 200 mL de agua como líquido de destilación. Añadir 0,5 mL de xileno por la abertura lateral k. Utilizar la semilla inmediatamente después ser removida del fruto, sin triturar. Proceder inmediatamente a la determinación del aceite volátil, a partir de 20 g de la droga. Destilar por 5 horas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

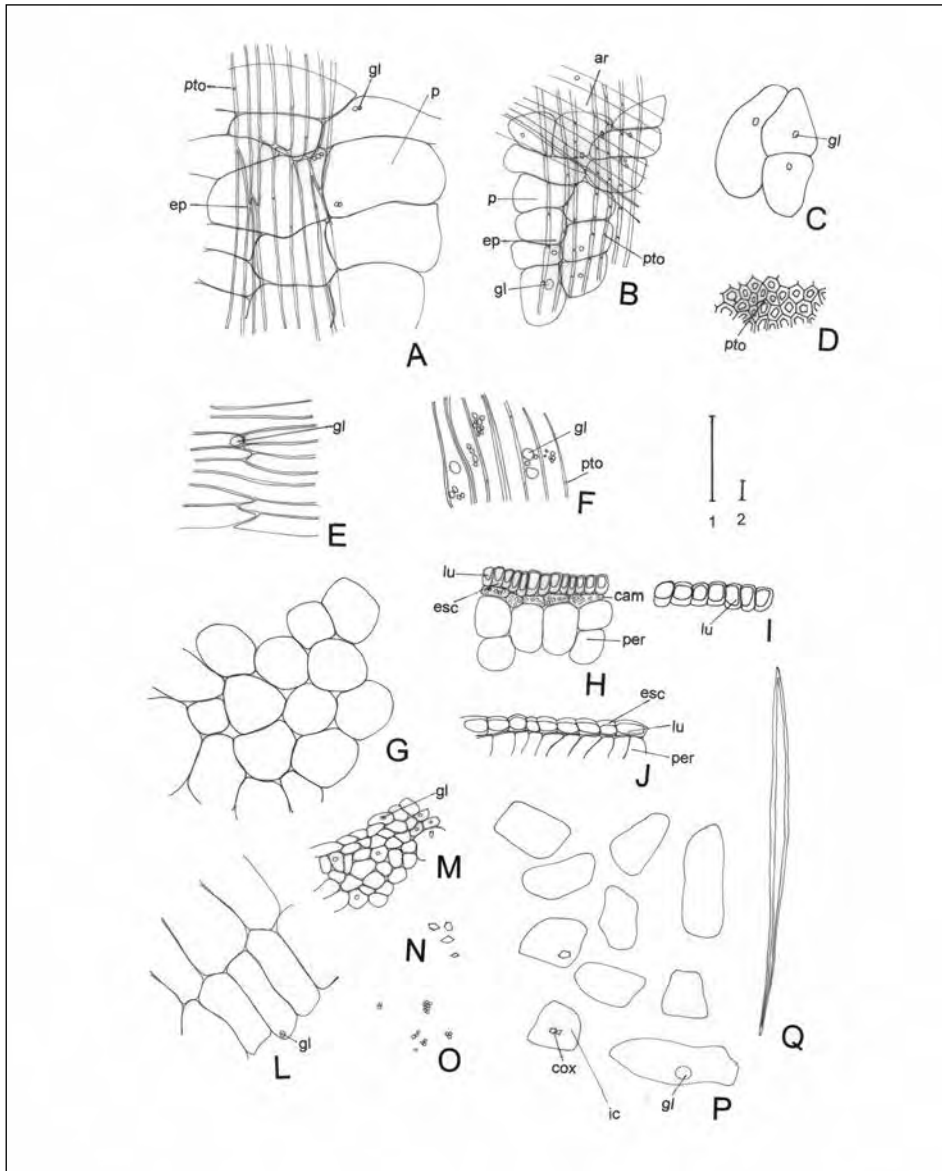
En recipiente bien cerrado, al abrigo de la luz y calor.



**Figura 1 – Aspectos macroscópicos del fruto y de la semilla y microscópicos de la semilla de *Elettaria cardamomum* (L.) Maton**

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** a 1cm (regla 1); en **B** a 0,5 cm (regla 2); en **C** a 0,5 cm (regla 3); en **D**, **E** y **H** a 100  $\mu$ m (regla 4); en **F** y **G** a 100  $\mu$ m (regla 5).

**A** – aspecto general del fruto, en vista lateral: pedicelo (ped). **B** – representación esquemática del fruto, en sección transversal: carpelo (cap); embrión (em); endospermo (end); lóculo (lo); parénquima (p); perisperma (per); semilla (se). **C** – aspecto general de semillas, en vista lateral: arilo (ar). **D** – detalle de porción del arilo, en vista frontal: gota lipídica (gl). **E** – detalle de porción de la epidermis, en vista frontal: gota lipídica (gl); punta (pto). **F** – representación esquemática de la semilla en sección longitudinal: arilo (ar); embrión (em); endospermo (end); esclerénquima (esc); parénquima (p); perisperma (per). **G** – representación esquemática de la semilla en sección transversal: arilo (ar); embrión (em); endospermo (end); epidermis (ep); esclerénquima (esc); parénquima (p); perisperma (per). **H** – detalle parcial de porción de la semilla, en sección transversal: capa amilífera (cam); cristal de oxalato de calcio (cox); cristal de sílice (csi); epidermis (ep); esclerénquima (esc); idioblasto cristalífero (ic); granos de almidón (ga); gota lipídica (gl); hipodermis (h); lumen (lu); parénquima (p); perisperma (per).



**Figura 2** – Aspectos microscópicos del polvo de la semiente de *Elettaria cardamomum* (L.) Maton

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **A** hasta **P** a 100  $\mu$ m (regla 1); en **Q** a 100  $\mu$ m (regla 2).

**A** – fragmento de la epidermis y del parénquima de reserva, observado por transparencia, en vista frontal: epidermis (ep); gota lipídica (gl); parénquima (p); punta (pto). **B** – fragmento del arilo, de la epidermis y del parénquima, en vista frontal: arilo (ar); epidermis (ep); gota lipídica (gl); parénquima (p); punta (pto). **C** – fragmento del endospermo, en sección transversal: gota lipídica (gl). **D** – fragmento del esclerénquima, en vista frontal: punta (pto). **E** – fragmento del arilo, en vista frontal: gota lipídica (gl). **F** – fragmento de la epidermis, en vista frontal: gota lipídica (gl); punta (pto). **G** – fragmento del parénquima, en vista frontal. **H** – fragmento de la capa esclerenquimática y del perisperma, en sección transversal: capa amilífera (cam); esclerénquima (esc); lumen (lu); perisperma (per). **I** – fragmento de la capa esclerenquimática, en sección transversal: lumen (lu). **J** – fragmento de la capa esclerenquimática con restos del perisperma, en sección transversal: esclerénquima (esc); lumen (lu); perisperma (per). **L** – fragmento del parénquima, en sección transversal: gota lipídica (gl). **M** – fragmento de la hipodermis, en vista frontal: gota lipídica (gl). **N** – cristales de oxalato de calcio aislados. **O** – granos de almidón aislados y/o agrupados. **P** – células parenquimáticas e idioblastos cristalíferos aislados: cristal de oxalato de calcio (cox); gota lipídica (gl); idioblasto cristalífero (ic). **Q** – fibra aislada, en vista longitudinal.



## CARQUEJA

### *Baccharis trimerae herbae*

*Baccharis trimera* (Less.) DC. – ASTERACEAE; 09896

La droga vegetal consiste de caules alados, desecados y fragmentados conteniendo, mínimo, 1,7% de ácidos cafeícos totales, calculados como ácido clorogénico.

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Baccharis genistelloides* var. *trimera* (Less.) Baker

#### NOMBRES POPULARES

Carqueja-amarga.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Las partes aéreas presentan sabor amargo.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Ramos cilíndricos, trialados, de hasta 1 m de largo, áfidos o con raras hojas sésiles y reducidas en los nudos. Alas verdes, glabras a ojo, membranosas, con 0,5 cm a 1,5 cm de ancho; alas de los ramos floríferos, más estrechas que las demás. Plantas dioicas, por tanto, cuando presentes ramos floridos, estos deben ser solamente pistilados o solamente estaminados. Inflorescencias, cuando presentes, del tipo capítulo, blancoamarillentas, numerosas, sésiles, dispuestas a lo largo de los ramos superiores, formando espigas interrumpidas, con receptáculo plano, no paleáceo; flores con papus presente, piloso y blanco. Capítulos estaminados con brácteas involucrales de 0,4 cm a 0,5 cm de largo, pluriseriadas, siendo las externas gradualmente menores, ovaladas y glabras; flores con corola tubulosa, pentámera, con hasta 0,4 cm de largo y limbo dividido en lacinias largas, enrolladas en espiral; estambres cinco, epipétalos, sinánteros; pistilo atrofiado. Capítulos pistilados con brácteas involucrales de hasta 0,6 cm de largo, pluriseriadas, lanceoladas, glabras; flores con corola filiforme, pentadentada, con hasta 0,4 cm de largo; estilo bifurcado, más largo que la corola, lineal lanceolada, pubescente en la parte dorsal, con ramos divergentes; ovario ínfero, bicarpelar, gamocarpelar, unilocular, monospermico; fruto del tipo aquenio, de hasta 0,2 cm de largo, con 10 estrías longitudinales.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

El tallo presenta tres alas o expansiones caulinares divergentes, con las costillas pronunciadas entre cada ala. Laepidermis es uniestratificada, con células rectangulares cubiertas por una cutícula estriada. En vista frontal, las células epidérmicas se muestran poligonales con paredes sinuosas. Hay pocos estomas y algunos tricomas, esos últimos formados por 2 células basales y la cabeza con 2 series de 4 células cada una. Las células del clorénquima son elípticas a circulares, flojamente distribuidas y dispuestas radialmente en 3 o 4 capas, interrumpidas en la región del colénquima y de los canales secretores esquizógenos. El colénquima, que

se intercala al clorénquima, se modifica de acuerdo con la edad del tallo. En los tallos jóvenes, esto es, hasta el quinto nudo, se extiende de la epidermis hasta los canales secretores, envolviéndolos parcialmente, mientras que en las regiones entre los canales puede ocurrir bajo la forma de una capa continua y subepidérmica. En los tallos maduros, o sea, a partir del quinto nudo, se distribuye en zonas opuestas a los canales secretores, pudiendo las células del colénquima transformarse, parcial o totalmente, en fibras agrupadas en hasta 3 capas; en las zonas alejadas de los canales secretores, la capa de colénquima no sufre modificaciones. Los canales secretores, siempre acompañados de colénquima, se sitúan externamente a la endodermis, estando, predominantemente, opuestos a las fibras del protofloema. El número de canales secretores varía de 3 a 10, con epitelio de 3 a 14 células de paredes delgadas. Internamente al clorénquima existe una capa continua de endodermis con estrías de Caspary. El sistema vascular es colateral, presentando carácter secundario ya en los ramos jóvenes. Los cordones de fibras del protofloema, en número de 9 a 20, están formados por hasta 7 capas de células de paredes gruesas y lignificadas. Internamente al xilema hay una banda de fibras casi continua y de espesura variable, localizada junto al parénquima medular. La medula es relativamente amplia, con células grandes, esféricas o elípticas, de paredes poco espesadas, con pocos espacios intercelulares, conteniendo cristales prismáticos de oxalato de calcio, de formas variadas, como cristales aciculares, rectangulares y octaédricos, dispuestos predominantemente en zonas próximas al xilema. En sección transversal, las alas exhiben estructura dorsiventral con parénquimas en empalizada y esponjoso. Laepidermis es uniestratificada, con características semejantes a aquellas descritas para el tallo. Hayestomas anomocíticos y anisocíticos, distribuidos en ambas partes de la epidermis. Los tricomas están predominantemente en la región de los bordes de las alas y en la unión de estas con el eje del tallo. Son de 4 tipos fundamentales: a: multicelular, uniseriado, erecto, con 3 células en el cuerpo y una apical cónica, erecto o inclinado, b: multicelular, uniseriado, erecto, con 5 células en el cuerpo y una célula apical cónica, con su base dilatada, c: multicelular, uniseriado, con 1 a 3 células en el cuerpo y célula apical redondeada, globoso, pudiendo a veces ser recurvado, d: multicelular, uniseriado, recurvado, con 3 células en el cuerpo y una célula apical globosa, esta con paredes espesadas. El parénquima en empalizada es formado por células elípticas, dispuestas en 3 a 5 capas en la porción mediasuperior y en la mediainferior de cada ala, con sus ejes mayores orientados anticlinalmente. Hay hasta 18 haces conductores colaterales en cada ala, dispuestos linealmente, alternándose en grandes y pequeños, acompañados de pocas fibras y rodeados por un borde parenquimático. Cada haz está acompañado por 1 o 2 canales secretores esquizógenos de gran tamaño, con epitelio de 4 a 14 células, de paredes no espesadas. El colénquima está restringido a apenas una capa subepidérmica junto a la nervadura del borde del ala; abajo dele hay un grupo de fibras de paredes fuertemente espesadas, que envuelven 3 canales secretores de diferentes tamaños.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son ca-

racterísticos: fragmentos de epidermis con cutícula estriada y estomas anomocíticos y anisocíticos, además de los tricomas descritos; porciones de parénquima medular con cristales de oxalato de calcio; porciones de fibras acompañadas de canales secretores. Puede haber, dependiendo del grado de fragmentación, porciones de ramos alados con y sin capítulos.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, con espesor de 250 µm, y mezcla de tolueno y acetato de etilo (70:30), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, de 10 µL de la *Solución (1)* y de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: agitar 2 g de la muestra con 10 mL de cloruro de metileno durante 10 minutos. Filtrar y descartar la solución de cloruro de metileno. Extraer el residuo con 10 mL de metanol bajo agitación magnética en temperatura de 40 °C. Filtrar y concentrar hasta residuo en evaporador rotatorio (40 °C). Resuspender el residuo en 2 mL de metanol.

*Solución (2)*: disolver 1 mg de quercetina SQR y 1 mg de 3-*O*-metilquercetina SQR en 0,1 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). La mancha principal obtenida en el cromatograma de la *Solución (1)*, corresponde en posición e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. En seguida, nebulizar la placa con difenilborato de aminoetanol a 1% (p/v) en metanol. Las manchas correspondientes a quercetina y 3-*O*-metilquercetina, examinadas a la luz del día, presentan coloración anaranjada.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2)**. Como máximo 2,0%.

**Agua (5.4.2.3)**. Como máximo 12,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4)**. Como máximo 8,0%.

## DETERMINACIÓN

### Ácidos cafeicos totales

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 325 nm; pré-columna empaquetada con sílice octadecilsilanizada, columna de 75 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (4 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 0,6 mL/minuto.

*Eluyente A*: mezcla de acetonitrilo, agua y ácido trifluoroacético (5:95:0,05).

*Eluyente B*: acetonitrilo.

*Gradiente de la Fase móvil*: adoptar sistema de gradiente lineal, conforme tabla a continuación.

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 30	100 → 57	0 → 43	gradiente lineal
30 – 35	57 → 0	43 → 100	gradiente lineal
35 – 36	0 → 100	100 → 0	gradiente lineal
36 – 42	100	0	isocrática

*Solución muestra*: pesar exactamente, cerca de 0,5 g de la droga seca y molida (250 µm) en matraz de 50 mL. Añadir 10 mL de mezcla de etanol y agua (50:50) y llevar al baño maría (40 °C) por 10 minutos. Enfriar el extracto a la temperatura ambiente. Filtrar el extracto a través de algodón, para balón volumétrico de 25 mL. Extraer nuevamente el residuo de la droga retida no algodón con 10 mL de mezcla de etanol y agua (50:50), llevar al baño maría (40 °C), por 10 minutos. Enfriar y filtrar para el mismo balón volumétrico de 25 mL. Completar el volumen con mezcla de etanol y agua (50:50). Diluir 0,12 mL de la solución resultante en 1 mL de mezcla de acetonitrilo, agua y ácido trifluoroacético (5:95:0,05).

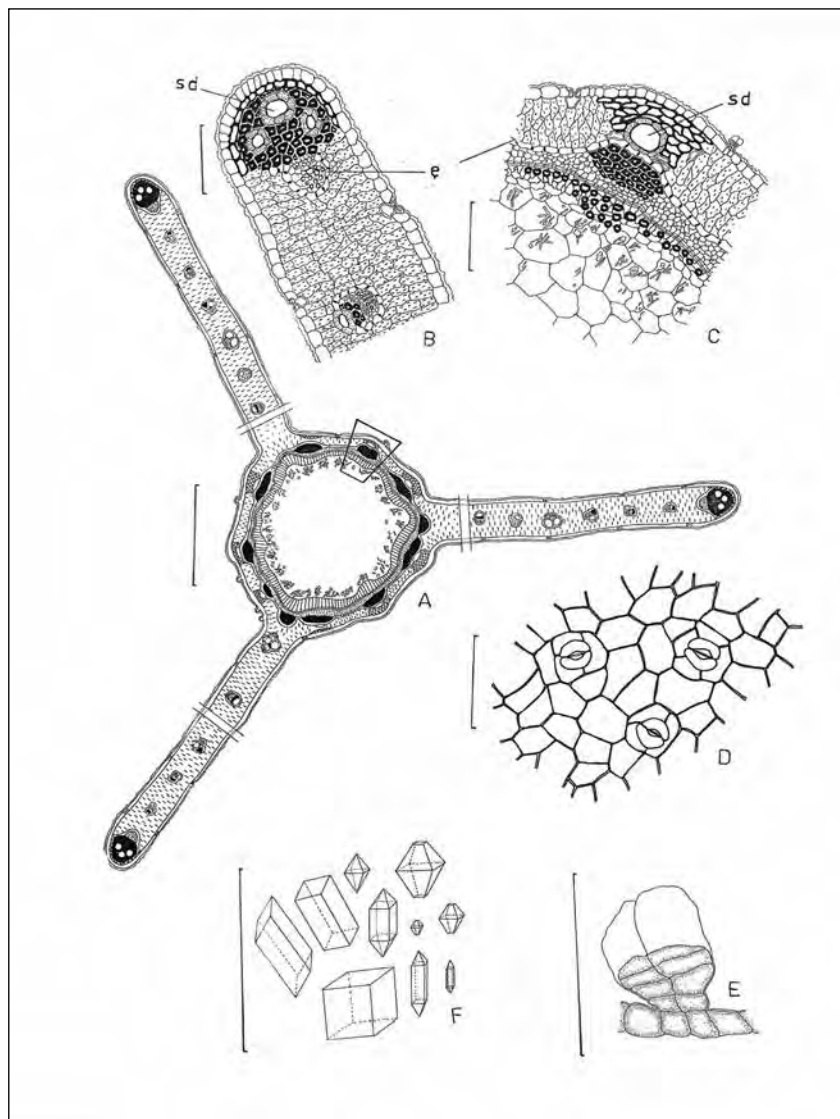
*Solución stock*: disolver 5,6 mg de ácido clorogénico en 5 mL de metanol.

*Soluciones para curva analítica de ácido clorogénico*: diluir con mezcla de acetonitrilo y agua (5:95) una alícuota de 0,2 mL de la *Solución stock*, para 0,4 mL, para obtener solución a 0,56 mg/mL. Realizar diluciones sucesivas de la solución anterior, en mezcla de acetonitrilo y agua (5:95), para obtener concentraciones de 0,28 mg/mL, 0,14 mg/mL, 0,07 mg/mL, 0,035 mg/mL; 0,017 mg/mL y 0,0085 mg/mL.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones para curva analítica de ácido clorogénico* y de la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Los tiempos de retención relativos aproximados en relación al ácido clorogénico son: ácido 3,4-dicafeoilquínico = 1,69; 3,5-dicafeoilquínico = 1,76; 4,5-dicafeoilquínico = 1,84. Calcule el tenor de la muestra a partir de la ecuación de la recta obtenida con las *Soluciones para curva analítica de ácido clorogénico*. El resultado es expresado por el promedio de las determinaciones en gramos de ácido clorogénico por 100 g de la droga (%), considerando la determinación de agua. Otros picos pueden estar presentes en la muestra.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente de vidrio, bien cerrado, al abrigo de la luz y calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Baccharis trimera* (Less.) DC

Complemento de la explicación de la **Figura 1**.

A – esquema representativo del tallo con tres alas, en sección transversal. B – detalle delmargendel ala; endodermis (e); canal esquizógeno (sd). C – detalle de una porción del tallo en sección transversal, indicado en A; endodermis (e); canal esquizógeno (sd). D – detalle de la epidermisdel ala con cutícula estriada y estomas anisocíticos. E – tricoma glandular. F – cristales de oxalato de calcio en forma de prismas octaédricos y prismas rectangulares.

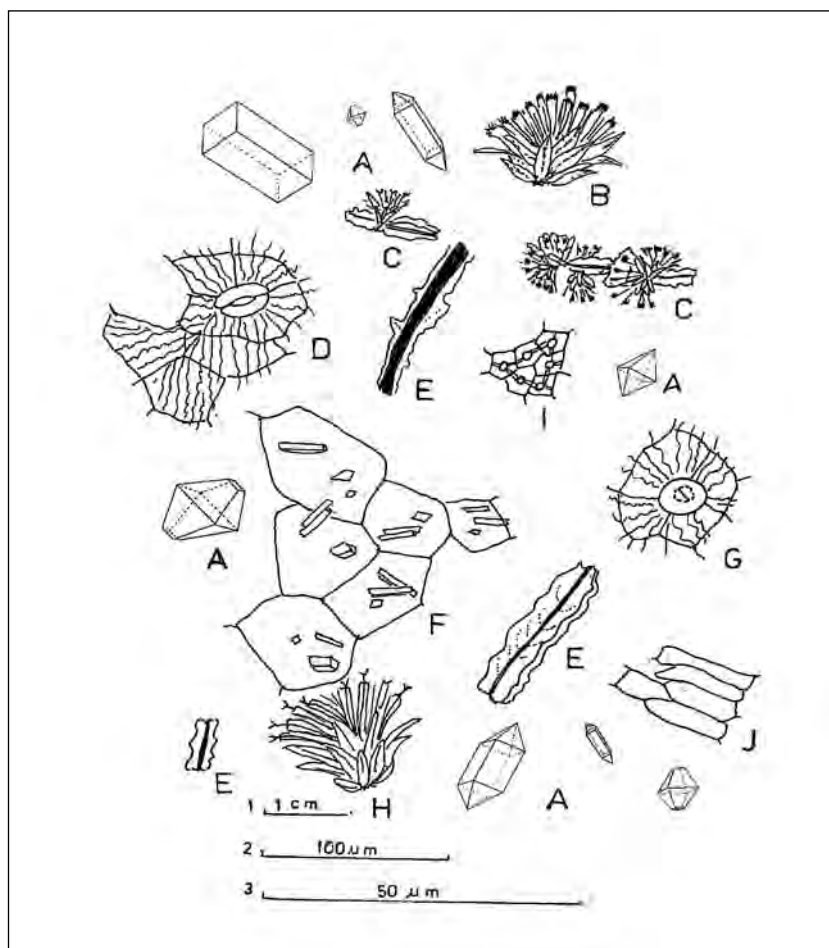


Figura 2 – Aspectos microscópicos en polvo *Baccharis trimera* (Less.) DC

Complemento de la explicación de la Figura 2. Las réguas corresponden: 1 (B, C, H, E); 2 (D, F, G, I, J); 3 (A).

A – cristales de oxalato de calcio. B – capítulo de flores estaminadas. C – fragmento de tallo alado con capítulo. D – porción de epidermis de la ala. E – fragmento del tallo. F – porción de parénquima medular con cristales. G – fragmento de epidermis con tricoma glandular, en vista frontal. H – capítulo de flores pistiladas. I – detalle de fibras. J – fragmento de parénquima en empalizada.

## CARRAGENINA

carragenina; 01798

Carragenina  
[9000-07-1]

Carragenina es el coloide hidrófilo obtenido de la extracción con agua o con solución acuosa alcalina de algunos miembros de la clase Rhodophyceae (algas rojas), utilizada como agente gelificante, emulsionante, estabilizante, suspensor y de aumento de viscosidad. Es una mezcla de polisacáridos sulfatados, constituida normalmente de ésteres sulfato de potasio, sodio, calcio, magnesio y amonio, y copolímeros de galactosa y 3,6-anhidrogalaactosa. Las familias estructurales son identificadas por la posición del grupo sulfato y la presencia o no de anhidrogalaactosa. Esas hexosas están alternadas en las ligaciones  $\alpha$ -1,3 y  $\beta$ -1,4 en el polímero. Los copolímeros prevalentes en el coloide son designados carragenina del tipo capa, iota y lambda. La familia capa consiste en capae iota. Capa-carragenina es generalmente D-galactosa-4-sulfato y 3,6-anhidro-D-galactosa alternados e iota-carragenina es similar excepto que a 3,6-anhidrogalaactosa es sulfatada en el carbono 2. Entre capa-carragenina e iota-carragenina existen diferentes

composiciones intermedias, dependientes del grado de sulfatación en el carbono 2. Debido a la estructura terciaria helicoidal, que permite gelificación, la familia capa es la de mayor importancia comercial. En la lambda-carragenina las unidades monoméricas son generalmente D-galactosa-2-sulfato (conexión 1,3) y D-galactosa-2,6-disulfato (conexión 1,4). Esta carragenina no es gelificante. El contenido de éster sulfato en la carragenina es de 18% a 40%.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o amarillento, casi inodoro.

**Solubilidad.** Soluble en agua caliente (80 °C). Dispensa más fácilmente si umedecida primeramente en etanol, glicerol y xarope.

### Constantes físico químicas.

**Viscosidad (5.2.7):** por lo menos 5 cP a 75 °C. Transferir 7,5 g de la muestra para un matraz de 600 mL previamente pesado, añadir 450 mL de agua y dispersar bajo agitación durante 15 minutos. Añadir agua hasta 500 g de peso y calentar en baño maría, con agitación continua, hasta que la



temperatura de 80 °C sea alcanzada. Añadir agua para ajustar la pérdida por evaporación, enfriando hasta intervalo de 76 °C a 77 °C y mantener en baño, a una temperatura constante de 75 °C. Utilizar un viscosímetro rotacional adecuado y adaptar un cuerpo rotatorio de 1,88 cm de diámetro y 6,51 cm de altura, con inmersión de profundidad de 8,10 cm. Dejar el cuerpo rotatorio girar en la muestra a 30 rpm por 6 rotaciones y efectuar lectura en la escala. Convertir la lectura para centipoises, por multiplicación por la constante del cuerpo rotatorio y la velocidad empleada.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Preparar una dispersión uniforme a 2% (p/v) de la muestra en agua y calentar en baño maría a 80 °C (*Preparación A*). Después enfriamiento la dispersión se torna más viscosa y puede formar un gel.

**B.** A 10 mL de la Preparación A, obtenida en la prueba A. de *Identificación*, todavía caliente, añadir cuatro gotas de cloruro de potasio a 10% (p/v), mezclar y enfriar. Una textura frágil del gel indica predominancia de la carragenina del tipo capa; un gel elástico indica predominancia de carragenina del tipo iota. Si la solución no forma gel, la carragenina predominante es del tipo lambda.

**C.** Diluir una porción de la Preparación A, obtenida en la prueba A. de *Identificación*, en cuatro partes de agua y añadir de los a tres gotas de cloruro de metiltioninio a 0,05% (p/v) en etanol. Se forma precipitado fibroso de color azul.

**D.** Obtener el espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de las fracciones geleificantes y no-geleificantes

por el procedimiento descrito a continuación. Dispersar 2 g de la muestra en 200 mL de cloruro de potasio a 2,5% (p/v) y agitar durante 1 hora. Dejar en reposo durante 18 horas, agitar nuevamente durante 1 hora y transferir para un tubo de centrifuga. Si la transferencia no puede ser realizada porque la dispersión es muy viscosa, diluir con 200 mL de cloruro de potasio a 2,5% (p/v). Centrifugar a aproximadamente 1000 g durante 15 minutos. Retirar el líquido sobrenadante límpido, resuspendiendo el residuo en 200 mL de cloruro de potasio a 2,5% (p/v) y centrifugar nuevamente. Coagular los sobrenadantes combinados, por adición de de los volúmenes de etanol 90% (v/v). Recuperar el coágulo y el sedimento. Lavar el coágulo con 250 mL de etanol 90% (v/v). Retirar el exceso de líquido del coágulo por presión y secar a 60 °C durante 2 horas. El material así obtenido es la fracción no-gelificante, carragenina del tipo lambda. Dispersar el sedimento en 250 mL de agua fría, calentar a 90 °C durante 10 minutos y enfriar hasta 60 °C. Coagular a mezcla, con de los volúmenes de etanol a 90% (v/v). Recuperar, lavar y secar el coágulo como descrito anteriormente. El material así obtenido es la fracción gelificante, carragenina del tipo capa e iota. Preparar, para cada fracción, filmes de 5 mm de espesura (cuando seca) en una superficie no adherente uniforme y obtener los espectros de absorción en el infrarrojo de cada película. Carragenina presenta larga banda de absorción, típica de los polisacáridos, en la región de 1000 cm a 1100 cm. Los máximos de absorción son de 1065 cm y 1020 cm para la fracción gelificante y no-gelificante, respectivamente. Otras bandas de absorción características y sus intensidades relativas a la absorbancia en 1050 cm son mostradas en la tabla a seguir.

Largo de onda (cm <sup>-1</sup> )	Fracción molecular	Absorbancias relativas a 1 050 cm <sup>-2</sup>		
		Capa	Iota	lambda
1220 a 1260	Éster sulfato	0,7 a 1,2	1,2 a 1,6	1,4 a 2,0
928 a 933	3,6-Anidrogactose	0,3 a 0,6	0,2 a 0,4	0 a 0,2
840 a 850	Galactosa-4-sulfato	0,3 a 0,5	0,2 a 0,4	---
825 a 830	Galactosa-2-sulfato	---	---	0,2 a 0,4
810 a 820	Galactosa-6-sulfato	---	---	0,1 a 0,3
800 a 805	3,6-Anhidrogactosa-2-sulfato	0 a 0,2	0,2 a 0,4	---

## ENSAYOS DE PUREZA

**Matéria ácida insoluble.** Transferir 2 g de la muestra exactamente pesados para un matraz de 250 mL conteniendo 150 mL de agua y 1,5 mL de ácido sulfúrico. Tapar con vidrio de reloj y calentar en baño de vapor durante 6 horas. Friccionar frecuentemente las paredes del matraz con bastón de vidrio con borra en la extremidad, repondo alguna agua perdida por evaporación. Añadir 500 mg, exactamente pesados, de un agente auxiliar de filtración. Filtrar la preparación en un embudo con placa filtrante conteniendo una capa de fibra de vidrio de 2,4 cm, previamente desecado y pesado. Lavar el residuo varias veces con agua caliente. Secar a 105 °C durante 3 horas, enfriar en desecador y pesar. La diferencia entre el peso final y la suma de los pesos del embudo, de la fibra de vidrio y del agente auxiliar

de filtración es el peso de la materia ácida insoluble. Como máximo 2%.

**Arsénico (5.3.2.5).** Como máximo 0,0003% (3 ppm).

**Plomo (5.3.2.12).** Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,004% (40 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Secar bajo presión no excedente a 10 mm Hg a 70 °C, durante 18 horas. Como máximo 12,5%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 35%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Bacterias totales: como máximo 200 UFC/g.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Ausência de *Salmonella sp* y *Escherichia coli*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, preferentemente en local fresco.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Excipiente.

### CASTAÑA DE LA INDIA *Hippocastani semen*

*Aesculus hippocastanum* L. – HIPPOCASTANACEAE

La droga vegetal está constituida de semillas maduras y desecadas conteniendo, por lo menos, 3,0% de glucósidos triterpénicos, calculados como escina anhidra.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Semilla inodora, cuando partida posee olor suave. Cáscara con sabor astringente y embrión con sabor amargo, produciendo salivación cuando masticado.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Las semillas son duras y exalbuminadas, de 2,5 cm a 4,0 cm, irregularmente subesféricas, achatadas en ambos polos o solamente en el del hilo, o además achatadas de forma irregular por la desecación. La semilla quebrada muestra endocarpio de color marrón, quebradizo, de 1,0 mm a 2,0 mm de espesura, envolviendo el embrión, el cual posee una pequeña radícula y de los grandes cotiledones córneos y amiláceos, de coloración castaño clara externamente y casi blanca en la fractura. Endospermo ausente. El endocarpio es liso, coriáceo, quebradizo, fácilmente separable del embrión en algunas partes, de color castaño rojizo o castaño claro, generalmente lustroso, raramente opaco y con gran mancha clara, correspondiente al hilo. La radícula es curva y ocupa una depresión sobre la comisura de los cotiledones o sobre la parte dorsal de uno de los de los cotiledones y es claramente prominente en la superficie externa.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

En vista frontal, el endocarpio de la semilla muestra una epidermis de color castaño amarillenta, con células uniformes, siendo la mayoría poligonal o redondeada. En sección transversal, las células de la epidermis son columnares y compactas, con cutícula espesa y lisa y paredes periclinales

externas mucho más espesas que las internas. Abajo se observan hasta cuatro zonas distintas. La primera, más externa, está formada por algunas capas de células colenquimáticas de color amarilloacastañada. La segunda está formada por diez o más capas de células esclerenquimáticas, achatadas tangencialmente. La tercera está formada por cuatro a diez capas de células parenquimáticas, incoloras, de forma más poliédrica y de paredes más delgadas que las de las regiones anteriores, presentando espacios intercelulares. En las capas más externas de esta región pueden ser observados los haces vasculares. La cuarta región, cuando presente, está formada por algunas capas de células achatadas tangencialmente y de paredes espesadas. Los cotiledones son constituidos de parénquima amilífero, cubierto por una epidermis uniestratificada. En vista frontal, las células de la epidermis de los cotiledones son poligonales. El parénquima de reserva posee células ovaladas a elípticas, con paredes delgadas, menores en la región más externa y gradualmente mayores para el interior, conteniendo granos de almidón y gotas lipídicas. Delicados haces vasculares se encuentran en esteparénquima; los elementos de vaso son estrechos y presentan espesamiento de pared helicoidal. Los granos de almidón sonsimples, pudiendo ser esféricos, ovalados y piriformes, y de diferentes tamaños, variando de 2 µm a 80 µm) dediámetro. Los granos menores tienen hilo generalmente en forma de punto; los otros, más numerosos, presentan hilo en forma de cruz, ramificado o estrellado.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son característicos: fragmentos del endocarpio irregulares, amarillo dorados, con células de contornos irregulares, fuertemente interconectadas, cuyos límites no son reconocibles, con prolongaciones de la pared celular pareciendo tubiformes, de lumen estrecho, semejante al de fibras en sección transversal; fragmentos del endocarpio mostrando células de paredes espesadas; fragmentos de la epidermis del endocarpio, en vista frontal, con paredes periclinales uniformemente espesadas, y, cuando en sección transversal, con paredes radiales y periclinales fuertemente espesadas, recordando una empalizada estrecha, con células castaño rojizas; fragmentos de parénquima de reserva, con células achatadas a elípticas, conteniendo granos de almidón y gotas lipídicas; fragmentos de parénquima de reserva con porciones de haces vasculares; abundantes granos de almidón, aislados o agrupados, de diferentes tamaños y formas, conforme descrito. Cuando sometido al hidrato de cloral frío, el almidón se hincha inmediatamente. En los fragmentos detejidos cotiledonares, sometidos a largacocción, el almidón no pierde el carácter pegajoso característico. En estos tejidos, gotas lipídicas incoloras son observadas tanto en el interior de las células cuanto esparcidas alrededor de los fragmentos.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de 1- butanol, ácido acético glacial y agua (50:10:40), utilizando la capa supe-

rior como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 20 µL de la *Solución (1)* y 10 µL de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: calentar 1 g de la droga pulverizada con 10 mL de etanol a 70% (v/v), bajo reflujo, por 15 minutos. Enfriar y filtrar.

*Solución (2)*: disolver 10 mg de escina SQR en 1 mL de etanol a 70% (v/v).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Observar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. Nebulizar la placa con anisaldehído SR y colocar en estufa entre 100 °C y 105 °C durante 5 a 10 minutos. La mancha correspondiente a escina, presenta coloración violetaazulada. El cromatograma obtenido con la *Solución (1)* presenta manchas menores y de coloración suave, variando de marrón a marrónrojizo, una banda de coloración gris castaña presente en el tercio inferior del cromatograma y abajo una banda de coloración castaña.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 10%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 4%.

## DETERMINACIÓN

### Escina

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible (5.2.14)*. Transferir 1 g de droga pulverizada para balón de 250 mL, y añadir 100 mL de metanol a 65% (v/v). Pesar exactamente el conjunto y calentarlo, bajo reflujo, en baño maría por 30 minutos. Enfriar, completar hasta o peso inicial con metanol a 65% (v/v). Filtrar. Evaporar 30 mL del filtrado hasta sequedad en balón de

100 mL, bajo presión reducida. Disolver el residuo en 20 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, transferir para embudo de separación de 250 mL y lavar el balón con de las porciones de 5 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Reunir las fases ácidas. Extraer con mezcla de 20 mL de alcohol *n*-propílico y 50 mL de cloroformo, agitar enérgicamente por 2 minutos. Separar la fase orgánica inferior. Añadir a la fase remanente en el embudo, 30 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, y extraer con mezcla de 20 mL de alcohol *n*-propílico y 50 mL de cloroformo. Agitar enérgicamente por 2 minutos. Separar la fase inferior y reunirla a la fase inferior de la extracción anterior. Evaporar las soluciones reunidas, bajo presión reducida, hasta sequedad. Lavar el residuo con cuatro porciones de 10 mL de éter etílico exento de peróxidos. Filtrar la fase etérea. Lavar el filtro con 10 mL de éter etílico exento de peróxidos. Descartar el filtrado. Eliminar el éter etílico remanente en el filtro y en el balón. Lavar el filtro y el balón conteniendo el residuo, con acético glacial transfiriendo para balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con ácido acético glacial. Transferir 2 mL de la solución anterior para tubo de ensayo y añadir 4 mL de cloruro férrico ácido SR. Homogeneizar. Preparar el blanco utilizando 2 mL de ácido acético glacial y 4 mL de cloruro férrico ácido SR. Calentar los tubos de ensayo en baño maría a 60 °C durante 25 minutos. Enfriar a la temperatura ambiente y medir la absorbancia en 540 nm (5.2.14), utilizando el blanco para ajuste del cero. Calcular teor de escina, considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 60$ , según la expresión:

$$\text{Escina \%} = \frac{8,333 \times A}{m}$$

en que

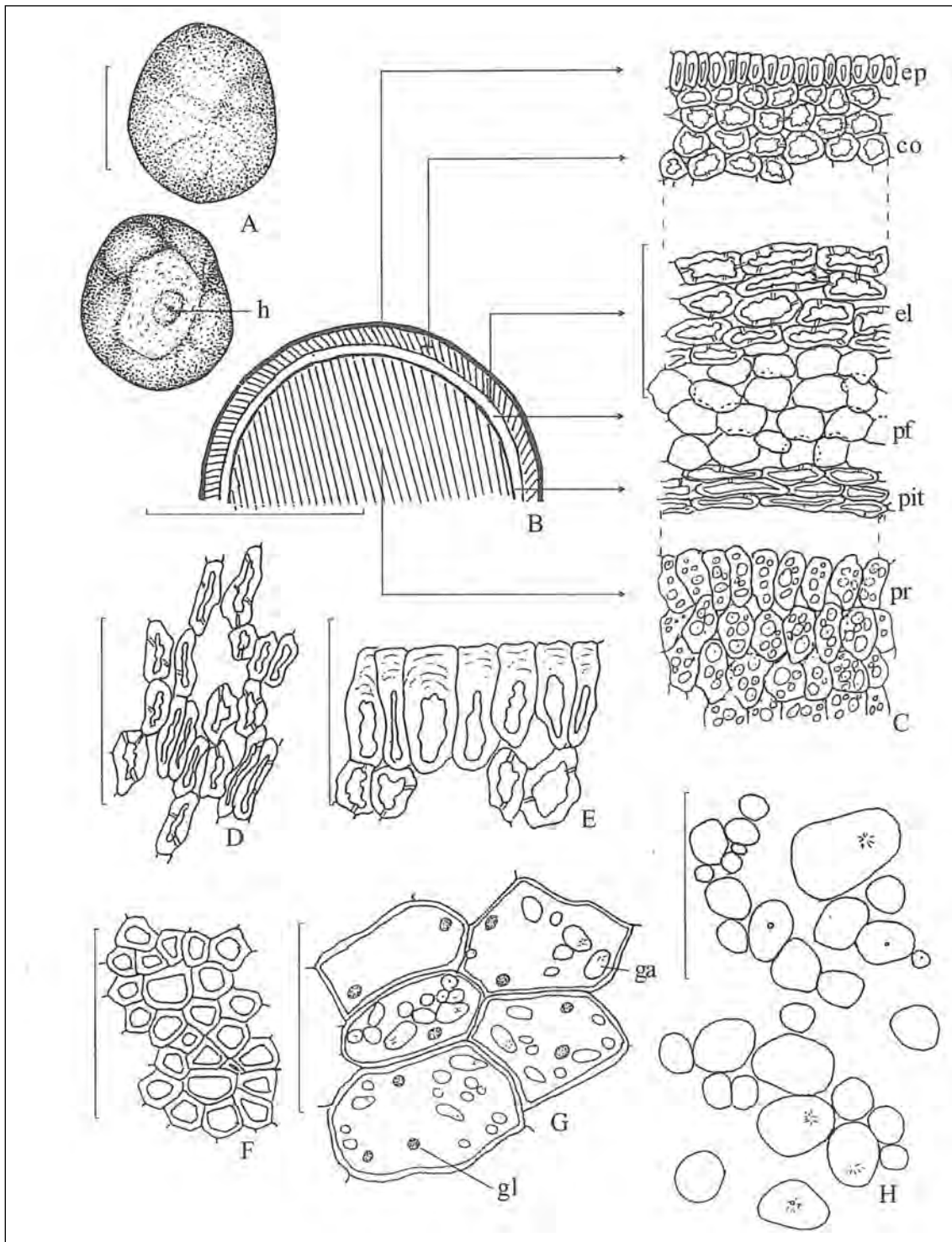
*Escina* % = teor de escina;

*A* = absorbancia;

*m* = masa de la droga considerando la determinación de agua (g).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y del calor.



**Figura 1 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Aesculus hippocastanum* L.**

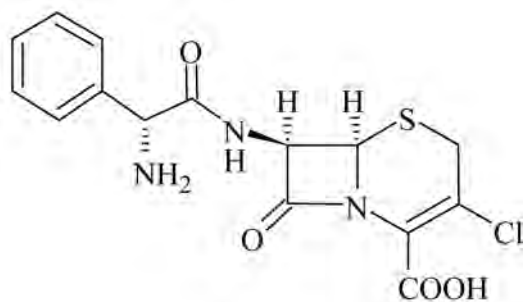
Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** y **B** a 0,5 cm; en **C** a 300  $\mu\text{m}$ ; en **D** a **G** a 100  $\mu\text{m}$ ; en **H** a 50  $\mu\text{m}$ .

**A** – representaciones esquemáticas de la semilla, en vista abaxial y en vista adaxial, mostrando la región del hilo; **B** – representación esquemática de la semilla, en sección transversal; **C** – detalles de la semilla, en sección transversal, conforme mostrado en **B**; **D** – detalle de la epidermis del tegumento de la semilla en vista frontal; **E** – detalle de la epidermis de la testa, en sección transversal; **F** – células esclerenquimáticas, en sección transversal; **G** – células del parénquima de reserva cotiledonar; **H** – granos de almidón; colénquima (co); esclerenquima (el); epidermis (ep); grano de almidón (ga); gota lipídica (gl); hilo (h); parénquima fundamental (pf); parénquima interno de la testa (pit), con paredes celulares espesas; parénquima de reserva del cotiledón (pr).



## CEFACTOR

### Cefaclorum



$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ ; 367,81

$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S \cdot H_2O$ ; 385,82

cefactor; 01824

cefactor monohidratado; 09368

Ácido (6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3-cloro-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico

[53994-73-3]

Ácido (6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3-cloro-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico hidratado (1:1)

[70356-03-5]

Contiene, por lo menos, 950 µg y, como máximo, 1020 µg de  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$  por miligramo, en relación a la sustancia anidra.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, prácticamente insoluble en metanol, en cloroformo y en benceno.

### Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +101° a +111°, en relación a la sustancia anidra. Determinar en solución de la muestra a 1% (p/v) en ácido clorhídrico a 1% (p/v).

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de cefaclor SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

### ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,0 a 4,5. Determinar en suspensión acuosa a 2,5% (p/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm o 10 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

**Diluyente:** disolver 2,4 g de fosfato de sodio monobásico en 1000 mL de agua y ajustar el pH para 2,5 utilizando ácido fosfórico.

**Eluyente A:** disolver 6,9 g de fosfato de sodio monobásico en 1000 mL de agua y ajustar el pH para 4,0 utilizando ácido fosfórico.

**Eluyente B:** mezcla de la *Eluyente A* y acetonitrilo (55:45).

**Gradiente de la Fase móvil:** adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 30	95 → 75	5 → 25	gradiente lineal
30 – 45	75 → 0	25 → 100	gradiente lineal
45 – 55	0	100	isocrática
55 – 60	0 → 95	100 → 5	gradiente lineal
60 – 70	95	5	isocrática

**Solución muestra:** transferir, exactamente, 50 mg de la muestra para balón volumétrico de 10 mL y sonicar si necesario. Completar el volumen con *Diluyente*, homogeneizar y filtrar. Usar esa solución en hasta 3 horas, si estocada a la temperatura ambiente, o en hasta 20 horas, si estocada bajo refrigeración.

**Solución estándar:** disolver cantidad suficiente de cefaclor SQR en *Diluyente*, para obtener solución a 50 µg/mL.

**Solución de resolución:** disolver cantidad de delta-3-cefaclor SQR en *Solución estándar* para obtener solución a 50 µg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. El tiempo de retención para el pico del cefaclor esta comprendido entre 23 minutos y 29 minutos. El factor de cola para el pico del cefaclor no es mayor del que 1,2. La resolución entre delta-3-cefaclor y cefaclor no es menor que 2,0. Inyectar el *Diluyente*. Desconsiderar cualquier pico referente al *Diluyente*.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de cada sustancia relacionada según la expresión:

$$0,01 \times C_x P_x (r_i / r_p)$$

en que

*C* = concentración, en mg/mL, de cefaclor en la *Solución estándar*;

*P* = potencia, en µg/mg, de cefaclor SQR;

$r_i$  = área bajo el pico de cada sustancia relacionada en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra*;

$r_p$  = área bajo el pico relativo al cefaclor en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar*.

Como máximo 1,0% para cualquier sustancia relacionada y como máximo 3,0% para la suma de todas las sustancias relacionadas. Excluir cualquier pico con resultado inferior a 0,1%.

**Agua (5.2.20.1).** 3,0% a 6,5%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 265 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 $\mu$ m); flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil*: disolver 1 g de 1-pentanosulfonato de sodio en una mezcla de 780 mL de agua y 10 mL de trietilamina. Ajustar el pH para  $2,5 \pm 0,1$  con ácido fosfórico. Añadir 220 mL de metanol y agitar.

*Solución muestra*: transferir, exactamente, cerca de 15 mg de la muestra, para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar. Utilizar esa solución en hasta 8 horas, si estocada a la temperatura ambiente, o en hasta 20 horas, si estocada bajo refrigeración.

*Solución estándar*: transferir, exactamente, cerca de 15 mg de cefaclor SQR para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar. Utilizar esa solución en hasta 8 horas, si estocada a la temperatura ambiente, o en hasta 20 horas, si estocada bajo refrigeración.

*Solución de resolución*: preparar solución, en *Fase móvil*, conteniendo cerca de 0,3 mg de cefaclor SQR y 0,3 mg de delta-3-cefaclor SQR por mililitro.

Inyectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución de resolución*. El factor de cola para el pico del cefaclor no es mayor del que 1,5. La resolución entre cefaclor y delta-3-cefaclor no es menor que 2,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor en  $\mu$ g de cefaclor ( $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ ) por miligramo en la muestra, a partir del tenor del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibiótico.

## CEFACLOR CÁPSULAS

Contiene cefaclor monohidratado equivalente a, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ .

## IDENTIFICACIÓN

El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución*: agua, 900 mL

*Aparatos*: cestas, 50 rpm

*Tiempo*: 30 minutos

*Procedimiento*: después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en agua hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 264 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de cefaclor SQR en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia*: no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$  se disuelven en 30 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas* de la monografía de *Cefaclor*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra*: pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de cefaclor para balón volumétrico de 10 mL. Completar el volumen con *Diluyente*, homogeneizar y filtrar. Usar esa solución en hasta 3 horas, si estocada a la temperatura ambiente, o en hasta 20 horas, si estocada bajo refrigeración.

Inyectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución de resolución*. El tiempo de retención para el pico del cefaclor está compren-

dido entre 23 minutos y 29 minutos. El factor de cola para el pico del cefaclor no es mayor del que 1,2. La resolución entre los picos de delta-3-cefaclor y cefaclor no es menor que 2,0. Inyectar el *Diluyente*. Desconsiderar cualquier pico referente al *Diluyente*.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de cada sustancia relacionada a través de la siguiente expresión:

$$0,01 \times CP \times \left( \frac{r_i}{r_p} \right)$$

en que

*C* = concentración, en mg/mL, de cefaclor en la *Solución estándar*;

*P* = potencia, en µg/mg, de cefaclor SQR;

*r<sub>i</sub>* = área bajo el pico de cada sustancia relacionada en el cromatograma obtenido con la *Solución prueba*;

*r<sub>p</sub>* = área bajo el pico relativo al cefaclor en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar*.

Como máximo 1,0% para cualquier sustancia relacionada. La suma de las áreas de todos los picos obtenidos con las sustancias relacionadas es de como máximo 3,0%. No considerar picos con área inferior a 0,1%.

**Agua (5.2.20.1)**. Como máximo 8,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2)**. Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3)**. Cumplela prueba

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 265 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil*: disolver 1 g de 1-pentanosulfonato de sodio en una mezcla de 780 mL de agua y 10 mL de trietilamina y ajustar el pH para 2,5 ± 0,1 con ácido fosfórico. Añadir 220 mL de metanol y mezclar.

*Solución muestra*: pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad de polvo equivalente a 30 mg de cefaclor para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de *Fase móvil* y dejar en ultrasonido hasta disolución. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar.

*Solución estándar*: disolver cantidad, exactamente pesada, de cefaclor SQR en *Fase móvil* para obtener concentración final de 0,3 mg/mL.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S en las cápsulas a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAGEM Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CEFACLOR SUSPENSIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 80% y, como máximo, 120% de la cantidad declarada de C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. A suspensión oral puede contener agentes colorantes, agentes suspensoros, aromatizantes, tampones, edulcorantes y conservantes en vehículo acuoso.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 190 nm a 310 nm, de una solución de la muestra a 30 µg/mL, diluida en agua y filtrada, exhibe máximo en 264 nm.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2)**. Cumplela prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas**. Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Diluyente*: disolver 2,4 g de fosfato de sodio monobásico en 1000 mL de agua, ajustar el pH para 2,5 con ácido fosfórico.

*Eluyente A*: disolver 6,9 g de fosfato de sodio monobásico en 1000 mL de agua, ajustar el pH para 4,0 con ácido fosfórico.

*Eluyente B*: preparar una mezcla de *Eluyente A* y acetonitrilo (55:45).

**Gradiente de la Fase móvil:** adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0-30	95 → 75	5 → 25	gradiente lineal
30-45	75 → 0	25 → 100	gradiente lineal
45-55	0	100	isocrática
55-60	0 → 95	100 → 5	gradiente lineal
60-70	95	5	isocrática

**Solución muestra:** diluir cantidad de la muestra en el *Diluyente* para obtener una solución de concentración 5 mg/mL. Agitar y sonicar, si necesario. Filtrar.

**Solución estándar:** disolver cantidad exactamente pesada de cefaclor SQR en *Diluyente* para obtener una solución de concentración 0,05 mg/mL.

**Solución de resolución:** disolver cantidad exactamente pesada de delta-3-cefaclor SQR en la *Solución estándar* para obtener una solución de concentración 0,05 mg/mL.

**Procedimiento:** inyectar 20 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre los picos relativos al delta 3-cefaclor y o cefaclor no es inferior a 2,0. Inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas por, por lo menos, de los veces el tiempo de retención del pico principal y medir las áreas bajo los picos. A porcentaje máxima tolerada es de 1,0% para cada impureza individual y de, como máximo, 3,0% para la suma de todas las impurezas presentes. No considerar picos relativos al solvente o con área inferior 0,1%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 265 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

**Fase móvil:** disolver 1 g de 1-pentanosulfonato sódico en una mezcla de 780 mL de agua con 10 mL de trietilamina y ajustar el pH para  $2,5 \pm 0,1$  con ácido fosfórico. Añadir 220 mL de metanol y mezclen.

**Solución muestra:** pesar cantidad de la suspensión, equivalente a 75 mg de cefaclor, transferir para balón volumétrico de 250 mL. Agitar durante 30 minutos y completar el volumen con *Fase móvil* para obtener una concentración de 0,3 mg/mL. Filtrar en filtro cuantitativo.

**Solución estándar:** disolver cantidad exactamente pesada de cefaclor SQR en *Fase móvil* para obtener solución concentración final de 0,3 mg/mL.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

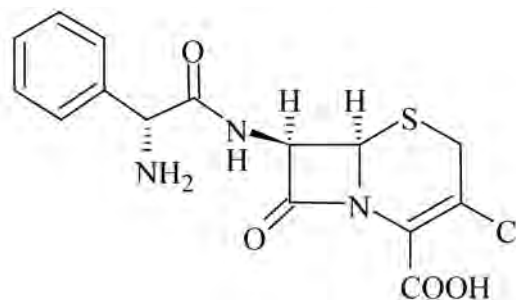
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, a la temperatura ambiente y protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CEFADROXILA Cefadroxilum



$C_{16}H_{17}N_3O_5S$ ; 363,39

$C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$ ; 381,40

cefadroxila; 01825

Ácido (6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetil] amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico

[50370-12-2]

Ácido (6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetil] amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico hidratado (1:1)

[66592-87-8]

Presenta potencia de, por lo menos, 950 µg y, como máximo, 1050 µg de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  por miligramo, en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, muy poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en cloroformo y en éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +165° a +178°, en relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución a 1% (p/v) en agua.



## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de cefadroxila SQR, preparada de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 235 nm a 340 nm, de solución a 0,002% (p/v) en tampón citro-fosfato pH 6,0, exhibe máximo en 264 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de cefadroxila SQR.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice HF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de metanol y acetato de amonio a 15,4% (p/v) con pH 6,2 ajustado con ácido acético glacial (15:85), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 1 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 20 mg de la muestra en 5 mL de mezcla de metanol y tampón citro-fosfato pH 7,0 (1:1).

*Solución (2):* disolver 20 mg de cefadroxila SQR en 5 mL de mezcla de metanol y tampón citro-fosfato pH 7,0 (1:1).

*Solución (3):* disolver 20 mg de cefadroxila SQR y 20 mg de cefalexina SQR en 5 mL de mezcla de metanol y tampón citro-fosfato pH 7,0 (1:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. La prueba solamente será válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (3)* presentar de los manchas nítidamente separadas.

**D.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **A.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,0 a 6,0. Determinar en suspensión acuosa a 5% (p/v).

**Absorción de luz.** A absorción de solución a 0,02% (p/v) en tampón citro-fosfato pH 6,0, medida en 330 nm, no es mayor que 0,05 (5.2.14).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de acetato de etilo, etanol, agua y ácido fórmico (14:5:5:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2 µL de las *Soluciones (1), (2) y (3)* y 4 µL de la *Solución (4)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Diluyente:* mezcla de etanol, agua y ácido clorhídrico 2,4 M (75:22:3).

*Solución (1):* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en *Diluyente* para obtener solución a 25 mg/mL.

*Solución (2):* transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Diluyente*.

*Solución (3):* disolver cantidades exactamente pesadas de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico y de D-α-4-hidroxifenilglicina en *Diluyente* para obtener solución a 0,25 mg/mL de cada sustancia.

*Solución (4):* mezclen 1 mL de la *Solución (1)* con 1 mL de la *Solución (3)*.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar la placa con solución de ninhidrina a 3% (p/v) en metabissulfito sódico a 4,55% (p/v). Dejar la placa secar al aire. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* correspondiente al ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico o a la D-α-4-hidroxifenilglicina, no es más intenso que las manchas obtenidas en el cromatograma de la *Solución (3)* (1%). Cualquier mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, con excepción de la mancha principal y de las manchas correspondientes al ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico o a la D-α-4-hidroxifenilglicina, no es más intenso que la mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución (2)* (1%). La prueba solamente será válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (4)* presentar tres manchas nítidamente separadas.

**Límite de dimetilnilina.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas* (5.2.17.5) utilizando cromatógrafo a gas provisto de detector de ionización en llama; columna cromatográfica empaquetada con tierra de diatomea silanizada para cromatografía a gas impregnada con 3% (p/p) de polimetilfenilsiloxano, mantenida a 120 °C; inyector y detector mantidos a 150 °C; nitrógeno como gas de arrastre; flujo del gas de arrastre de 30 mL/minuto.

*Solución muestra:* transferir 1 g de la muestra para un tubo de centrifuga y añadir 5 mL de hidróxido de sodio *M* y 1 mL de *Solución de estándar interno*. Cerrar el tubo y agitar por 1 minuto. Centrifugar si necesario, y usar el sobrenadante límpido.

*Solución de estándar interno:* transferir 50 mg de naftaleno, exactamente pesado, para balón volumétrico de 50 mL y disolver en ciclohexano. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ciclohexano.

*Solución estándar:* transferir 50 mg de *N,N*-dimetilnilina, exactamente pesada, para balón volumétrico de 50 mL. Añadir 2 mL de ácido clorhídrico, 20 mL de agua y agitar para disolver. Completar el volumen con agua y homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con agua.

Transferir 1 mL de esa solución para un tubo de centrífuga y añadir 5 mL de hidróxido de sodio *M* y 1 mL de *Solución de estándar interno*. Cerrar el tubo y agitar por 1 minuto. Centrifugar si necesario, y usar el sobrenadante límpido.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 1 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos correspondientes a la dimetilnilina y al estándar interno de naftaleno. La respuesta obtenida con la relación dimetilnilina/naftaleno en la *Solución muestra* no es mayor del que aquella obtenida en la *Solución estándar* (0,002%).

**Agua (5.2.20.1)**. Determinar en 0,2 g de muestra. Entre 4,0% y 6,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10)**. Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,5 %.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 230 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Tampón pH 5,0*: fosfato de potasio monobásico 0,05 *M*, pH 5,0, ajustado con hidróxido de sodio 2 *M*.

*Fase móvil*: mezcla de *Tampón pH 5,0* y acetonitrilo (96:4).

*Solución muestra*: transferir 0,2 g de la muestra, exactamente pesada, para balón volumétrico de 200 mL, con auxilio de 120 mL de *Tampón pH 5,0* y agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Utilizar la solución en el mismo día.

*Solución estándar*: transferir el equivalente a 25 mg de cefadroxila SQR para balón volumétrico de 25 mL, añadir 15 mL de *Tampón pH 5,0* y agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Utilizar la solución en el mismo día.

La eficiencia de la columna no debe ser menor del que 1800 platos teóricos. El factor de cola no es superior a 2,2. El factor de capacidad debe ser de 2 a 3,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la potencia, en mg/mg, de cefadroxila (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S) en la muestra a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar y muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo*: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P.

*Medios de cultivo*: solución fisiológica estéril para estandarización del inóculo, medio número 2 para capa base y medio número 1 para preparación del inóculo.

*Solución muestra*: pesar, exactamente, el equivalente a 50 mg de muestra y transferir cuantitativamente para balón volumétrico de 100 mL con auxilio de 60 mL de *Tampón fosfato de potasio 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)*. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Agitar mecánicamente por 20 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, hasta concentraciones de 10 µg/mL, 20 µg/mL y 40 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio 1%, estéril, pH 6,0* como solvente.

*Solución estándar*: pesar, exactamente, el equivalente a 25 mg de cefadroxila SQR y transferir cuantitativamente para balón volumétrico de 50 mL con auxilio de 30 mL de *Tampón fosfato de potasio 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)*. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Agitar mecánicamente por 20 minutos y completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Diluir, sucesivamente, hasta concentraciones de 10 µg/mL, 20 µg/mL y 40 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio 1%, estéril, pH 6,0* como solvente.

*Procedimiento*: añadir 20 mL de medio número 2 en cada placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo a 0,5% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y en temperatura inferior a 30 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibiótico.

## CEFADROXILA CÁPSULAS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar las cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Utilizar cantidad de polvo equivalente a 20 mg de cefadroxila y transferir para balón volumétrico de 100 mL con auxilio de 60 mL de tampón citro-fosfato pH 6,0. Agitar por 10 minu-

tos y completar el volumen con o tampón. Homogeneizar y filtrar. Proseguir conforme descrito en la prueba B. de *Identificación* de la monografía de Cefadroxila.

B. Proceder conforme descrito en la prueba C. de *Identificación* de la monografía de Cefadroxila. Preparar la *Solución (1)* como descrito a continuación.

*Solución (1)*: pesar las cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Utilizar cantidad de polvo equivalente a 20 mg de cefadroxila, disolver en 5 mL de mezcla de metanol y tampón citro-fosfato pH 7,0 (1:1), homogeneizar y filtrar.

C. El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método A. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba. Proceder conforme descrito en el método A. de *Determinación*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución*: agua, 900 mL

*Aparatos*: cesta, 100 rpm

*Tiempo*: 30 minutos

*Procedimiento*: después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir en agua hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 263 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de cefadroxila SQR en la concentración de 0,002% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia*: no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  se disuelven en 30 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 7,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

A. Proceder conforme descrito en el método A. de *Determinación* de la monografía de *Cefadroxila*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra*: pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,2 g de cefadroxila para balón volumétrico de 200 mL, añadir

120 mL de *Tampón pH 5,0* y agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Utilizar la solución en el mismo día.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  en las cápsulas a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

B. Proceder conforme descrito en el método B. de *Determinación* de la monografía de *Cefadroxila*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra*: pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,125 g de cefadroxila para balón volumétrico de 250 mL, con auxilio de 150 mL de *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)*. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Agitar mecánicamente por 20 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, hasta concentraciones de 10 µg/mL, 20 µg/mL y 40 µg/mL, utilizando el mismo solvente.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CEFADROXILA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ . Los comprimidos pueden ser revestidos.

## IDENTIFICACIÓN

A. Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad de polvo equivalente a 20 mg de cefadroxila y transferir para balón volumétrico de 100 mL con auxilio de 60 mL de tampón citro-fosfato pH 6,0. Agitar por 10 minutos y completar el volumen con o tampón. Homogeneizar y filtrar. Proseguir conforme descrito en la prueba B. de *Identificación* de la monografía de Cefadroxila.

B. Proceder conforme descrito en la prueba C. de *Identificación* de la monografía de Cefadroxila. Preparar la *Solución (1)* como descrito a continuación.

*Solución (1)*: pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad de polvo equivalente a 20 mg de cefadroxila, disolver en 5 mL de mezcla de metanol y tampón citro-fosfato pH 7,0 (1:1) y filtrar.

C. El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 500 mL conteniendo 300 mL de *Tampón fosfato pH 5,0* (descrito en el método **A.** de *Determinación* en la monografía de *Cefadroxila*) y dejar en ultrasonido por 5 minutos para desintegración del comprimido. Agitar mecánicamente por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Transferir 10 mL de esa solución para balón volumétrico de 20 mL y completar el volumen con *Tampón fosfato pH 5,0*. Proseguir conforme descrito en el método **A.** de *Determinación*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir en agua, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 263 nm (**5.2.14**), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de cefadroxila SQR en la concentración de 0,002% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  se disuelven en 30 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 8,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en el método **A.** de *Determinación* en la monografía de *Cefadroxila*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,2 g de cefa-

droxila para balón volumétrico de 200 mL, añadir 120 mL de *Tampón pH 5,0* y agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente y filtrar. Utilizar la solución en el mismo día.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu$ L de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar y muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* en la monografía de *Cefadroxila*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,125 g de cefadroxila para balón volumétrico de 250 mL, añadir 150 mL de *Tampón fosfato de potasio a 1% estéril, pH 6,0*. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Agitar mecánicamente por 20 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, hasta concentraciones de 10  $\mu$ g/mL, 20  $\mu$ g/mL y 40  $\mu$ g/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio a 1% estéril, pH 6,0* como diluyente.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CEFADROXILA POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ . O polvo para suspensión oral es una mezcla de cefadroxila monohidratada con un o más agentes colorantes, aromatizantes, tampones, edulcorantes y conservantes.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Reconstituir el contenido de tres frascos conforme indicado en el rótulo y homogeneizar. Transferir cantidad de suspensión oral equivalente a 50 mg de cefadroxila para balón volumétrico de 250 mL con el auxilio de 150 mL de tampón fosfato de sodio pH 6,0. Agitar por 10 minutos y completar el volumen con o tampón. Homogeneizar y filtrar. Proseguir conforme descrito en la prueba **B.** de *Identificación* de la monografía de *Cefadroxila*.

**B.** Proceder conforme descrito en la prueba **C.** de *Identificación* de la monografía de *Cefadroxila*. Preparar la *Solución (1)* como descrito a continuación.

*Solución (1):* reconstituir el contenido de tres frascos conforme indicado en el rótulo y homogeneizar. Utilizar cantidad de suspensión oral equivalente a 0,1 g de cefa-



droxila, disolver en 25 mL de mezcla de metanol y tampón citro-fosfato pH 7,0 (1:1) y filtrar.

C. El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método A. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,0. Determinar en la suspensión reconstituida conforme indicado en el rótulo.

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba. Determinar en el polvo antes de reconstituir.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba. Proceder conforme descrito en el método A. de *Determinación*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 2,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

A. Proceder conforme descrito en el método A. de *Determinación* de la monografía de *Cefadroxila*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* reconstituir el contenido de tres frascos conforme indicado en el rótulo y homogeneizar. Transferir volumen de la suspensión oral equivalente a 0,25 g de cefadroxila para balón volumétrico de 250 mL, añadir 150 mL de *Tampón pH 5,0* y agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar aproximadamente 25 mL de esa solución, a través de filtro de porosidad de 0,8 µm o inferior, y utilizar el filtrado límpido como solución muestra. Utilizar la solución en el mismo día.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  en la suspensión oral a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

B. Proceder conforme descrito en el método B. de *Determinación* de la monografía de *Cefadroxila*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* reconstituir el contenido de tres frascos conforme indicado en el rótulo y homogeneizar. Transferir volumen de suspensión oral equivalente a 0,1 g de cefadroxila para balón volumétrico de 200 mL, con auxilio de 120 mL de *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0*. Agitar mecánicamente por 20 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, hasta concentraciones de 10 µg/mL, 20 µg/mL y 40 µg/mL, utilizando el mismo solvente.

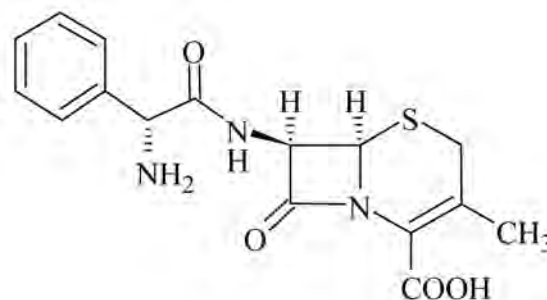
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CEFALEXINA Cefalexinum



$C_{16}H_{17}N_3O_5S$ ; 347,39

$C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$ ; 365,40

cefalexina; 01826

cefalexina monohidratada; 01827

Ácido (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico  
[15686-71-2]

Ácido (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico hidratado (1:1)  
[23325-78-2]

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 103,0% de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ , en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, ligeramente soluble en metanol y prácticamente insoluble en etanol y dimetilformamida.

**Constantes físico químicas.**

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +149° a +158°, en relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución a 0,5% (p/v) en tampón biftalatel pH 4,4.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de cefalexina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución de la muestra en agua (1:50), exhibe máximo y mínimo en el mismo largo de onda de una solución de cefalexina SQR, preparada de manera idéntica, concomitantemente medido, bien como la absorbividad, calculada en la base anhidra, en el largo de onda de absorción máxima cerca de 262 nm no es menor del que 95% y mayor que 104% de cefalexina SQR, teniendo en vista la potencia declarada de cefalexina SQR.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de acetato de etilo, agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (42:18:14:14), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 25 mg/mL de la muestra en ácido clorhídrico 0,01 M.

*Solución (2):* solución a 25 mg/mL de cefalexina SQR en ácido clorhídrico 0,01 M.

Desarrollar el cromatograma hasta que el solvente tenga si deslocado tres cuartos de la placa. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,0 a 5,5. Determinar en suspensión acuosa conteniendo 50 mg/mL.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Eluyente A:* disolver 1 g de 1-pentanosulfonato de sodio en una mezcla de 1000 mL de agua y 15 mL de trietilamina. Ajustar el pH para  $2,5 \pm 0,1$  con ácido fosfórico.

*Eluyente B:* disolver 1 g de 1-pentanosulfonato de sodio en una mezcla de 300 mL de agua y 15 mL de trietilamina. Ajustar el pH para  $2,5 \pm 0,1$  con ácido fosfórico. Añadir 350 mL de acetonitrilo, 350 mL de metanol y homogeneizar.

*Fase móvil:* utilizar misturas variadas del *Eluyente A* y *Eluyente B*. Adotar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación.

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0	100	0	equilibrio
0 – 1	100	0	isocrática
1 – 33,3	100 → 0	0 → 100	gradiente lineal
33,3 – 34,3	0	100	isocrática

*Diluyente:* disolver 18 g de fosfato de potasio monobásico en 1000 mL de agua.

*Solución muestra:* transferir 25 mg de la muestra, exactamente pesada, para balón volumétrico de 5 mL, completar el volumen con *Diluyente* y mezclar.

*Soluciones estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de cefalexina SQR en el *Diluyente* y diluir adecuadamente para obtener soluciones a 0,08 mg/mL y 0,16 mg/mL de cefalexina (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S), teniendo en vista la potencia declarada de cefalexina SQR.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo todos los picos obtenidos. Construir la curva analítica a partir de las respuestas obtenidas para la cefalexina con las *Soluciones estándar* versus sus concentraciones, calculadas en la base anhidra, en mg/mL. Determinar la concentración *C*, en mg/mL, de cada sustancia relacionada a la cefalexina obtenida con la *Solución muestra* además del pico de la cefalexina. Calcular el porcentaje de cada sustancia relacionada a la cefalexina por la fórmula:

$$\frac{500C}{A}$$

en que *A* es la cantidad calculada de la base anhidra, en mg, de cefalexina tomada para preparar la *Solución muestra*. No es encontrado más que 1,0% de cualquier sustancia relacionada a la cefalexina. La suma de las áreas de todas las sustancias relacionadas a la cefalexina no es superior a 5,0%.

**Agua (5.2.20.1).** Entre 4,0% y 8,0%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* preparar 1015 mL de una mezcla de agua, acetonitrilo, metanol y trietilamina (850:100:50:15). Disolver 1 g de 1-pentanosulfonato de sodio en esta mezcla, ajustar con ácido fosfórico para pH  $3,0 \pm 0,1$  y degaseificar. Hacer ajustes si necesario.

*Solución muestra:* transferir 0,1 g de la muestra, exactamente pesada, para balón volumétrico de 100 mL, disolver y completar el volumen con agua y homogeneizar. Transferir

10,0 mL de esta solución para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con la *Fase móvil* y homogeneizar.

**Solución estándar:** disolver cantidad, exactamente pesada, de cefalexina SQR en agua y diluir adecuadamente para obtener una solución stock a 1 mg/mL. Transferir 10 mL para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con la *Fase móvil* y homogeneizar.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos principales. Calcular el tenor en µg de  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  por mg de la muestra a partir de la siguiente fórmula:

$$100 \times \left( \frac{C \times P}{M} \right) \times \left( \frac{R_a}{R_p} \right)$$

en que *C* es la concentración, en mg/mL, de cefalexina SQR en la solución stock utilizada para preparar la *Solución estándar*; *P* es la potencia declarada de cefalexina, en µg/mg, de la cefalexina SQR; *M* es la cantidad, en mg, de cefalexina tomada para preparar la *Solución muestra*; *R<sub>a</sub>* y *R<sub>p</sub>*, son las áreas bajo los picos de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibacteriano.

## CEFALEXINA COMPRIMIDOS

Cefalexina comprimidos son compuestos de cefalexina o clorhidrato de cefalexina con un o más agentes diluyentes y lubricantes adecuados. Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% del valor declarado de cefalexina o clorhidrato de cefalexina. A cefalexina empleada en la producción cumple las especificaciones descritas en la monografía de *Cefalexina*. Los comprimidos pueden ser revestidos.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación* D. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas A., B. y C. Las pruebas de *Identificación* A., B. y C. pueden ser omitidas si fuese realizada la prueba D.

**A.** Retirar cualquier revestimiento presente en los comprimidos. Mezclar cantidad de comprimidos finamente pulverizados conteniendo el equivalente a 0,5 g de cefalexina en 1 mL de agua y 1,4 mL de ácido clorhídrico *M*, añadir 0,1 g de carbón activado, agitar, filtrar y lavar el filtro con

1 mL de agua. Añadir lentamente al filtrado una solución saturada de acetato de sodio hasta que ocurra precipitación. Añadir 5 mL de metanol. Secar a una presión no excediendo 7 kPa. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo obtenido, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de cefalexina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Mezclar 20 mg del residuo obtenido en la prueba A. de *Identificación* con 0,25 mL de una solución de ácido nítrico a 1% (v/v) en ácido sulfúrico a 80% (v/v). Se desarrolla coloración amarilla.

**C.** Mezclar 20 mg del residuo obtenido en la prueba A. de *Identificación* con 0,25 mL de una solución de ácido acético glacial a 1% (v/v) y añadir 0,1 mL de una solución de sulfato cúprico penta-hidratado a 1% (p/v) y 0,1 mL de hidróxido de sodio 2 M. Se desarrolla coloración verde-oliva.

**D.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice no-ligada, como soporte, y mezcla de ácido cítrico 0,1 M, fosfato de sodio dibásico 0,1 M y ninhidrina a 6,25% (p/v) en acetona (60:40:1,5) como fase móvil. Impregnar la placa con mezcla de *n*-hexano y tetradecano (95:5). Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones descritas a continuación.

**Solución muestra:** pesar y pulverizar los comprimidos. Disolver cantidad del polvo en agua para obtener una concentración aproximada de 3 mg de cefalexina por mililitro.

**Solución estándar:** preparar solución acuosa conteniendo 3 mg de cefalexina SQR por mililitro.

Desarrollar el cromatograma. Calentar la placa a 110 °C por 10 minutos. A principal mancha obtenida con la *Solución muestra* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Como máximo 30 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba. Proceder conforme descrito en el método A. de *Determinación*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

### Cefalexina

**Medio de disolución:** agua, 900 mL

**Aparatos:** cestas, 100 rpm

**Tiempo:** 30 minutos

**Procedimiento:** después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir, si necesario, en agua, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 262 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la solución de cefalexina SQR en la concentración de 0,002% (p/v), preparada en el mismo solvente.

**Tolerancia:** no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  se disuelven en 30 minutos.

### Clorhidrato de cefalexina

**Medio de disolución, Aparatos y Procedimiento:** proceder como indicado para cefalexina.

**Tiempo:** 45 minutos

**Tolerancia:** no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  se disuelven en 45 minutos.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1) usando gel de sílice G como fase estacionaria. Impregnar la placa por el desarrollo con una solución de tetradecano a 5% (v/v) en hexano. Dejar el solvente evaporar y desarrollar a cromatografía en el mismo sentido que la impregnación. Preparar la *Solución (1)* como descrito a continuación.

**Fase móvil:** mezcla de acetona, solución de fosfato de sodio dibásico dodeca-hidratado a 7,2% (p/v) y solución de ácido cítrico 2,1% (p/v) (3:80:120).

**Solución (1):** pesar y pulverizar los comprimidos. Disolver cantidad del polvo equivalente a 0,25 g de cefalexina en ácido clorhídrico 2 M y diluir para 10 mL con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar.

**Solución (2):** diluir la *Solución (1)* para 100 mL con ácido clorhídrico 2 M.

**Solución (3):** solución conteniendo 0,025% (p/v) de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico en ácido clorhídrico 2 M.

**Solución (4):** solución conteniendo 0,025% (p/v) de *D-α-4-hidroxifenilglicina* en ácido clorhídrico 2 M.

**Solución (5):** solución conteniendo 2,5% (p/v) de cefalexina y 0,025% (p/v) de cada la solución de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico y *D-α-4-hidroxifenilglicina* en ácido clorhídrico 2 M.

Aplicar separadamente en la placa previamente impregnada, 5 µL de cada la solución. Desenvolver por un percurso de 15 cm. Secar la placa a 90 °C por 3 min. Borriflar la placa caliente con una solución de ninhidrina a 0,1% (p/v) en la *Fase móvil*. Calentar la placa a 90 °C por 15 minutos y enfriar.

En el cromatograma obtenido para la *Solución (1)*, ninguna mancha correspondiente al ácido 7-aminodesacetoxice-

falosporánico es más intenso del que la mancha obtenida con la *Solución (3)*; ninguna mancha correspondiente a *D-α-4-hidroxifenilglicina* es más intenso del que la mancha obtenida con la *Solución (4)*; ninguna otra mancha secundaria que aparezca entre a la mancha principal y las manchas correspondientes al ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico y la *D-α-4-hidroxifenilglicina* es más intenso que la mancha principal en el cromatograma obtenido con la *Solución (2)*.

La prueba no es válida a menos que el cromatograma obtenido con la *Solución (5)* mostrar tres manchas claramente separadas.

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 9,0% para comprimidos de cefalexina y 8% para comprimidos de clorhidrato de cefalexina.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

### DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), de baja acidez; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

**Fase móvil:** emplear mezcla de agua, acetonitrilo, metanol y trietilamina (850:100:50:15). Disolver 1 g de 1-pentanosulfonato de sodio en esta mezcla, ajustar el pH para  $3,0 \pm 0,1$ .

**Solución muestra:** pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,25 g de cefalexina para balón volumétrico de 250 mL, añadir 100 mL de agua. Agitar mecánicamente por 30 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Transferir 25 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua.

**Solución estándar:** disolver, exactamente, cantidad de cefalexina SQR en agua para obtener concentración de 1 mg/mL de cefalexina ( $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ ). Transferir 10 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de las *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.



**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo: Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.

*Medios de cultivo:* medio de cultivo número 1, para mantenimiento del microorganismo; solución salina estéril, para estandarización del inóculo; medio de cultivo número 2, para capa base; medio número 1 para preparación del inóculo.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 250 mg de cefalexina para balón de 250 mL, con auxilio de 200 mL de *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)*. Agitar por 15 minutos. Completar el volumen con *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)* y filtrar. Diluir, sucesivamente, con el mismo solvente, hasta obtener las concentraciones de 2,5 µg/mL; 5 µg/mL y 10 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)* como solvente.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de cefalexina SQR en *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)*, para obtener solución a 1 mg/mL. Diluir, sucesivamente, con el mismo solvente, hasta obtener las concentraciones de 2,5 µg/mL; 5 µg/mL y 10 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)* como solvente.

*Procedimiento:* añadir 20 mL de medio de cultivo número 2 en cada placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo a 1% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico por difusión en agar (5.5.3.3.1)*. Calcular la potencia de la muestra, en µg de cefalexina por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la humedad y en temperatura inferior a 30 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CEFALEXINA POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Cefalexina polvo para suspensión oral es una mezcla de cefalexina con un o más agentes tampones, colorantes, aromatizantes, edulcorantes y conservantes. Presenta por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la potencia declarada de  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ .

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de ácido cítrico 0,1 M, fosfato de sodio dibásico

0,1 M y solución de ninhidrina en acetona (1:15) (60:40:1,5), como fase móvil. Previamente, colocar la placa en una cuba cromatográfica conteniendo una mezcla de hexano y tetradecano (95:5) y, dejar esa mezcla correr por toda a extensión de la placa. Retirar la placa, dejar secar al aire. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* reconstituir el polvo conforme indicado en el rótulo. Preparar solución a 3 mg/mL de cefalexina en agua.

*Solución (2):* disolver cantidad, exactamente pesada, de cefalexina SQR en agua para obtener solución a 3 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar a 110°C por 10 minutos. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba. Determinar en el polvo antes de reconstituir.

**pH (5.2.19).** 3,0 a 6,0. Determinar en la suspensión reconstituida conforme indicado en el rótulo.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Determinación de agua (5.2.20.1).** Como máximo 2%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo: Staphylococcus aureus* ATCC 6538p.

*Medios de cultivo:* medio de cultivo número 1, para mantenimiento del microorganismo; solución salina estéril, para estandarización del inóculo y medio de cultivo número 2, para la capa base y medio de cultivo número 1 para preparación del inóculo.

*Solución muestra:* reconstituir la suspensión conforme indicado en el rótulo. Transferir volumen de suspensión equivalente a 200 mg de cefalexina para balón volumétrico de 200 mL, completar el volumen con *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)*. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 4 µg/mL, 8 µg/mL y 16 µg/mL de cefalexina, utilizando *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0* como diluyente.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de cefalexina SQR en *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0*, para obtener solución a 1 mg/mL. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 4 µg/mL, 8 µg/mL y 16 µg/mL de cefalexina, utilizando *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0* como diluyente.

*Procedimiento:* añadir 20 mL de medio de cultivo número 2 en una placa, esperar solidificar, juntar 5 mL de inóculo a 0,05 % en medio de cultivo número 1 y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos*, adicionando a los cilindros 0,1 mL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra* recientemente preparadas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* disolver 1 g de 1-pentanosulfonato de sodio monohidratado en mezcla de agua, acetonitrilo, metanol y trietilamina (850:100:50:15). Ajustar el pH para 3,0 con ácido fosfórico.

*Solución muestra:* reconstituir el polvo conforme indicado en el rótulo. Transferir volumen de suspensión equivalente a 200 mg de cefalexina para balón volumétrico de 200 mL, completar el volumen con agua y homogeneizar. Transferir 10 mL de esa solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de cefalexina SQR en agua para obtener solución a 1 mg/mL. Transferir 10 mL de esta solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, a la temperatura ambiente y protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CEFALOTINA SODICA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 115,0% de la cantidad declarada de cefalotina sódica ( $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$ ).

## IDENTIFICACIÓN

El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 6,0 a 8,5. Determinar después reconstitución de la muestra con el diluyente.

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Poder rotatorio específico (5.2.8).** +124° a +134°, en relación a la sustancia anhidra y libre de bicarbonato de sodio. Determinar en solución de cefalotina a 5 % (p/v) en agua.

**Bicarbonato de sodio.** Disolver, aproximadamente, 1 g del polvo para solución inyectable, exactamente pesado, en 50 mL de agua. Añadir anaranjado de metilo a 0,1% (p/v) disuelto en agua y titular con ácido sulfúrico 0,05 M SV. Cada mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV equivale a 8,401 mg de  $NaHCO_3$ . Calcular el porcentaje de bicarbonato de sodio y usar el valor obtenido para calcular o *Poder rotatorio específico* en relación a la base anhidra y libre de bicarbonato de sodio.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba. Proceder conforme descrito en *Método de filtración por membrana*.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,13 UE/mg de cefalotina sódica.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cantidad de la muestra equivalente a 0,25 g de cefalotina sódica. Transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua. Diluir en el mismo solvente hasta la concentración de 0,0025% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 285 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$  en el polvo para solución inyectable, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura de 40 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* disolver 17 g de acetato de sodio en 790 mL de agua, añadir 0,6 mL de ácido acético glacial y, si necesario, ajustar el pH a  $5,9 \pm 0,1$  con ácido acético glacial o hidróxido de sodio 0,1 M. Añadir 150 mL de acetonitrilo, 70 mL de etanol y homogeneizar.

*Solución muestra:* reconstituir el contenido de un frasco en agua ultrapura, agitar hasta completa disolución, transferir todo el volumen para balón volumétrico de 200 mL, lavar el

frasco con agua ultrapura y transferir para balón. Completar el volumen y agitar. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil* para obtener solución a 0,5 mg/mL de cefalotina sódica.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de cefalotina sódica SQR en *Fase móvil* para obtener concentración final de 0,5 mg/mL de cefalotina sódica.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$  en el polvo para solución inyectable a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

**C.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo:* *Staphylococcus aureus* ATCC 6538p.

*Medios de cultivo:* medio de cultivo número 1, para mantenimiento del microorganismo y preparación del inóculo; solución salina estéril, para estandarización del inóculo y medio de cultivo número 2, para la capa base.

*Solución muestra:* reconstituir la solución inyectable conforme indicado en el rótulo. Transferir volumen de la solución inyectable, exactamente medido, para balón volumétrico, completar el volumen con agua y agitar. Diluir en el mismo solvente hasta obtener solución a 10 µg/mL. Transferir alícuotas de 6,4 mL, 10 mL y 15,6 mL de esta solución para balones de 100 mL y completar el volumen con *Tampón fosfato de potasio a 1 %, estéril, pH 6,0 (Solución 1)*. Se obtiene soluciones a 0,64 µg/mL, 1,0 µg/mL y 1,56 µg/mL respectivamente ( $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$ ).

*Solución estándar:* pesar 20 mg de cefalotina sódica SQR, transferir para balón de 20 mL y disolver en agua para obtener solución a 1 mg/mL. Diluir en el mismo solvente hasta obtener solución a 10 µg/mL. Transferir alícuotas de 6,4 mL, 10 mL y 15,6 mL de esta solución para balones de 100 mL y completar el volumen con *Tampón fosfato de potasio a 1 %, estéril, pH 6,0 (Solución 1)*. Se obtiene soluciones a 0,64 µg/mL, 1,0 µg/mL y 1,56 µg/mL respectivamente ( $P_1$ ,  $P_2$  y  $P_3$ ).

*Procedimiento:* pipetear 20 mL de medio de cultivo número 2 en placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo a 0,1% en medio de cultivo número 1 y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando a los cilindros 0,1 mL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra* recientemente preparadas. Calcular la potencia de la muestra, en µg de cefalotina sódica por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*.

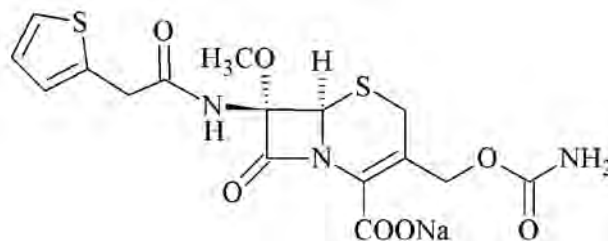
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, en temperatura inferior a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CEFOXITINA SODICA Cefoxitinum natrium



$C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$ ; 449,43  
cefoxitina sódica; 01883

Sal de sodio del ácido (6*R*,7*S*)-3-[[[(aminocarbonil)oxi]metil]-7-metoxi-8-oxo-7-[(2-tienilacetil)amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico (1:1) [33564-30-6]

Presenta potencia de, por lo menos, 927 µg y, como máximo, 970 µg de cefoxitina ( $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$ ) por miligramo, correspondiendo a, por lo menos, 97,5% y, como máximo, 102,0% de cefoxitina sódica ( $C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$ ), en relación a la sustancia anidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o casi blanco, muy higroscópico.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, ligeramente soluble en etanol y prácticamente insoluble en éter etílico.

## Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +206° a +214°, en relación a la sustancia anidra. Determinar en solución a 1% (p/v) en metanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,002% (p/v) en tampón fosfato pH 7,1, exhibe máximos y mínimos idénticos a los observados en el espectro de solución similar de cefoxitina sódica SQR.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** La solución de la muestra a 5% (p/v) en agua responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,2 a 7,0. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice F<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de ácido acético glacial, agua, acetona y acetato de etilo (10:10:20:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* transferir, exactamente, cerca de 0,25 g de la muestra para balón volumétrico de 10 mL, disolver en agua y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución (2):* transferir 0,5 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 1%.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,13 UE/mg de cefoxitina.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (84:16:1). Alternativamente, utilizar mezcla de agua, acetonitrilo y ácido trifluoroacético (84:16:1).

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cantidad de la muestra equivalente a cerca de 0,15 g de cefoxitina para balón volumétrico de 500 mL, disolver en tampón fosfato pH 7,1 y completar el volumen con el mismo solvente. Utilizar esa solución en como máximo 5 horas.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, y disolver en tampón fosfato pH 7,1 cantidad de cefoxitina SQR suficiente para preparar solución a 0,3 mg/mL de cefoxitina. Utilizar esa solución en como máximo 5 horas.

La eficiencia de la columna no es menor que 2800 platos teóricos. El factor de cola para el pico de la cefoxitina no es mayor que 1,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 1,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de cefoxitina (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>) en la muestra de cefoxi-

tina sódica a partir de las respuestas obtenidas para cefoxitina con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, entre 2 °C y 8 °C.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antimicrobiano.

### CEFOXITINA SÓDICA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene cefoxitina sódica equivalente a, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de cefoxitina (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>).

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**B.** La solución de la muestra a 5% (p/v) en agua responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba. Determinar en el frasco del diluyente.

**pH (5.2.19).** 4,2 a 7,0. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba. Determinar en el polvo no reconstituído.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 1%.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,13 UE/mg de cefoxitina.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Cefoxitina sódica*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* reconstituir el contenido de un frasco ampolla en volumen de agua destilada, exactamente medi-



do, correspondiente a aquel indicado en el frasco del diluyente. Transferir cuantitativamente la solución reconstituida para balón volumétrico de capacidad adecuada y diluir con agua para obtener solución a cerca de 0,3 mg/mL de cefoxitina (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>). Utilizar esa solución en, como máximo, 5 horas

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de cefoxitina (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>) en la solución inyectable reconstituida, a partir de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, entre 2 °C y 8 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CENTELLA ASIÁTICA Centellae folium

*Centella asiatica* (L.) Urban – APIACEAE; 09898

La droga vegetal es constituida por las hojas secas. Contiene, por lo menos, 2,0% de asiaticosideo, en relación al material desecado.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Las láminas foliares son membranáceas, raramente papiráceas, verde grisáceas en la parte adaxial y verdopálidas en la parte abaxial, glabras a tomentosas en ambas las partes, cubiertas de tricomas hialinos de hasta 2 mm, pluricelulares, uniseriados, formados por de los a cinco células. La célula inferior es oriunda de una sola célula basal. Lámina ovada a orbicular reniforme, palminervia, con de cinco a nueve nervaduras, base cordada a truncada, ápice redondeado, obtuso a truncado, margen levemente sinuado a crenadodentada, midiendo 1,5 cm a 7 cm de largo y 1 cm a 6 cm de ancho. La venación es poco densa, actinódroma. Las nervaduras de primera orden son, longitudinalmente, rectilíneas. Las nervaduras de segunda orden presentan ángulo de divergencia moderada. Las ramificaciones de las nervaduras secundarias y terciarias terminan en el epitema de los hidátodos. Las aréolas son pentagonales o poligonales, con vénula simples, curvada o ramificada sólo una vez y dispuesta al acaso. Pecíolo de hasta 15 cm de largo, alargado en la porción basal y canaliculado en la parte adaxial, vilosotomentoso, castaño verdoso a castaño rojizo.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

En vista frontal, la parte adaxial de la epidermis muestra células poligonales de paredes rectas a curvas, estomas proyectados, paracíticos, raros anisocíticos, índice estomático igual a 18, e hidátodos; la cutícula es estriada. La parte abaxial presenta células también poligonales, de mayor tamaño que las de la parte adaxial, estomas proyectados, paracíticos e índice estomático igual a 12; a cutícula es fuer-

temente estriada. Ambas partes de la epidermis presentan tricomas simples, uniseriados, retorcidos, generalmente tricelulares (de los a cinco células), bastante escasos en la parte adaxial. En sección transversal, las partes muestran constituidas por células rectangulares achatadas, alternadas con células cuadrangulares papilosas; la proyección de los estomas puede ser mejor observada y lacutícula es fina. El mesófilo presenta estructura dorsiventral, con de una a tres capas de parénquima en empalizada flojo y parénquima esponjoso ocupando más de la mitad del mesófilo, formado por células oblongas en el sentido horizontal; en estos parénquimas hay drusas de oxalato de calcio. Raros canales secretores (ductos) se encuentran dispuestos junto al floema. En la nervadura mediana, se observan, siempre, de los canales secretores, dispuestos en la región del parénquima fundamental, uno dirigido para la parte adaxial y otro para la abaxial, próximos al sistema vascular y raramente en el floema; el colénquima, del tipo lagunar y presente en ambas partes, está representado por de una a tres capas celulares, especialmente en la parte adaxial. El sistema vascular es colateral, en arco abierto, con varias fibras en zona externa al floema. El pecíolo es fistuloso y, en sección transversal, muestra contorno circular, con de los aristasopuestas en la parte adaxial, separadas por una pequeña región levemente cóncava, dándole aspecto canaliculado. La epidermis presenta células cuadrangulares, algo papilosas, con estomas paracíticos y tricomas simples, pluricelulares, uniseriados, con célula basal más corta que las demás. La cutícula es fina y estriada. Subepidérmicamente hay un colénquima angular, continuo, donde se alterna una capa predominante de células con estrechas regiones de de los a tres capas, o en las aristas hasta cinco. Abajo de este, se sitúa un clorénquima, conteniendo siete haces vasculares colaterales, dispuestos en círculo, separados por largas bandas de parénquima fundamental, habiendo un haz menor en cada arista. Al rededor del floema, en el parénquima fundamental, puede haber células amilíferas. En cada haz vascular hay un envoltorio de fibras, restringido al floema. En el pecíolo, también se observan canales secretores: uno internamente al colénquima, generalmente y regularmente en las regiones en que hay mayor número de capas de este, uno con menor frecuencia dispuesto por toda la estructura, en la región aproximadamente equidistante de los haces vasculares y de la epidermis, de los opuestos entre sí, en un mismo haz vascular, ambos muy próximos al xilema, y uno por haz vascular en las aristas. El parénquima medular es inexistente, por ser el pecíolo fistuloso. En las proximidades de la fistula se encuentran drusas de oxalato de calcio, en las células del parénquima fundamental.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son característicos: tricomas o porciones de ellos, uniseriados; drusas de oxalato de calcio y porciones de células epidérmicas, con estomas paracíticos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, con es-

pesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de cloroformo, ácido acético glacial, metanol y agua (60:32:12:8), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 20 µL de la *Solución (1)* y 5 µL de la *Solución (2)*, preparadas como descrito a continuación.

*Solución (1)*: hervir 3 g de la muestra en 30 mL de mezcla de etanol y agua (1:1). Filtrar y concentrar hasta sequedad. Retomar en 0,5 mL de metanol.

*Solución (2)*: disolver 1 mg de asiaticósido en 1 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y secar en campana por 5 minutos. Nebulizar con anisaldehído SR y calentar en estufa entre 100 °C a 105 °C durante 10 minutos. Nebulizar, nuevamente, con anisaldehído SR y calentar en estufa entre 100 °C a 105 °C por 10 minutos. La mancha principal de coloración acastañada obtenida con la *Solución (1)*, con Rf de aproximadamente 0,50, corresponde en posición a aquella obtenida con la *Solución (2)*, referente al asiaticósido. Se observa también una mancha secundaria de coloración violeta, con Rf aproximado de 0,90.

**B.** Transferir 1 g de la droga en polvo o fragmentada para tubo de ensayo, añadir 10 mL de agua destilada y hervir por 2 minutos. Enfriar y agitar, vigorosamente, por 15 segundos. En seguida, añadir gotas de ácido clorhídrico a 10% (p/v). La espuma formada es persistente, o que caracteriza la presencia de saponinas.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 6%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 11%.

## ÍNDICE DE ESPUMA

Proceder conforme descrito en *Determinación de índice de espuma (5.4.2.10)*. Pesar 1 g de la droga pulverizada, transferir para tubo de ensayo y hervir por 2 minutos. Utilizar 100 mL de agua destilada. Como máximo 100.

## DETERMINACIÓN

### Asiaticósido

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 200 nm; columna de 250 mm de

largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 0,5 mL/minuto.

*Eluyente A*: acetonitrilo.

*Eluyente B*: solución acuosa de ácido fosfórico a 0,5% (v/v).

*Gradiente de la Fase móvil*: adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 40	25 → 50	75 → 50	gradiente lineal

*Solución muestra*: extraer 5 g de la droga seca en polvo con 150 mL de metanol en aparelho de Soxhlet durante 4 horas. Evaporar el solvente en baño maría hasta cerca de 50 mL. Filtrar en embudo de vidrio sinterizado (G4). Transferir el filtrado para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con metanol.

*Solución de referencia (1)*: disolver 30 mg de asiaticósido en 5 mL de metanol.

*Solución de referencia (2)*: diluir la *Solución de referencia (1)* en metanol para obtener solución a 80% (v/v).

*Solución de referencia (3)*: diluir la *Solución de referencia (1)* en metanol para obtener solución a 60% (v/v).

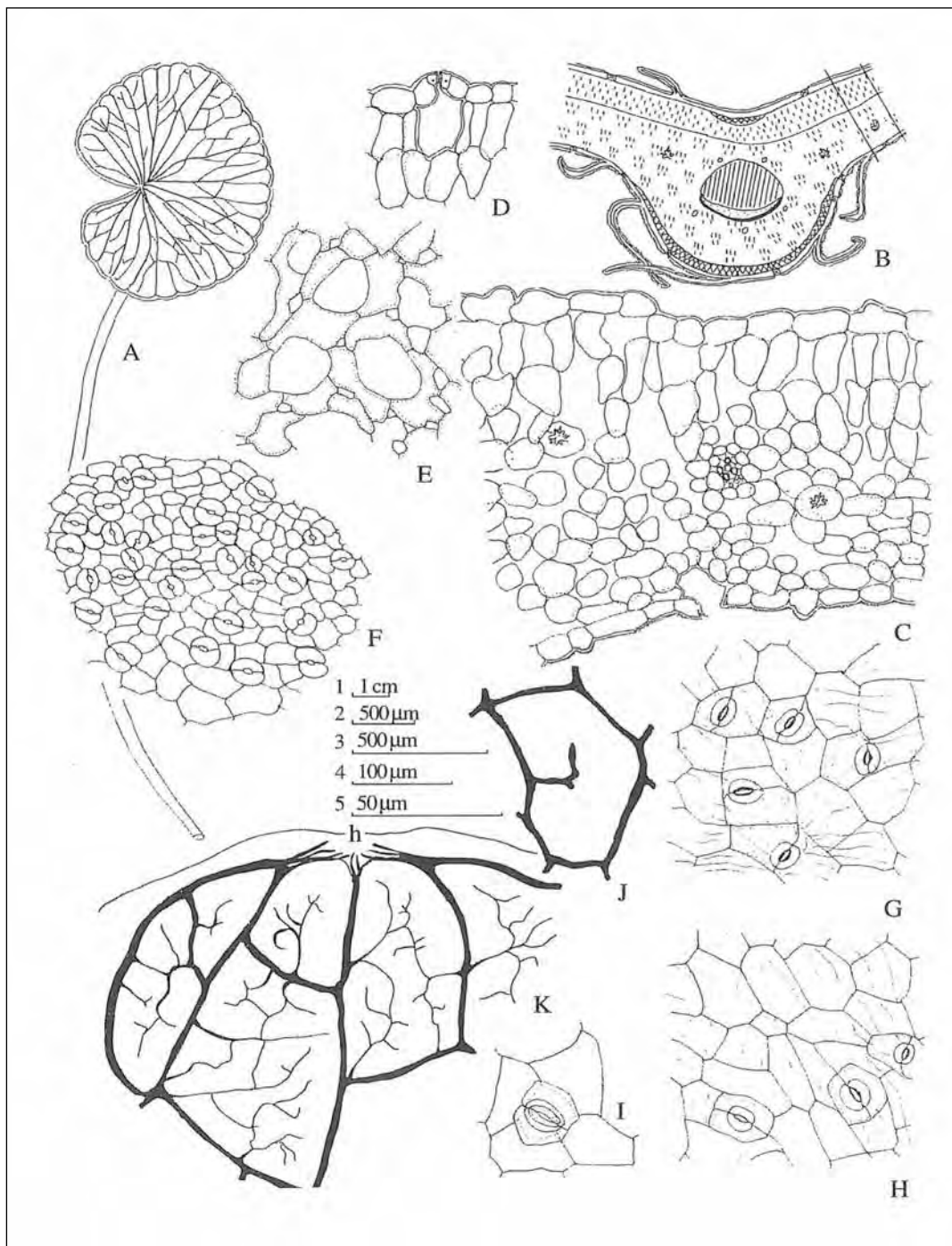
*Solución de referencia (4)*: diluir la *Solución de referencia (1)* en metanol para obtener solución a 40% (v/v).

*Solución de referencia (5)*: diluir la *Solución de referencia (1)* en metanol para obtener solución a 20% (v/v).

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución muestra* y de las *Soluciones de referencia (1), (2), (3), (4) y (5)*. Determinar el área bajo el pico referente al asiaticósido (tiempo de retención de 30 a 40 minutos). Establecer una curva analítica con los valores obtenidos con las *Soluciones de referencia (1), (2), (3), (4) y (5)*. Determinar el área bajo el pico del asiaticósido en la *Solución muestra* y, utilizando la curva analítica, determinar el tenor de asiaticósido en la muestra.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y del calor.

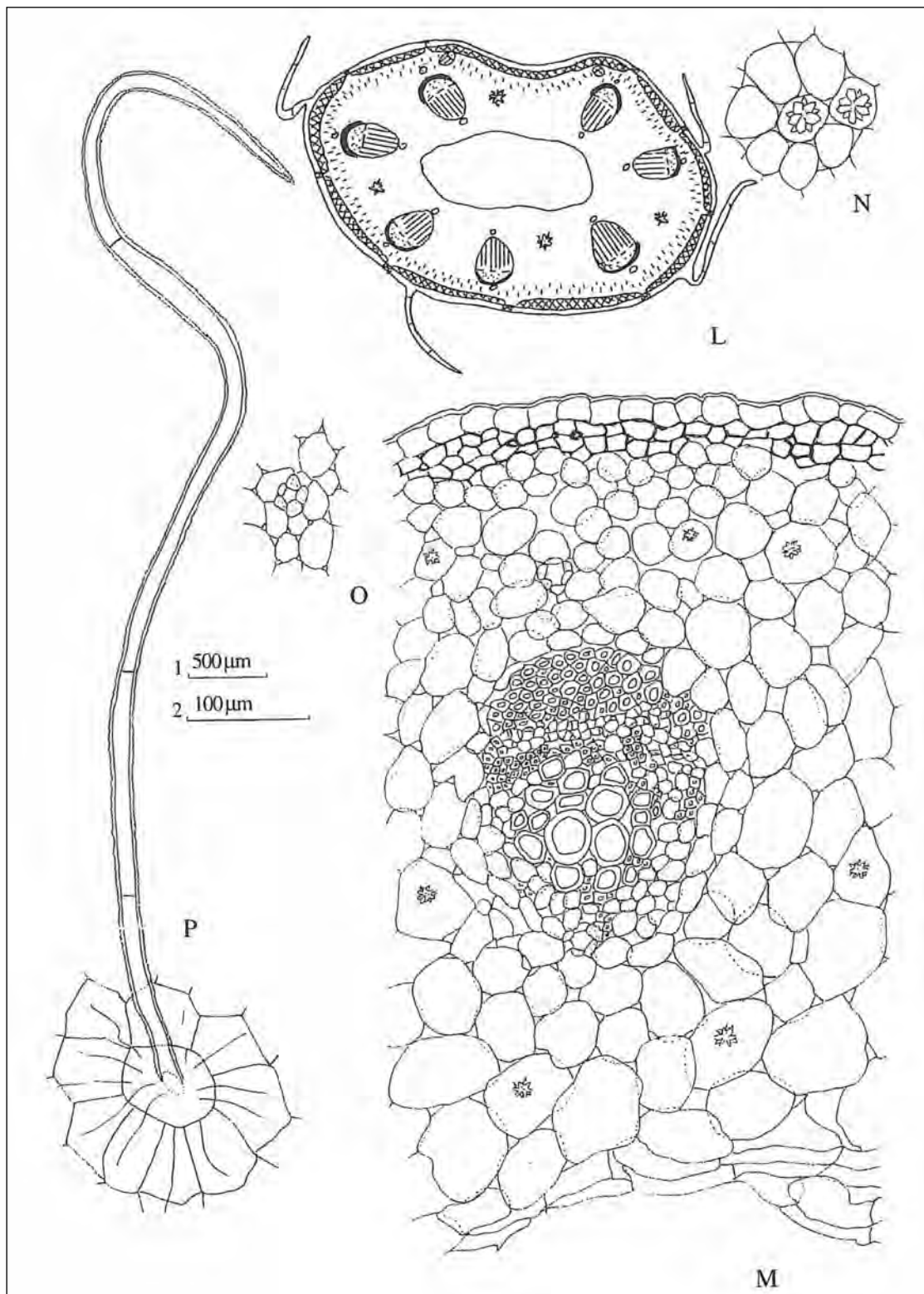


**Figura 1 – Aspectos macroscópicos y microscópicos de *Centella asiatica* (L.) Urban**

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** a 1 cm (regla 1); **K** a 500 μm (regla 2); **B**, **F** y **J** a 500 μm (regla 3); **C**, **D**, **E**, **G** y **H** a 100 μm (regla 4); **I** a 50 μm (regla 5).

**A** – aspecto de la hoja. **B** – esquema de la sección transversal de la hoja en la nervadura media. **C** – sección transversal de la hoja en la región del limbo en la porción indicada en **B**. **D** – detalle de sección transversal de la hoja con estoma y cámara subestomática. **E** – aspecto del parénquima. **F** – hidátodo en la epidermis adaxial. **G** – epidermis adaxial. **H** – epidermis abaxial. **I** – detalle de estoma paracítico. **J** – arquitectura foliar: aréola. **K** – arquitectura foliar: margen ehidátodo.





**Figura 2 – Aspectos microscópicos de *Centella asiatica* (L.) Urban**

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **L** a 500  $\mu\text{m}$  (regla 1); **M** a **P** a 100  $\mu\text{m}$  (regla 2).

**L** – esquema del peciolo en sección transversal. **M** – detalle de una porción transversal del peciolo. **N** – drusas de oxalato de calcio. **O** – canal secretor. **P** – tricoma simple multicelular.



## CETOCONAZOL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ .

### IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de *n*-hexano, acetato de etilo, metanol, agua y ácido acético glacial (42:40:15:2:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: pesar y pulverizar los comprimidos. Disolver cantidad de la muestra equivalente a 50 mg de cetoconazol en cloroformo, agitar por cerca de 2 minutos, completar el volumen para 50 mL con el mismo solvente y filtrar.

*Solución (2)*: disolver 10 mg de cetoconazol SQR en cloroformo y completar el volumen para 10 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma en cuba no saturada. Retirar la placa y dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1)**. Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1)**. Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2)**. Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1)**. Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6)**. Cumplela prueba.

### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución*: ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos*: palas, 50 rpm

*Tiempo*: 30 minutos

*Procedimiento*: después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir con ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 270 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de cetoconazol SQR en la concentración de 0,0001 % (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia*: no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$  se disuelven en 30 minutos.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2)**. Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3)**. Cumplela prueba.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 225 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de metanol y acetato de amonio a 0,5% (p/v) (95:5).

*Solución muestra*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo, exactamente pesado, equivalente a 0,1 g de cetoconazol para balón volumétrico de 50 mL, añadir 30 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 30 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Diluir el filtrado hasta la concentración de 0,1 mg/mL, utilizando metanol como solvente.

*Solución estándar*: disolver cantidad, exactamente pesada, de cetoconazol SQR en metanol y diluir con el mismo solvente para obtener solución a 0,1 mg/mL.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$  en los comprimidos a partir de las repostas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CETOCONAZOL SHAMPOO

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ .

### IDENTIFICACIÓN

El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 232 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura de 40 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Tampón fosfato pH 7,0*: disolver 2,8 g de fosfato de sodio dibásico anhidro, en 1000 mL de agua. Ajustar el pH para 7,0 con ácido fosfórico.

*Fase móvil*: preparar una mezcla de acetonitrilo, metanol, tetrahidrofurano y *Tampón fosfato pH 7,0* (390:95:15:500), acrescentando 2,5 mL de hidróxido de tetrametilamonio a 25% (p/v) en metanol, filtrada y degaseificada.

*Solución muestra*: transferir una cantidad cuidadosamente pesada de xampu, equivalente a 20 mg de cetoconazol para un balón volumétrico de 100 mL. Añadir al balón 70 mL de metanol y agitar en ultrasonido por 30 minutos para disolver. Completar el volumen con metanol y filtrar en papel de filtro. Transferir 2,5 mL de esa preparación para un balón volumétrico de 10 mL, acrescentar 1,5 mL de metanol. Completar el volumen con agua y mezclen.

*Solución estándar*: pesar exactamente, cerca de 10 mg de cetoconazol SQR y transferir para un balón volumétrico de 100 mL. Añadir al balón 70 mL de metanol y agitar para disolver. Completar el volumen con metanol y mezclen. Transferir una alícuota de 5 mL para balón volumétrico de 10 mL. Añadir 1 mL de metanol y completar el volumen con agua.

El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

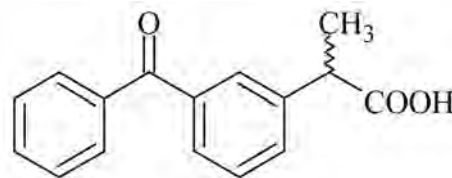
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticamente cerrados y al abrigo del calor excesivo.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### KETOPROFENO Ketoprofenum



$C_{16}H_{14}O_3$ ; 254,28  
cetoprofeno; 01960

Ácido 3-benzoil- $\alpha$ -metilbenzoacético  
[22071-15-4]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,0% de  $C_{16}H_{14}O_3$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona, en etanol y cloruro de metileno.

**Constantes físico químicas.**

*Banda de fusión (5.2.2)*: 94 °C a 97 °C.

*Poder rotatorio específico (5.2.8)*: +1° a -1°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 1% (p/v) en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de la cetoprofeno SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de solución a 0,0001% (p/v) en etanol, exhibe máximos de absorción en 255 nm. La absorbancia en 255 nm es de 0,615 a 0,680.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Pureza cromatográfica.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 233 nm, columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

**Tampón pH 3,5:** disolver 68,0 g de fosfato de potasio monobásico en 1000 mL de agua y ajustar el pH para  $3,5 \pm 0,1$ , con ácido fosfórico.

**Fase móvil:** mezcla de agua, acetonitrilo y **Tampón pH 3,5** (55:43:2).

**Solución muestra:** disolver una cantidad exactamente pesada de la muestra en **Fase móvil** para obtener solución a 200 µg/mL. Proteger esta solución de la luz.

**Solución estándar:** disolver una cantidad exactamente pesada de cetoprofeno SQR en **Fase móvil** para obtener solución a 200 µg/mL. Proteger esta solución de la luz.

Inyectar réplicas de 20 µL de la **Solución estándar**. La eficiencia de la columna no es menor que 2250 platos teóricos. El factor de cola para el pico del cetoprofeno no debe ser mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 5,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de la **Solución muestra** y de la **Solución estándar**, registrar los cromatogramas por, por lo menos, tres veces el tiempo de retención del cetoprofeno, y medir las áreas correspondientes a los picos de impurezas. Calcular el porcentaje de cada impureza presente. No más que 0,2% de cada impureza individual es encontrada, y la suma de todas las impurezas no es superior a 1,0% del área del cetoprofeno obtenida con la **Solución muestra**.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *el Método I*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 60° C, bajo presión reducida, por 4 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,2 g de la muestra, previamente desecada, transferir para Erlenmeyer de 250 mL y disolver en 25 mL de etanol. Añadir 25 mL de agua y 0,5 mL de rojo de fenol SI. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV. Alternativamente, determinar el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 25,428 mg de  $C_{16}H_{14}O_3$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio.

## CUCHARERO *Echinodorus folium*

*Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltld.) Micheli – ALISMATACEAE

La droga vegetal es constituida por las hojas secas conteniendo, no mínimo, 2,8% de derivados del ácido *o*-hidroxicinámico, expresados en verbascósido ( $C_{29}H_{36}O_{15}$ , 624,6).

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Las hojas secas poseen olor característico y sabor amargo.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Hojas simples, coriáceas, cordiformes, con base cordada y ápice agudo a redondeado. Lámina foliar de dimensiones variadas, dependiendo de la condición ambiental, de 10 cm a 35 cm de largo y 20 cm a 25 cm de ancho en la porción mediana; pecíolo largo de sección transversal circular a ovalada, con expansiones aladas cortas y estriaciones longitudinales. Lanervación es del tipo campilódroma, con 12 a 14 nervaduras de calibres semejantes, que parten de un único punto en la base del limbo, prominentes en la parte abaxial. De estas partenervaduras de menor calibre, paralelas entre sí, y de estas las terciarias, culminando en la formación de aréolas cerradas con terminaciones poco ramificadas. Tanto la lámina cuanto el pecíolo son pubescentes, relativamente ásperos por la presencia de tricomas estrellados. Ductos secretores translúcidos son abundantes por toda la lámina foliar, por veces visualizados sin auxilio de lentes.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Lámina foliar con epidermis uniestratificada recubierta por cutícula delgada dotada de pequeñas papilas que aparecen como puntos brillantes en la microscopía óptica, también presentes en el pecíolo. Lámina anfiestomática, con estomas en el mismo nivel que las demás células epidérmicas, paralelocíticos, con células de guarda alargadas, contando con de los pares de células subsidiarias adyacentes, siendo la más proximal alargada y fina, por veces visualizadas con cierta dificultad debido al poco contraste obtenido en sus paredes. En vista frontal, en ambas partes de la lámina, hay células epidérmicas comunes con formatos y dimensiones variadas, cuyas paredes anticlinales pueden ser relativamente rectas hasta sinuosas, a pesar de que este último formato sea más común en la parte abaxial. Sobre las nervaduras no hay estomas y las células epidérmicas son rectangulares, a veces muy alargadas en relación al mayor eje de la hoja. También sobre las nervaduras están tricomas pluricelulares, estrellados. En secciones transversales se verifica que las células epidérmicas son voluminosas y las cámaras subestomáticas son amplias. El mesófilo está compuesto por apenas una capa de parénquima en empalizada, con células poco alargadas, y parénquima esponjoso, cuyas células presentan pequeñas expansiones braciiformes. Las nervaduras de mayor calibre son biconvexas, con curvatura más expresiva junto a la parte abaxial, contan-

do con aerénquima en abundancia, el cual forma amplias lagunas por toda la extensión de la estructura. En estas lagunas, dispuestas transversalmente, están trabéculas de células braciiformes con reentradas espesadas, permitiendo la formación de espacios intercelulares triangulares. Por todo el aerénquima están dispuestos ductos secretores. En la nervadura principal están tres haces vasculares de mayor calibre, colaterales, en arco abierto con bordes elevados, con pequeña laguna en el protoxilema, parcialmente envueltos por calotas de fibro esclereidas, largas y con paredes lignificadas. Dispuestos concéntricamente, están entre 8 a 11 haces vasculares menos calibrosos, también en arco abierto, pero contando con esclerénquima apenas junto al floema. Las nervaduras de menor calibre, dispuestas en el mesófilo, son colaterales con calota de pocos elementos esclerenquimáticos en ambos polos de tejidos conductores. Una única capa de células parenquimáticas, voluminosas y delgadas, compone el borde de los haces vasculares. El peciolo presenta células epidérmicas poliédricas, alargadas longitudinalmente. En sección transversal se verifica que esta porción foliar está llena por aerénquima, con las mismas características de la nervadura principal, inclusive los ductos secretores y trabéculas con células braciiformes. Diversas células de este aerénquima están repletas de granos de almidón. Los haces vasculares más calibrosos (de uno a de los) están dispuestos en la región central del peciolo, con tres grupos concéntricos de haces vasculares, menos calibrosos en dirección a la periferia, semejantes al de la nervadura principal, pero contando con una laguna de protoxilema de grandes dimensiones. Como en la nervadura principal, los haces de menor calibre presentan esclerénquima apenas junto al polo floemático. Tanto en los tejidos de la lámina foliar cuanto del peciolo no fueron detectadas reacciones positivas para polifenoles (cloruro férrico a 10% (p/v)) o sustancias lipídicas (Sudan IV).

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las características establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: fragmentos de epidermis de la lámina foliar, con estomas paralelocíticos y células epidérmicas de contornos sinuosos, recubiertas por cutícula ornamentada; haces de fibro esclereidas asociados a células con pequeñas expansiones braciiformes, del parénquima esponjoso; conjuntos de células tabulares, alargadas longitudinalmente; células braciiformes con reentradas espesadas, que componen las trabéculas de la nervadura principal y peciolo, hay en abundancia.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice  $F_{254}$ , con espesor de 250  $\mu\text{m}$ , como soporte, y mezcla de acetato de etilo, tolueno, ácido fórmico y agua (100:10:10:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución (1)* y 5  $\mu\text{L}$  de las *Soluciones (2)*, (3) y (4), separadamente, preparadas antes del uso, como descrito a continuación.

*Solución (1)*: turbolisar, exactamente, cerca de 10 g de la droga vegetal molida en 100 mL de etanol a 70% (v/v) durante 15 minutos, con intervalos de 5 minutos, de forma que la temperatura no exceda 40 °C. Filtrar, eliminar el etanol en evaporador rotatorio bajo presión reducida. Extraer la fase acuosa resultante con tres porciones de 25 mL de acetato de etilo en embudo de separación (125 mL). Dejar en reposo en freezer (-18 °C) por 15 minutos, para total separación de las fases. Reunir las fracciones orgánicas y lavar con 50 mL de agua. Evaporar la fracción obtenida en evaporador rotatorio bajo presión reducida hasta residuo. Retomar el residuo con 1 mL de metanol.

*Solución (2)*: pesar cerca de 1 mg de ácido caféico y disolver en 1 mL de metanol.

*Solución (3)*: pesar cerca de 1 mg de isorientina y disolver en 1 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar en campana de extracción. Nebulizar la placa con difenilborato de aminoetanol SR y dejar secar en campana de extracción. La mancha de coloración acastañada obtenida con la *Solución (1)*, con  $R_f$  de aproximadamente 0,90, corresponde en posición a aquella obtenida con la *Solución (2)*. Logo abajo de esa, es obtenida una mancha verdosa, con  $R_f$  de aproximadamente 0,82, en la región del cromatograma de la *Solución (1)*. No cuadrante inferior del cromatograma, a la mancha de coloración amarilla intenso obtenida con la *Solución (1)*, con  $R_f$  de 0,28, corresponde en posición a aquella obtenida con la *Solución (3)*, referente a la isorientina. Inmediatamente abajo de la, es obtenida en la región del cromatograma de la *Solución (1)* otra mancha de coloración amarilla intenso, con  $R_f$  de 0,22, que corresponde a la swertia-japonina.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2)**. Como máximo 2,0%.

**Agua (5.4.2.3)**. Como máximo 9,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4)**. Como máximo 11,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10)**. Como máximo 13,0%.

## DETERMINACIÓN

### Derivados del ácido *o*-hidroxicinâmico

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible* (5.2.14). Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución stock*: pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de la droga pulverizada (210  $\mu\text{m}$ ) y añadir 90 mL de etanol a 50% (v/v) en balón de fondo redondo de 250 mL. Llevar a reflujo por 30 minutos. Enfriar y filtrar para balón volumétrico de 100 mL. Lavar el balón de fondo redondo y el filtro con 10 mL de etanol a 50% (v/v) para el balón volumétrico. Completar el volumen con etanol 50% (v/v).



*Solución muestra:* añadir, volumétricamente, en balón volumétrico de 10 mL, 1 mL de la *Solución stock*, 2 mL de ácido clorhídrico 0,5 M, 2 mL de la mezcla de nitrito de sodio a 20% (p/v) y molibdato de sodio a 20% (p/v) (1:1). Añadir 2 mL de solución de hidróxido de sodio a 8% (p/v) y completar el volumen con etanol 50% (v/v).

*Solución blanco:* añadir, volumétricamente, en balón volumétrico de 10 mL, 1 mL de la *Solución stock*, 2 mL de ácido clorhídrico 0,5 M, 2 mL de solución de hidróxido de sodio a 8% (p/v) y completar el volumen con etanol 50% (v/v).

Medir la absorbancia de la *Solución muestra*, inmediatamente después de su preparo, en el largo de onda de 525 nm, utilizando la *Solución blanco* para el ajuste del cero. Calcular el tenor de derivados del ácido *o*-hidroxicinámico, expresado en porcentaje de verbascósido, según la ex-

presión a continuación. Considerar la absorptividad específica del verbascósido igual a 185.

$$TA = \frac{A \times 1000}{185 \times m}$$

en que

*TA* = teor de derivados del ácido *o*-hidroxicinámico, expresado en verbascósido (%);

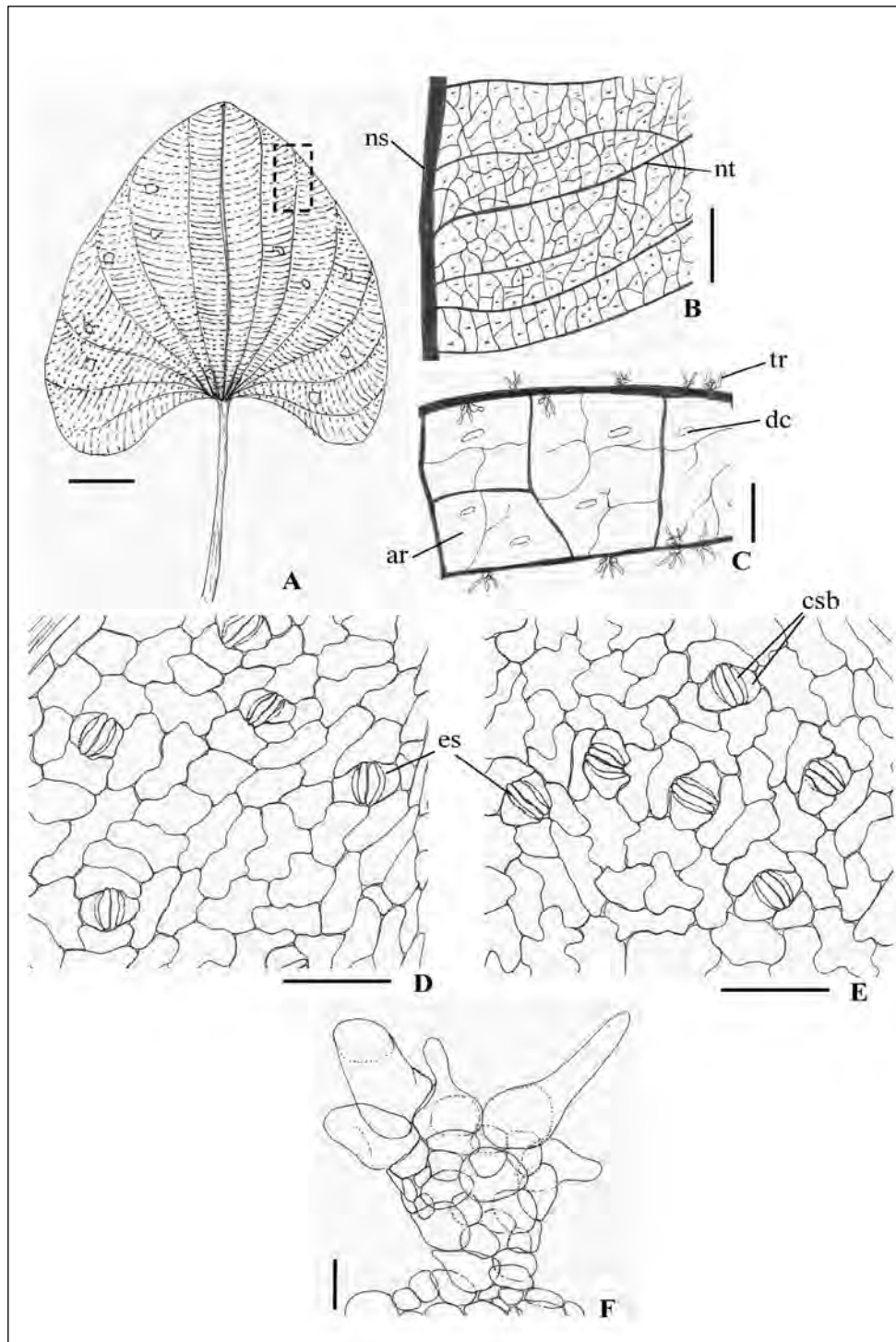
*A* = absorbancia de la *Solución muestra*;

*m* = masa de la muestra utilizada en el ensayo, en gramos, considerando la determinación de agua.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y del calor.

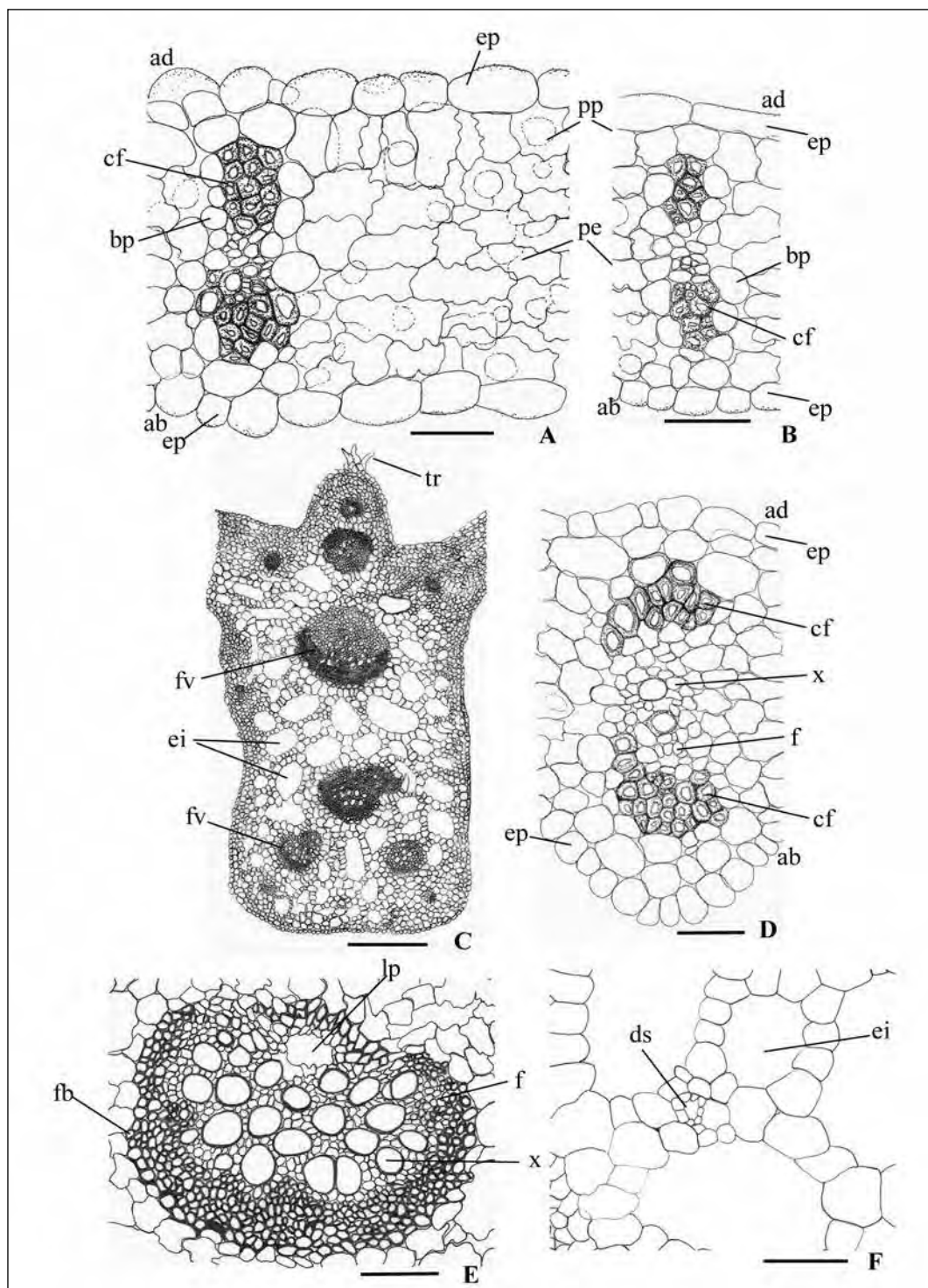
C



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** a 8 cm, en **B** a 5 mm, en **C** a 1 mm, en **D** y **E** a 100  $\mu\text{m}$ , en **F** a 50  $\mu\text{m}$ .

**A** – aspecto general de la hoja, en vista frontal. **B** – detalle parcial de nervaduras secundarias (ns) y de nervaduras terciarias (nt) destacadas en **A**. **C** – detalle de algunas aréolas y terminaciones vasculares de la lámina foliar: aréola (ar); ducto secretor (dc); tricoma estrellado (tr). **D** – detalle de porción de la epidermis de la lámina foliar dirigida para la parte adaxial, en vista frontal: estoma (es). **E** – detalle de porción de la epidermis de la lámina foliar dirigida para la parte abaxial, en vista frontal: células subsidiarias (csb); estoma (es). **F** – detalle de un tricoma estrellado.

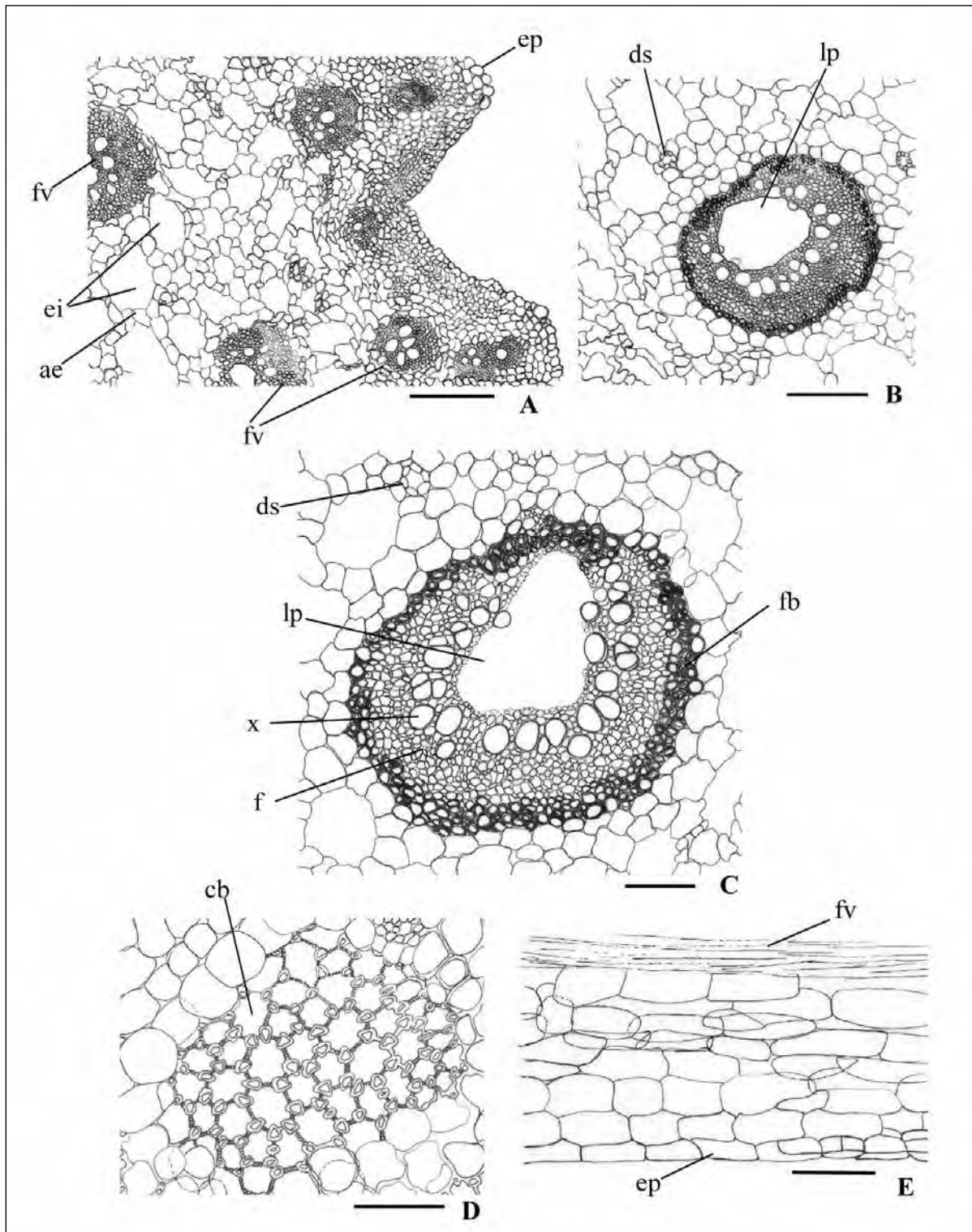


**Figura 2 – Aspectos microscópicos de *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli**

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **A, B y D** a 50  $\mu\text{m}$ , en **C** a 500  $\mu\text{m}$ , en **E** y **F** a 100  $\mu\text{m}$ .

**A** – detalle de porción del mesófilo en la región mediana de la lámina foliar, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); borde parenquimático (bp); calota de fibras (cf); epidermis (ep); parénquima esponjoso (pe); parénquima en empalizada (pp). **B** – detalle de porción del mesófilo en la región mediana de la lámina foliar, evidenciando haz terciario, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); borde parenquimático (bp); calota de fibras (cf); epidermis (ep); parénquima esponjoso (pe); parénquima en empalizada (pp). **C** – detalle de la región de la nervadura principal, en sección transversal: espacio intercelular (ei); haz vascular (fv); tricoma estrellado (tr). **D** – detalle de porción del mesófilo, evidenciando un haz vascular, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); calota de fibras (cf); epidermis (ep); floema (f); xilema (x). **E** – detalle de un haz vascular de la nervadura principal, en sección transversal: floema (f); fibra esclerificada (fb); laguna del protoxilema (lp); xilema (x). **F** – detalle de porción del aerénquima en la región de la nervadura principal, en sección transversal: ducto secretor (ds); espacio intercelular (ei).





**Figura 3** – Aspectos microscópicos de *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli

Complemento de la explicación de la **Figura 3**. Las escalas corresponden en **A** y **B** a 200  $\mu\text{m}$ ; en **C**, **D** y **E** a 100  $\mu\text{m}$ .

**A a D** – secciones transversales del peciolo. **A** – detalle de porción del peciolo: aerénquima (ae); espacio intercelular (ei); epidermis (ep); haz vascular (fv). **B** – detalle de porción del peciolo, en la región del aerénquima, evidenciando un haz vascular: ducto secretor (ds); laguna del protoxilema (lp). **C** – detalle de un haz vascular, en la región central del peciolo: ducto secretor (ds); floema (f); fibro esclereida (fb); laguna del protoxilema (lp); xilema (x). **D** – detalle de las trabéculas del peciolo: célula braciforme (cb). **E** – detalle parcial del aerénquima en sección longitudinal: epidermis (ep); haz vascular (fv).



## CIANOCOBALAMINA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 115,0% de la cantidad declarada de  $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ .

### IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en ultravioleta y no visible (5.2.14), en la banda de 300 nm a 550 nm, de la solución muestra obtenida en *el Determinación*, exhibe máximos de absorción idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar. La razón entre los valores de absorbancia medidos en 361 nm y 550 nm está comprendida entre 3,15 y 3,40.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,0.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas Bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,4 UE/mg de cianocobalamina.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 0,3 mg de cianocobalamina para balón volumétrico y diluir en agua hasta concentración de 0,003% (p/v). Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 361 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$  en la solución inyectable a partir de las lecturas obtenidas.

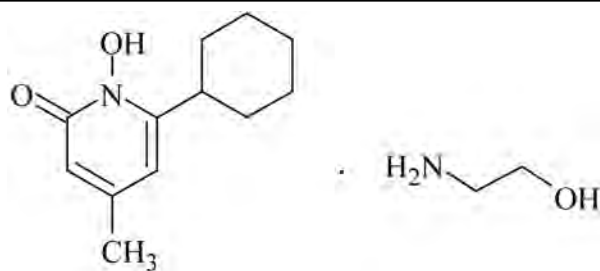
### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente de dosis simples de vidrio tipo I, a la temperatura ambiente y protegido de la luz.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CICLOPIROX OLAMINA Ciclopirox olaminum



$C_{12}H_{17}NO_2 \cdot C_2H_7NO$ ; 268,35  
ciclopirox olamina; 09336

6-Cicloexil-1-hidroxi-4-metil-2(1H)-piridinona con  
2-aminoetanol (1:1)  
[41621-49-2]

Contiene, por lo menos, 97,5% y, como máximo, 101,5% de  $C_{12}H_{17}NO_2 \cdot C_2H_7NO$ , con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o amarillo pálido.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, muy soluble en etanol y cloruro de metileno, levemente soluble en acetato de etilo, prácticamente insoluble en ciclohexano.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ciclopirox olamina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de amoníaco 13,5 M, agua y etanol (10:15:75) como fase móvil. Preparar de los placas. Aplicar, separadamente, a la cada placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 25 mg de la muestra en metanol y diluir en balón volumétrico de 10 mL utilizando el mismo solvente.

*Solución (2):* disolver 25 mg de ciclopirox olamina SQR en metanol y diluir en balón volumétrico de 10 mL utilizando el mismo solvente.

Antes de desarrollar el cromatograma, lavar las placas por el paso de la mezcla de 10 volúmenes de amoníaco 13,5 M, 15 volúmenes de agua y 75 volúmenes de etanol. La mezcla debe migrar hasta el topo de la placa. Dejar que las placas se sequen a temperatura ambiente durante 5 minutos. Desarrollar los cromatogramas. Retirar la placa, dejar

secar al aire durante 10 minutos. Para una de las placas, examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. Nebulizar la placa con cloruro férrico a 1% (p/v) en metanol. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. Para a otra placa, nebulizar con ninhidrina SR y calentar hasta 110 °C hasta o aparición de las manchas. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 8,0 a 9,0. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa bajo fuerte vacío. Como máximo 1,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

*Emplear un de los métodos a continuación descritos.*

**A.** Disolver 0,2 g de la muestra, previamente desecada, en 2 mL de metanol. Añadir 38 mL de agua, agitar y titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV. Determinar el punto potenciométricamente. Hacer el blanco y efectuar las correcciones necesarias. Determinar el factor de corrección del hidróxido de sodio 0,1 M SV, utilizando 0,1 g de ácido benzoico, previamente pesado y titular en las condiciones descritas superior. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 26,84 mg de ciclopirox olamina ( $C_{12}H_{17}NO_2 \cdot C_2H_7NO$ ).

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos por difusión en agar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros.

*Microorganismo: Candida albicans ATCC 10231.*

*Medios de cultivo:* solución fisiológica estéril para estandarización del inóculo y medio de cultivo número 19 para la capa inoculada.

*Solución muestra:* pesar, exactamente, el equivalente a 25 mg de la muestra y transferir para balón volumétrico de 25 mL con auxilio de dimetilsulfóxido. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 56 µg/mL, 84 µg/mL y 126 µg/mL, utilizando tampón fosfato pH 7,2, estéril, como solvente.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, el equivalente a 25 mg de ciclopirox olamina SQR y transferir para balón volumétrico de 25 mL con auxilio de dimetilsulfóxido. Com-

pletar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 56 µg/mL, 84 µg/mL y 126 µg/mL, utilizando tampón fosfato pH 7,2, estéril, como solvente.

*Procedimiento:* añadir 8 mL de medio de cultivo número 19, inoculado a la 1% con la suspensión padronizada del microorganismo, en cada placa, esperar solidificar y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico por difusión en agar (5.5.3.3.1)*. Calcular la potencia de la muestra en µg de ciclopirox olamina por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antifúngico.

### CICLOPIROX OLAMINA SOLUCIÓN TÓPICA

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{17}NO_2 \cdot C_2H_7NO$ .

#### IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución concentrada a 0,0008% (p/v) en metanol, exhibe máximos y mínimos, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de ciclopirox olamina SQR.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

#### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo: Candida albicans ATCC 10231.*

**Medios de cultivo:** solución fisiológica estéril para estandarización del inóculo y medio número 19 para la capa inoculada.

**Tampón fosfato pH 7,2, estéril:** juntar 250 mL de fosfato de potasio monobásico 0,2 M y 175 mL de hidróxido de sodio 0,2 M. Completar el volumen a 1000 mL. Esterilizar la solución por 20 minutos en autoclave a 121 °C.

**Solución muestra:** transferir, con auxilio de pipeta volumétrica, el equivalente a 25 mg de ciclopirox olamina para balón volumétrico de 25 mL con auxilio de dimetilsulfóxido. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 56 µg/mL, 84 µg/mL y 126 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato pH 7,2, estéril* como diluyente.

**Solución estándar:** pesar, exactamente, el equivalente a 25 mg de ciclopirox olamina SQR y transferir para balón volumétrico de 25 mL con auxilio de dimetilsulfóxido. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 56 µg/mL, 84 µg/mL y 126 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato pH 7,2, estéril* como diluyente.

**Procedimiento:** añadir 8 mL de medio número 19, inoculado a 1% con la suspensión padronizada del microorganismo, en cada placa, esperar solidificar y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico por difusión en agar (5.5.3.3.1)*. Calcular la cantidad, en µg de ciclopirox olamina en la muestra, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar y muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 300 nm; columna de 250 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano cubierta (5 µm), mantenida a temperatura de 30 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

**Fase móvil:** mezcla de acetonitrilo y agua (50:50).

**Solución muestra:** transferir el equivalente a 25 mg de ciclopirox olamina para balón volumétrico de 25 mL. Diluir con dimetilsulfóxido y completar el volumen con el mismo solvente.

**Solución estándar:** transferir 25 mg de ciclopirox olamina SQR para balón volumétrico de 25 mL. Diluir con dimetilsulfóxido y completar el volumen con el mismo solvente.

**Procedimiento de derivatización:** transferir, separadamente, 2 mL de *Solución estándar* para tubo de ensayo de 10 mL. Añadir 1 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y 0,2 mL de sulfato de dimetila. Agitar en vórtex. Colocar en baño maría a 37 °C, por 15 minutos. Añadir 0,2 mL de trietilamina. Agitar en vórtex. Diluir la solución resultante con *Fase móvil*, hasta la concentración de 40 µg/mL. Repetir el mismo procedimiento para 2 mL de *Solución muestra*.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones muestra y estándar* resultantes después o proceso de derivatización, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>NO en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

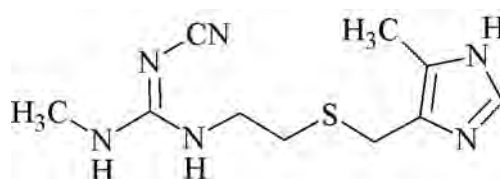
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CIMETIDINA Cimetidinum



C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S; 252,34

cimetidina; 02073

*N*-Ciano-*N'*-metil-*N''*-[2-[[4-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]tio]etil]guanidina  
[51481-61-9]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,5% de C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en agua, soluble en etanol y prácticamente insoluble en cloruro de metileno y en éter etílico. Soluble en ácidos minerales diluidos.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 139 °C a 144 °C. Si necesario, disolver la sustancia en alcohol isopropílico, evaporar hasta sequedad y determinar nuevamente a banda de fusión.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación A*. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B. y C.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, desecada a 105 °C, hasta peso constante, y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de cimetidina SQR, preparada de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de una solución 0,0005% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M exhibe máximo en 221 nm,

idéntico al observado en el espectro de solución similar de cimetidina SQR.

**C.** Proceder conforme descrito en *Sustancias Relacionadas*. La mancha principal obtenida con la *Solución (2)* es similar en posición, color y tamaño a aquella obtenida con la *Solución (6)*.

**D.** Disolver cerca de 1 mg de la muestra en mezcla de 1 mL de etanol absoluto y 5 mL de solución de ácido cítrico a 2% (p/v) en anhídrido acético, recientemente preparada. Calentar en baño maría durante 10 a 15 minutos. Se desarrolla coloración violeta-rojiza.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de amoníaco 13,5 M, metanol y acetato de etilo (15:20:65), como fase móvil. Saturar a cuba, por 15 minutos, con o vapor de la fase móvil. Aplicar separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,5 g de la muestra en 10 mL de metanol.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 10 mL con metanol.

*Solución (3):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con metanol y diluir 20 mL de esta solución para 100 mL con metanol.

*Solución (4):* diluir 5 mL de la *Solución (3)* para 10 mL con metanol.

*Solución (5):* diluir 5 mL de la *Solución (4)* para 10 mL con metanol.

*Solución (6):* disolver 10 mg de cimetidina SQR en 2 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar en corriente de aire, dejar bajo vapor de yodo hasta obtener o máximo contraste de las manchas y examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida con la *Solución (1)* (5%) no es más intenso que la mancha principal obtenida con la *Solución (3)* (0,001%) y, como máximo, de los manchas pueden ser más intensas que la mancha principal obtenida con la *Solución (4)* (0,0005%). Para que el ensayo sea válida, el cromatograma obtenido con la *Solución (5)* debe presentar mancha nítidamente visible.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa a 105 °C, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,2 %.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver, exactamente, cerca de 0,2 g de la muestra en 60 mL de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 25,234 mg de C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), flujo de la *Fase móvil* de 1,2 mL/minuto.

*Fase Móvil:* mezclen 200 mL de metanol, 0,3 mL de ácido fosfórico y completar el volumen para 1000 mL con agua.

*Solución muestra:* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en una parte de metanol y cuatro partes de agua, obteniendo solución a 0,4 mg/mL. Dejar no ultrasónico por 15 minutos. Realizar diluciones sucesivas hasta concentración de 8 µg/mL, utilizando *Fase móvil* como diluyente.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de cimetidina SQR en una parte de metanol y cuatro partes de agua, para obtener una solución a 0,1 mg/mL. Diluir con *Fase móvil*, para obtener solución a 8 µg/mL.

La eficiencia de la columna no debe ser menor que 1000 platos teóricos/metro. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Calcular la cantidad de C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S en la muestra a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antihistamínico H<sub>2</sub>.



## CIMETIDINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{10}H_{16}N_6S$ .

### IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método A. de *Determinación*, exhibe máximo en 221 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de cimetidina SQR.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* cesta, 100 rpm

*Tiempo:* 15 minutos

*Procedimiento:* retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y, si necesario, diluir con ácido sulfúrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 218 nm (5.2.14), utilizando ácido sulfúrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de cimetidina ( $C_{10}H_{16}N_6S$ ) disuelta en el medio, comparando con las lecturas obtenidas con la de la solución de cimetidina SQR, en la concentración de 0,0005% (p/v) preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{10}H_{16}N_6S$  se disuelven en 15 minutos.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a

0,1 g de cimetidina para balón volumétrico de 200 mL, añadir 50 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Agitar por 30 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Realizar diluciones sucesivas hasta concentración de 0,0005% (p/v), utilizando ácido clorhídrico 0,1 M como solvente. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 221 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_{16}N_6S$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en el método B. de *Determinación* de la monografía de *Cimetidina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 40 mg de cimetidina para balón volumétrico de 100 mL, añadir 20 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con agua, homogeneizar y filtrar. Realizar diluciones sucesivas hasta concentración de 8 µg/mL, utilizando *Fase móvil* como solvente.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_{16}N_6S$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, a la temperatura ambiente y protegidos de la luz.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CIMETIDINA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{10}H_{16}N_6S$ . Cimetidina solución inyectable es una solución estéril de clorhidrato de cimetidina en agua para inyectables.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Diluir la solución inyectable, sucesivamente, en ácido clorhídrico 0,1 M, para obtener concentración de 0,0005% (p/v) de cimetidina. Utilizar clorhidrato de cimetidina SQR y el mismo solvente, para preparar solución en la misma concentración de cimetidina. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda observados en el espectro de la solución de clorhidrato de cimetidina SQR.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

C. La solución inyectable responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 3,8 a 6,0.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba. Utilizar el *Método de filtración en membrana* o el *Método de inoculación directa en medio de cultivo*.

**Endotoxinas Bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,5 EU/mg de clorhidrato de cimetidina.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir un volumen de la solución inyectable equivalente a 0,1 g de cimetidina para balón volumétrico de 200 mL, completar el volumen con ácido clorhídrico 0,1 M y homogeneizar. Diluir sucesivamente con el mismo solvente hasta concentración de 0,0005% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración y en el mismo solvente, utilizando clorhidrato de cimetidina SQR. Medir las absorbancias de las soluciones en 221 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_{16}N_6S$  en la solución inyectable a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 300 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3  $\mu$ m a 10  $\mu$ m); flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* transferir 200 mL de metanol y 0,3 mL de ácido fosfórico para balón volumétrico de 1000 mL, completar con agua, homogeneizar y filtrar.

*Solución muestra:* transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 0,25 g de clorhidrato de cimetidina para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar. Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 200 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de clorhidrato de cimetidina SQR en mezcla de agua y metanol (80:20) para obtener solución a 0,5 mg/mL. Transferir 2,5 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

La eficiencia de la columna determinada para el pico del analito no es menor que 1000 platos teóricos. El factor de retención no es menor que 0,6. El desvío estándar relativo

de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 50  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{10}H_{16}N_6S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente de dosis simples de vidrio tipo I, a temperatura ambiente y protegido de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ . Ciprofloxacino solución inyectable es una solución de ciprofloxacino en agua para inyectables, en solución de glucosa a 5% (p/v) o de cloruro de sodio a 0,9% (p/v), preparada con ácido láctico.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de cloruro de metileno, metanol, hidróxido de amonio y acetonitrilo (4:4:2:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, previamente saturada por 15 minutos en atmósfera de amoníaco, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* diluir volumen de la solución inyectable en agua para obtener concentración de cerca de 0,05% (p/v) de ciprofloxacino.

*Solución (2):* solución de clorhidrato de ciprofloxacino SQR en agua en la concentración de 0,05% (p/v) de ciprofloxacino.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta (254 nm y 336 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación del volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 3,5 a 4,6.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de impureza ciprofloxacino etilendiamina.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determi-*

nación. Calcular el porcentaje de impureza, a partir del cromatograma obtenido con la *Solución muestra*, según la expresión:

$$100 \times [0,7R_i / (0,7R_i + R_c)]$$

en que

0,7 = factor de respuesta entre a impureza y o ciprofloxacino;

$R_i$  = respuesta del pico de la impureza;

$R_c$  = respuesta del pico de ciprofloxacino.

Como máximo 0,5%.

**Límite de ácido láctico.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 208 nm; columna de 300 mm de largo y 7,8 mm de diámetro interno, empaquetada con resina de cambio iónico constituida de copolímero de estireno-divinilbenzeno sulfonado en la forma hidrogenada (7  $\mu$ m a 11  $\mu$ m), mantenida a 40 °C; flujo de la *Fase móvil* de 0,6 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de ácido sulfúrico 0,0025 M y acetonitrilo (85:15).

*Solución muestra*: utilizar la solución inyectable no diluida.

*Solución estándar*: solución a 0,8 mg/mL de lactato de sodio SQR en agua.

La eficiencia de la columna no debe ser menor que 5000 platos teóricos/metro. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad, en miligramos, de ácido láctico ( $C_3H_6O_3$ ) por mililitros de la solución inyectable, según la expresión:

$$\left( \frac{90,08}{112,07} \right) \times (C) \times \left( \frac{R_a}{R_p} \right)$$

en que

90,08 y 112,07 = masas moleculares del ácido láctico y del lactato de sodio, respectivamente;

$C$  = concentración, en mg/mL, del lactato de sodio SQR;

$R_a$  y  $R_p$  = respuestas de los picos obtenidos con la

*Solución muestra* y la *Solución estándar*, respectivamente.

El valor obtenido está entre 0,288 mg y 0,352 mg de  $C_3H_6O_3$  por mg de ciprofloxacino rotulado.

**Límite de dextrose.** Transferir 50 mL de la solución inyectable para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 0,2 mL de hidróxido de amonio 6 M, completar el volumen con agua y agitar. Determinar el ángulo de rotación ( $\alpha$ ), en tubo de 200 mm a 25 °C (5.2.8). La cantidad, en gramos, de dex-

trose ( $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ ) en 100 mL de solución inyectable es calculada según la expresión:

$$2 \times (1,0425 \times a)$$

El valor obtenido esta entre 4,75 y 5,25 g de  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$  por 100 mL de solución inyectable.

**Límite de cloruro de sodio.** Transferir 10 mL de la solución inyectable para Erlenmeyer, diluir con agua hasta aproximadamente 150 mL, añadir 1,5 mL de cromato de potasio SR, y titular con nitrato de plata 0,1 M SV. Cada mL de nitrato de plata equivale a 5,844 mg de cloruro de sodio. El valor obtenido esta entre 85,5 mg y 94,5 mg.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple con la prueba. Usar el método de filtración por membrana.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 1,76 UE/mL de ciprofloxacino.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Diluir la solución inyectable, en agua, para obtener concentración de cerca de 0,0004% (p/v) de ciprofloxacino. Utilizar clorhidrato de ciprofloxacino SQR para preparar solución estándar, utilizando el mismo solvente. Las soluciones deben ser mantenidas al abrigo de la luz. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 272 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 278 nm; columna de 250 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a octadecilsilano (3  $\mu$ m a 10  $\mu$ m), mantenida a temperatura de 30 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de ácido fosfórico 0,025 M, con pH previamente ajustado con trietilamina para  $3,0 \pm 0,1$  y acetonitrilo (87:13).

*Solución muestra*: transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 25 mg de ciprofloxacino para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución estándar*: pesar, exactamente, cerca de 30 mg de clorhidrato de ciprofloxacino SQR y transferir para balón volumétrico de 100 mL, utilizando *Fase móvil* como solvente, para obtener concentración de 0,25 mg/mL de ciprofloxacino.

*Solución de resolución*: disolver en la *Solución estándar* cantidad de la impureza ciprofloxacino etileno-diamina

SQR (clorhidrato del ácido 1-ciclopropil-6-flúor-1,4-dihidro-4-oxo-7-2[2-(amino)-3-quinolino carboxílico) para obtener solución a 0,25 mg/mL.

La eficiencia de la columna no debe ser menor del que 10 000 platos teóricos/metro. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,7 para la impureza de la *Solución de resolución* y 1,0 para el ciprofloxacino. La resolución entre el pico de la impureza y el del ciprofloxacino no es menor que 6. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 1,5%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

C. Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo:* *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

*Medios de cultivo:* medio de cultivo número 1, para mantenimiento del microorganismo; solución salina estéril, para estandarización del inóculo y medio de cultivo número 11, para la capa base y preparación del inóculo.

*Solución muestra:* transferir volumen de la solución inyectable conteniendo el equivalente a 20 mg de ciprofloxacino para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con agua y agitar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 2 µg/mL, 4 µg/mL y 8 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* como diluyente.

*Solución estándar:* pesar, el equivalente a 20 mg de ciprofloxacino SQR, transferir para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 2 µg/mL, 4 µg/mL y 8 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* como diluyente.

*Procedimiento:* añadir 20 mL de medio de cultivo número 11 en una placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo a 1% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando a los cilindros 0,1 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la potencia de la muestra, en µg de ciprofloxacino por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, a la temperatura ambiente y protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CISPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $Cl_2H_6N_2Pt$ .

## IDENTIFICACIÓN

A. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de la solución muestra a 0,1% (p/v) en agua exhibe máximo en 300 nm, idéntico al observado en el espectro de solución de cisplatino SQR preparada en las mismas condiciones.

B. El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba.

**pH (5.2.19).** 3,5 a 6,5.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de tricloroaminoplatinato.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 209 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupos de amonio cuaternario para troca aniónica, bases fuertes, (10 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de *Fase móvil* de 2 mL/minuto.

*Fase móvil:* preparar solución de sulfato de amonio a 0,04% (p/v) en agua y, si necesario, ajustar pH entre 5,8 y 6,0. Desgasificar y filtrar.

*Solución (1):* diluir, si necesario, la solución inyectable en solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) para obtener solución de cisplatino a 0,05% (p/v).

*Solución (2):* diluir cantidad exactamente pesada de tricloroaminoplatinato de potasio SQR en solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) para obtener una solución de tricloroaminoplatinato a 0,0015% (p/v).

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución (2)*. La resolución entre el pico de cloruro de sodio y el pico de tricloroaminoplatinato no es inferior a 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos obtenidos no es superior a 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución (1)* y de la *Solución (2)* y registrar los cromatogramas. El área bajo el pico correspondiente al tricloroaminoplatinato obtenida en el cromatograma de la *Solución (1)* no es mayor que la área bajo el pico principal obtenido en el cromatograma de la *Solución (2)* (3%).

**Límite de transplatino.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Uti-



lizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupos de troca catiónica, ácidos fuertes, (10 µm), mantenida a temperatura de 45 °C y flujo de la *Fase móvil* a 2 mL/minuto por 30 minutos, a 0,5 mL/minuto por más 30 minutos y nuevamente a 2 mL/minuto por 30 minutos.

*Fase móvil*: preparar solución de fosfato de potasio monobásico a 2,5% (p/v) en agua y ajustar el pH a 3,2 con ácido fosfórico. Desgasificar y filtrar.

*Solución (1)*: solución de transplatino SQR a 0,005% (p/v) en solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v).

*Solución (2)*: solución de tiourea a 0,5% (p/v) en agua.

*Solución (3)*: solución de cisplatino SQR a 0,005% (p/v) en solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v).

*Solución (4)*: diluir, si necesario, la solución inyectable en solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) para obtener solución de cisplatino a 0,05% (p/v).

*Solución (5)*: transferir 10 mL de *Solución (1)* para un balón volumétrico de 50 mL. Añadir una cantidad, exactamente pesada, de 25 mg de cisplatino SQR. Añadir 25 mL de solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v), agitar por 30 minutos y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución (6)*: mezclen 5 mL de *Solución (2)* con 5 mL de ácido clorhídrico *M* y 10 mL de *Solución (4)*. Calentar a 60 °C por una hora y enfriar.

*Solución (7)*: mezclen 5 mL de *Solución (2)* con 5 mL de ácido clorhídrico *M* y 10 mL de *Solución (5)*. Calentar a 60 °C por una hora y enfriar.

*Solución (8)*: mezclen 10 mL de *Solución (1)* con 10 mL de *Solución (3)*. Calentar a 60 °C por una hora y enfriar.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución (7)* y de la *Solución (8)*. La eficiencia de la columna, determinada para el pico correspondiente al transplatino en el cromatograma de la *Solución (7)*, no es menor que 2500 platos teóricos. Los tiempos de retención para transplatino y cisplatino, obtenidos en el cromatograma de la *Solución (8)*, son de aproximadamente 5 minutos y 9 minutos, respectivamente. Si necesario, hacer ajustes en la composición de la *Fase móvil* y re-condicionar la columna. La resolución entre cisplatino y transplatino, en el cromatograma de la *Solución (8)*, no es inferior a 1,7. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos obtenidos del estándar de transplatino en el cromatograma de la *Solución (7)* no es superior a 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución (6)* y de la *Solución (7)* y registrar los cromatogramas. El área bajo el pico correspondiente al transplatino obtenida en el cromatograma de la *Solución (6)* no es mayor que la área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la *Solución (7)* (2%).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1)**. Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2)**. Como máximo 2,0 UE/mg de cisplatino.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupos amina (10 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de acetonitrilo y agua (90:10). Desgasificar y filtrar.

*Solución (1)*: diluir, si necesario, la solución inyectable en solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) para obtener solución de cisplatino a 0,1% (p/v).

*Solución (2)*: solución de cisplatino SQR a 0,1% (p/v) en solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v).

*Solución (3)*: solución de cisplatino SQR a 0,05% (p/v) y de transplatino SQR a 0,005% (p/v) en solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v).

Inyectar 10 µL de la *Solución (3)*. La resolución entre cisplatino y transplatino no es inferior a 3,5. Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución (2)*. El desvío estándar relativo de las áreas no es superior a 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución (1)* y de la *Solución (2)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$  en la solución inyectable a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución (1)* y la *Solución (2)*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

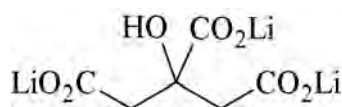
En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz. No debe ser refrigerado.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente..

## CITRATO DE LITIO

### Lithii citras



$\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}_3\text{O}_7$ ; 209,92

$\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}_3\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ; 281,98

citrato de litio; 09575

Sal de litio del ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (3:1)

[919-16-4]

Sal de litio del ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico hidratado (3:1:4)

[6080-58-6]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}_3\text{O}_7$ , en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas**. Polvo fino cristalino blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, poco soluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ion citrato (**5.3.1.1**).

**B.** Diluir 3 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la *solución* en 10 mL de agua. Añadir 3 mL de periodato férrico de potasio SR. Deve ser formado un precipitado blanco el blancoamarillento.

**C.** Cuando humedecido con ácido clorhídrico y sometido a la llama no luminosa, desarrolla coloración roja.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Pesar 10 g de la muestra y disolver en agua exenta de dióxido de carbono. Diluir para 100 mL con el mismo solvente. La solución obtenida es límpida (**5.2.25**) y incolora (**5.2.12**).

**Acidez o alcalinidad.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* añadir 0,1 mL de fenolftaleína SI. No es necesario más que 0,2 mL de ácido clorhídrico 0,1 M o 0,2 mL de hidróxido de sodio 0,1 M para promover el cambio del indicador.

**Carbonatos.** Añadir, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra en 5 mL de ácido acético 6 M. Es producida una leve efervescencia.

**Oxalatos.** Pesar 0,5 g de la muestra y disolver en 4 mL de agua, añadir 3 mL de ácido clorhídrico y 1 g de zinc granulado y calentar en baño maría por 1 minuto. Dejar en reposo por 2 minutos, decantar el líquido para un tubo de ensayo conteniendo 0,25 mL de clorhidrato de fenilhidracina a 1% (p/v) y calentar hasta ebullición. Enfriar rápidamente, transferir para una probeta y añadir igual volumen de ácido clorhídrico y 0,25 mL de ferricianuro de potasio SR. Agitar y dejar en reposo durante 30 minutos. Ninguna coloración rosa desarrollado es más intenso que la del estándar preparado en paralelo de la misma manera utilizando 4 mL de ácido oxálico 0,005% (p/v). Como máximo 0,03% (300 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Pesar 3,55 g de muestra y completar el volumen para 40 mL con agua. Proceder conforme descrito en *Ensayo límite para cloruro*. Como máximo 0,01% (100 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Pesar 2,4 g de muestra y completar el volumen para 40 mL con agua. Proceder conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 2 g de la muestra en 2 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y diluir para 25 mL con agua. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 0,1 g de la muestra, dejando en agitación por 15 minutos antes de iniciar la titulación. De 24,0% a 27,0%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 80 mg de la muestra en 50 mL de ácido acético glacial, calentar hasta aproximadamente 50 °C y enfriar. Añadir 0,25 mL de 1-naftolbenzeína SI y titular con ácido perclórico 0,1 M SV hasta cambio del indicador de amarillo para verde. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 6,997 mg de  $C_6H_5Li_3O_7$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

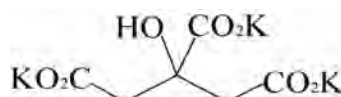
Antidepresivo

---

### CITRATO DE POTASIO

#### Kalli citras

---



$C_6H_5K_3O_7$ ; 306,39

$C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ; 324,41

citrato de potasio; 02181

citrato de potasio monohidratado; 09373

Sal de potasio del ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (3:1)

[866-84-2]

Sal de potasio del ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico hidratado (3:1:1)

[6100-05-6]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de  $C_6H_5K_3O_7$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo granuloso, blanco o cristales incoloros.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución obtenida en *Aspecto de la solución* responde a las reacciones del ion potasio (**5.3.1.1**).

**B.** La solución obtenida en *Aspecto de la solución* responde a las reacciones del ion citrato (**5.3.1.1**).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 10 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono y completar para 100 mL con el mismo solvente. La solución obtenida es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**Alcalinidad.** La solución, de 1 g de la muestra en 20 mL de agua, es alcalina al papel de tornasol. Añadir a la solución 0,2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M y una gota de fenolftaleína SI. La solución no adquiere coloración rosa.

**Oxalatos.** Disolver 0,5 g de la muestra en 4 mL de agua, añadir 3 mL de ácido clorhídrico, 1 g de zinc granulado y calentar en baño maría por 1 minuto. Dejar en reposo por 2 minutos, transferir el sobrenadante para tubo conteniendo 0,25 mL de cloruro de fenilhidracina a 1% (p/v) y calentar hasta ebullición. Enfriar rápidamente, transferir para frasco graduado, añadir el mismo volumen de ácido clorhídrico y 0,25 mL de ferricianuro de potasio SR. Homogeneizar y dejar en reposo por 30 minutos. Cualquier coloración rosa producida no es más intenso del que la de preparación estándar obtenida en las mismas condiciones, utilizando 4 mL de ácido oxálico a 0,005% (p/v). Como máximo 0,03% (300 ppm).

**Sodio.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría de emisión atómica* (5.2.13.2). Disolver 1 g de la muestra en agua y diluir para 100 mL con el mismo solvente. Preparar la solución estándar utilizando solución estándar de sodio (200 ppm En la). Diluir si necesario. Medir a intensidad de emisión en 589 nm. Como máximo 0,3% (3000 ppm).

**Tartarato.** En tubo de ensayo, añadir 1 g de muestra, 1,5 mL de agua y 1 mL de ácido acético 6 M. Rasparla

pared del tubo con bastón de vidrio. No ocurre formación de precipitado cristalino.

**Calcio (5.3.2.7).** Diluir 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* para 15 mL con ácido acético diluido y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para calcio*. Preparar la solución estándar utilizando mezcla de 5 mL de la *Solución estándar de calcio (10 ppm)* y 10 mL de agua. Como máximo 0,01% (100 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Determinar en 7 g de la muestra. Como máximo 0,005% (50 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Utilizar 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Disolver 2 g en 25 mL de agua y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para metales pesados*, no habiendo la necesidad de ajustar el pH. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Sustancias fácilmente carbonizables.** A 0,2 g de la muestra pulverizada, añadir 10 mL de ácido sulfúrico y calentar en baño maría a 90 °C por 1 hora. Enfriar rápidamente. La coloración de la solución no es más intenso del que la de la mezcla de 75 mL de la *Solución estándar de color SC F* (5.2.12) y 25 mL de ácido clorhídrico a 1% (p/v) o la

mezcla de 15 mL de la *Solución estándar de color SC O* y 85 mL de ácido clorhídrico a 1% (p/v).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa a 180 °C por 4 horas. Entre 3% y 6%.

## DETERMINACIÓN

Disolver, aproximadamente, 0,2 g de la muestra, exactamente pesada, en 25 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando de las gotas de cloruro de metilrosanilina SI (cristal violeta) como indicador, hasta que se torne verde. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 10,213 mg de  $C_6H_5K_3O_7$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

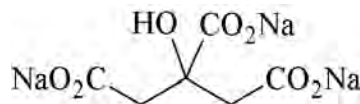
## CLASE TERAPÉUTICA

Antiulceroso, antiácido.

---

**CITRATO DE SODIO**  
**Natrii citras**


---



$C_6H_5Na_3O_7$ ; 258,07

$C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ; 294,10

citrate de sodio; 02182

citrate de sodio dihidratado; 02183

Sal de sodio del ácido 2-hidroxio-1,2,3-propanotricarboxílico (3:1)

[68-04-2]

Sal de sodio del ácido 2-hidroxio-1,2,3-propanotricarboxílico hidratado (3:1:2)

[6132-04-3]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de  $C_6H_5Na_3O_7$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o cristales blancos inodoros.

**Solubilidad.** La forma hidratada es fácilmente soluble en agua y muy soluble en agua hirviendo; insoluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Una solución 1:20 responde al prueba para o ionsodio (5.3.1.1).

**B.** Una solución 1:20 responde al prueba para o ion citrato (5.3.1.1).

**C.** Después incineración, resulta en residuo alcalino que efervesce cuando tratado con ácido clorhídrico diluido.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Una solución de 1 g de la muestra en 20 mL de agua es alcalina al papel de tornasol, pero después de la adición de 0,2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M, no se produce color rosa por una gota de fenolftaleína SI.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 2 g de la muestra en 25 mL de agua. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Tartarato (5.3.1.1).** Disolver 1 g de la muestra en 2 mL de agua, añadir 1 mL de acetato de potasio SR y 1 mL de ácido acético 6 M. Friccionar la pared del tubo con un bastón de vidrio; no se forma precipitado cristalino.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Desecar a 180 °C por 18 horas. Para la forma anidra, como máximo, 1% y, para la forma hidratada, como máximo entre 10% y 13%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 350 mg de muestra, previamente desecados, transferir para matraz de 250 mL y disolver en 100 mL de ácido acético glacial. Agitar hasta disolver completamente. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Hacer blanco para la corrección necesaria. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 8,602 mg de  $C_6H_5Na_3O_7$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos.

#### ETIQUETADO

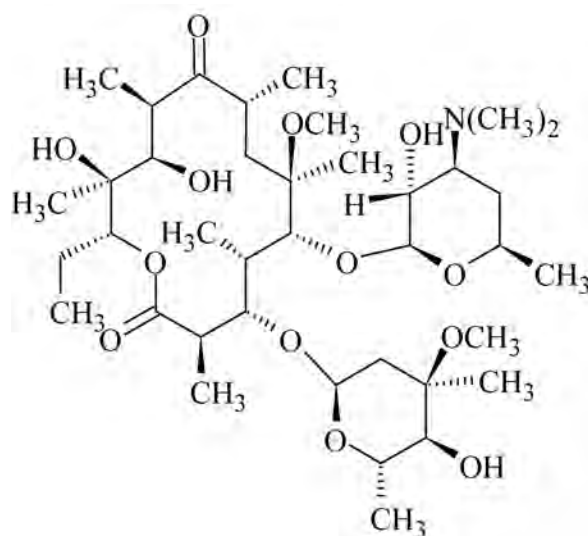
Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Alcalinizante sistémico.

## CLARITROMICINA

### Clarithromycinum



$C_{38}H_{69}NO_{13}$ ; 747,95  
claritromicina; 02200  
6-O-Metileritromicina  
[81103-11-9]

Contiene, por lo menos, 96,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$ , en relación a la sustancia anidra.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco, inodoro.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona, ligeramente soluble en acetonitrilo y poco soluble en etanol absoluto y metanol. Poco soluble en tampones fosfato con pH entre 2,0 y 5,0.

#### Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** entre -87° y -97°, en relación a la sustancia anidra. Determinar en solución a 1 % (p/v) en cloroformo, a 20 °C.

**Banda de fusión (5.2.2):** 217 °C a 225 °C, con descomposición.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de claritromicina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.



## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 7,5 a 10,0. Determinar en suspensión a 0,2% (p/v) en mezcla de agua y metanol (19:1).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método II*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Agua (5.2.20).** Como máximo 2,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Humedecer la muestra con 2 mL de ácido nítrico y cinco gotas de ácido sulfúrico. Como máximo 0,3%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 210 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a temperatura de 50 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de metanol y fosfato de potasio monobásico 0,067 M (65:35). Ajustar el pH para 4,0 utilizando ácido fosfórico, si necesario.

*Solución muestra:* transferir 50 mg de la muestra para balón volumétrico de 50 mL, añadir 35 mL de metanol, dejar en ultrasonido por 30 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con la *Fase móvil*, obteniendo solución a 0,2 mg/mL.

*Solución estándar:* transferir 50 mg de claritromicina SQR para balón volumétrico de 50 mL, añadir 35 mL de metanol, dejar en ultrasonido por 30 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, obteniendo solución a 0,2 mg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de claritromicina ( $C_{38}H_{69}NO_{13}$ ) por miligramo en la muestra a partir del tenor del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes opacos, bien cerrados y al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antimicrobiano.

## CLARITROMICINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$ . Los comprimidos pueden ser revestidos.

## IDENTIFICACIÓN

El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para la uniformidad de contenido.* Proceder conforme descrito en *Determinación*, utilizando la solución descrita a continuación como *Solución muestra*. Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 250 mL, añadir 100 mL de fosfato de potasio monobásico 0,067 M (si necesario, ajustar con ácido fosfórico, el pH para 4,0) y Aguardar desintegración total del comprimido. Añadir 130 mL de metanol, dejar en ultrasonido por 30 minutos. Agitar, mecánicamente, por 30 minutos. Completar el volumen con metanol, homogeneizar y filtrar. Transferir volumen equivalente a 5 mg de la muestra para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con fase móvil.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* tampón acetato de sodio 0,1 M pH 5,0, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir, si necesario, en *Fase móvil*, para obtener concentración de aproximadamente 0,02% (p/v). Proseguir conforme descrito en *Determinación*. Calcular la cantidad de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  disuelta en el medio, a partir de la potencia de la claritromicina SQR y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y *Solución muestra*.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  se disuelven en 30 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a la vacío a 10 °C, por 3 horas. Como máximo 6%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Claritromicina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de claritromicina para balón volumétrico de 50 mL, añadir 35 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 30 minutos. Agitar, mecánicamente, por 30 minutos. Completar el volumen con metanol. Homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, obteniendo solución a 200 µg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  en los comprimidos a partir de la potencia de la claritromicina SQR y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar y Solución muestra*.

## EMBALAGEM Y ALMACENAMIENTO

En recipientes opacos, bien cerrados y al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLARITROMICINA POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 115,0% de la cantidad declarada de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$ . Puede contener agentes dispersantes, diluyentes, conservantes y aromatizantes.

## IDENTIFICACIÓN

El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba. Determinar en el frasco del diluyente.

**pH (5.2.19).** 4,0 a 5,4. Determinar en la suspensión reconstituida conforme indicado en el rótulo.

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba. Determinar en el polvo no reconstituido.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa al vacío a 60 °C, por 3 horas. Como máximo 2%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 210 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a 50 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de metanol y fosfato de potasio monobásico 0,067 M (60:40). Ajustar el pH para 3,5 con ácido fosfórico, si necesario.

*Solución muestra:* reconstituir la suspensión como descrito en el rótulo del producto. Transferir volumen de la suspensión equivalente a 0,5 g de claritromicina para balón volumétrico de 250 mL conteniendo 100 mL de fosfato de potasio monobásico 0,067 M. Agitar mecánicamente por 30 minutos. Añadir 130 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 60 minutos, agitando regularmente. Enfriar a la temperatura ambiente. Completar el volumen con metanol, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con la *Fase móvil*.

*Solución estándar stock:* transferir 50 mg de claritromicina SQR para balón volumétrico de 25 mL, añadir 20 mL de metanol, dejar en ultrasonido por 30 minutos y completar el volumen con el mismo solvente, para obtener solución a 2 mg/mL. Homogeneizar.

*Solución estándar:* transferir 5 mL de la *Solución estándar stock* para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con la *Fase móvil*. Homogeneizar.

La eficiencia de la columna, determinada a partir de las respuestas obtenidas para la claritromicina, no es menor que 750 platos teóricos/columna. El factor de cola está comprendido entre 1,0 y 1,7 y el factor de capacidad está comprendido entre 2,5 y 6,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 50 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  en la suspensión oral reconstituida a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar y la Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

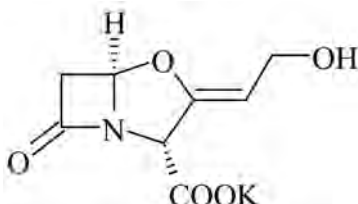
En recipientes opacos, bien cerrados y al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLAVULANATO DE POTASIO

### Kalli clavulanas



$C_8H_8KNO_5$ ; 237,25

clavulanato de potasio; 00137

Sal de potasio del ácido (2*R*,3*Z*,5*R*)-3-(2-hidroxiethylideno)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico (1:1)  
[61177-45-5]

Contiene, por lo menos, 75,5% y, como máximo, 92,0% de ácido clavulánico ( $C_8H_9NO_5$ ), en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco, higroscópico.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, ligeramente soluble en etanol y poco soluble en acetona.

## Constantes físico químicas

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +53° a +63°, en relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución a 2% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clavulanato de potasio SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,1% (p/v) en tampón fosfato pH 7,0, exhibe máximo en 278 nm. La absorbancia en 278 nm es de aproximadamente 0,40.

**C.** Responde a las reacciones del ion potasio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,5 a 8,0. Determinar en solución a 1% en agua exenta de dióxido de carbono.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 230 nm; columna de 100 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a temperatura 40 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Eluyente A:* disolver 7,8 g de fosfato de sodio monobásico en 900 mL de agua. Ajustar el pH en 4,0 con ácido fosfórico, completar el volumen para 1000 mL con agua y homogeneizar.

*Eluyente B:* mezcla de metanol y *Eluyente A* (50:50).

*Gradiente de la Fase móvil:* adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 4	100	0	isocrática
4 – 15	100 → 50	0 → 50	gradiente lineal
15 – 18	50	50	isocrática
18 – 24	50 → 100	50 → 0	gradiente lineal
24 – 39	100	0	isocrática

*Solución (1):* solución de la muestra a 10 mg/mL, en *Eluyente A*.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con *Eluyente A*.

*Solución (3):* disolver 10 mg de clavulanato de litio SQR y 10 mg de amoxicilina trihidratada SQR en *Eluyente A* y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de cada la solución. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. La suma de las áreas bajo todos los picos secundarios obtenidos con la *Solución (1)*, excepto la del pico principal, no es mayor que el doble del área bajo el pico principal, obtenido con la *Solución (2)* (2,0%) y el área bajo ningún pico es mayor que aquella del pico principal obtenido con la *Solución (2)* (1,0%). Desconsiderar los picos con área inferior a 0,05 veces el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,05%). La prueba solamente será válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (3)* presentar resolución entre los picos de clavulanato y amoxicilina de, por lo menos, 13.

**Límite de aminas alifáticas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas; columna capilar de 50 m de largo y 0,53 mm de diámetro interno, llenada con polidifenildimetilsiloxano, con espesor de la película de 5  $\mu$ m; temperatura de la columna de 35 °C en los primeros 7 minutos, 35 °C a 150 °C de 7 minutos a 10,8 minutos, y 150 °C de 10,8 minutos a 25,8 minutos; temperatura del inyector 200 °C; temperatura del detector 250 °C; utilizar helio como gas de arrastre; flujo del gas de arrastre de 8,0 mL/minuto.

**Solución de estándar interno:** disolver 50 µL de 3-metil-2-pentanona en agua y diluir para 100 mL con el mismo solvente.

**Solución muestra:** transferir 1 g de la muestra para tubo de centrifuga y añadir 5 mL de *Solución de estándar interno*, 5 mL de hidróxido de sodio 2 M, 10 mL de agua, 5 mL de alcohol isopropílico y 5 g de cloruro de sodio. Agitar vigorosamente durante 1 minuto y centrifugar para separación de las capas.

**Solución estándar:** disolver 80 mg de cada una de las aminas: 1,1-dimetiletilamina, dietilamina, tetrametiletilenodiamina, 1,1,3,3-tetrametilbutilamina, *N,N'*-diisopropiletilenodiamina y 2,2'-oxibis(*N,N*-dimetiletilamina) en ácido clorhídrico 2 M y diluir para 200 mL con el mismo solvente. Transferir 5 mL de la solución obtenida para tubo de centrifuga y añadir 5 mL de *Solución de estándar interno*, 10 mL de hidróxido de sodio 2 M, 5 mL de alcohol isopropílico y 5 g de cloruro de sodio. Agitar vigorosamente durante 1 minuto y centrifugar para separación de las capas.

Inyectar, separadamente, 1 µL de las capas superiores de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*. El tiempo de retención de 3-metil-2-pentanona es de aproximadamente 11,4 minutos. Los tiempos de retención relativos de las aminas en relación a 3-metil-2-pentanona son cerca de 0,55 para 1,1-dimetiletilamina, 0,76 para dietilamina, 1,07 para tetrametiletilenodiamina, 1,13 para 1,1,3,3-tetrametilbutilamina, 1,33 para *N,N'*-diisopropiletilenodiamina y 1,57 para 2,2'-oxibis(*N,N*-dimetiletilamina).

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 1 µL de las capas superiores de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Como máximo 0,2% de aminas alifáticas.

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 1,5%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Cuando fuese indicado en el rótulo que la sustancia es estéril o cuando esa fuese destinada para la producción de preparaciones parenterales, la muestra cumple con la prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,03 UI/mg de clavulanato de potasio.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 300 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,6 mL/minuto.

**Tampón pH 4,4:** disolver 7,8 g de fosfato de sodio monobásico en 900 mL de agua. Ajustar el pH para 4,4 ± 0,1 con

ácido fosfórico o hidróxido de sodio 10 M, completar el volumen para 1000 mL con agua y homogeneizar.

**Fase móvil:** mezcla de *Tampón pH 4,4* y metanol (95:5).

**Solución muestra:** pesar, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra y transferir para balón volumétrico de 200 mL. Disolver en agua y completar el volumen con el mismo solvente.

**Solución estándar:** solución de clavulanato de litio SQR a 0,25 mg/mL en agua.

**Solución de resolución:** solución conteniendo clavulanato de litio SQR a 0,25 mg/mL y amoxicilina trihidratada SQR a 0,5 mg/mL en agua.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. La eficiencia de la columna no es menor que 550 platos teóricos. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,5 para ácido clavulánico y 1,0 para amoxicilina. El factor de cola no es mayor que 1,5. La resolución entre ácido clavulánico y amoxicilina no es menor que 3,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Calcular el tenor de ácido clavulánico (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>) en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*.

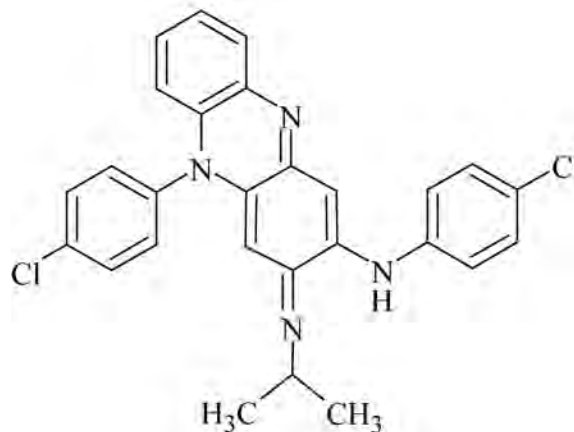
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, protegidos de la luz, en temperatura entre 2 °C y 8 °C.

## CLASE TERAPÉUTICA

Inhibidor de betalactamase.

## CLOFAZIMINA Clofazimum



C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>; 473,40  
clofazimina; 02268

*N*,5-Bis(4-clorofenil)-3,5-dihidro-3-[(1-metiletil)imino]-2-fenazinamina  
[2030-63-9]



Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,5% de  $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino rojo oscuro, inodoro.

**Solubilidad.** Insoluble en agua, soluble en acetona, cloroformo, éter etílico y poco soluble en etanol.

**Constantes físico químicas.**

*Banda de fusión (5.2.2):* 217 °C a 219 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la solución de la muestra a 5% (p/v) en cloruro de metileno, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clofazimina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,001% (p/v) en ácido clorhídrico metanólico 0,1 M exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de clofazimina SQR.

**C.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (1)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición y color a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice  $HF_{254}$ , como soporte, y mezcla de cloruro de metileno y *n*-propanol (10:1), como fase móvil. Exponer la placa a vapores de amoníaco por 30 minutos inmediatamente antes del uso, suspendiendo la placa en una cuba conteniendo capa superficial de aproximadamente 25 mL de solución recién preparada de amoníaco a 1% (v/v), impidiendo que la placa entre en contacto con el líquido. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en cloruro de metileno para obtener solución a 50 mg/mL.

*Solución (2):* disolver cantidad, exactamente pesada, de clofazimina SQR en cloruro de metileno, para obtener solución a 0,5 mg/mL.

*Solución (3):* diluir la *Solución (2)* en cloruro de metileno para obtener solución a 0,25 mg/mL.

*Solución (4):* diluir la *Solución (2)* en cloruro de metileno para obtener solución a 0,1 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (1,0%). O sumatoria de las intensidades de las manchas secundarias obtenidas en el cromatograma con la *Solución (1)* no pasa 2,0%.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Proceder conforme descrito en *Método IV*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 0,5 %.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver, exactamente, cerca de 0,3 g de la muestra, previamente desecada, en 5 mL de cloroformo. Calentar con cuidado, si necesario. Añadir 20 mL de acetona y 5 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV y determinar el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 47,340 mg de  $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Hansenostático.

## CLONAZEPAM COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 10 mg de clonazepam para embudo de separación de 125 mL. Añadir 25 mL de agua, agitar por 2 minutos y extraer con de los porciones de 40 mL de cloroformo. Filtrar los extractos orgánicos utilizando sulfato de sodio anhidro, combinarlos y evaporar la temperatura ambiente, con auxilio de flujo de nitrógeno. Lavar el residuo en tres porciones de 10 mL de hexano. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas in-

tensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clonazepam SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenido en el *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* palas, 75 rpm

*Tiempo:* 60 minutos

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura de 25 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/min.

*Fase móvil:* mezcla de agua, metanol y acetonitrilo (40:30:30)

*Solución muestra:* después realización de la prueba, utilizar alícuotas del medio de disolución.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de clonazepam SQR en metanol, para obtener solución a 0,05 mg/mL. Diluir sucesivamente con medio de disolución para obtener concentración similar a aquella obtenida en las cubas de disolución después de la prueba.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 100 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$  disuelta en el medio a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar y la Solución muestra*.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$  se disuelven en 60 minutos.

## ENSAIO DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel

de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de acetato de etilo y tetracloruro de carbono (1:1) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 25 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar por 1 minuto, cantidad de polvo equivalente a 10 mg de clonazepam en 20 mL de acetona. Filtrar y evaporar hasta la sequedad. Disolver el residuo en 0,5 mL de acetona.

*Solución (2):* preparar solución de 3-amino-4-(2-clorofenil)-6-nitroquinolin-2(1H)-ona SQR a 0,2 mg/mL en acetona.

*Solución (3):* preparar solución de (2-amino-5-nitrofenil) (2-clorofenil) metanona SQR a 0,2 mg/mL en acetona.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar en corriente de aire seco y observar bajo la luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar la placa con ácido sulfúrico a 10% (v/v) y calentar a 105 °C por 15 minutos. Nebulizar con nitrito de sodio a 0,1% (p/v) y secar bajo corriente de aire caliente. Nebulizar con sulfamato de amonio a 0,5% (p/v) y secar bajo corriente de aire caliente. Cualquier manchas obtenidas en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la principal, no son más intensas que a aquellas obtenidas con la *Solución (2)*. La disminución de la intensidad de la fluorescencia en la placa es observada. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con las *Soluciones (2) y (3)*.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5µm); flujo de la *Fase móvil* de 0,6 mL/minuto.

*Tampón fosfato de amoníaco:* transferir 6,6 g de fosfato de amonio dibásico para balón volumétrico de 1000 mL y añadir 950 mL de agua, ajustar pH para 8,0 con ácido fosfórico 0,33 M o hidróxido de sodio M y completar el volumen con agua.

*Fase móvil:* mezcla de *Tampón fosfato de amoníaco*, metanol y tetrahidrofurano (60:52:13). Filtrar y degaseificar.

*Diluyente:* mezcla de agua, metanol y tetrahidrofurano (60:52:13)

**Solución muestra:** pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente 5 mg de clonazepam para balón volumétrico de 50 mL. Disolver, inicialmente, en 20 mL de metanol. Dejar en ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con *Diluyente*. Homogeneizar y filtrar.

**Solución estándar:** transferir cantidad equivalente a 10 mg de clonazepam SQR para un balón volumétrico de 100 mL. Disolver, inicialmente, en 75 mL de metanol. Dejar en ultrasonido por aproximadamente 15 minutos. Completar el volumen con *Diluyente* para obtener solución a 0,1 mg/mL. Homogeneizar y filtrar.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de las *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, de vidrio ámbar y en temperatura inferior a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## CLONAZEPAM SOLUCIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 95% y, como máximo, 115% de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ .

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de tolueno, acetato de etilo y ácido fórmico anhidro (60:40:5) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recién preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** en tubo de centrífuga, diluir 2 mL de la muestra con 10 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Añadir 1 g de cloruro de sodio y agitar hasta la disolución, por aproximadamente 2 minutos. Añadir 5 mL de acetato de etilo, agitar 3 minutos y centrifugar por más 3 minutos. Utilizar la fase orgánica.

**Solución (2):** disolver 20 mg de clonazepam SQR en 20 mL de acetato de etilo.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar en corriente de aire seco por 10 minutos y observar bajo la luz ultravioleta (254 nm). La disminución de la intensidad de la fluorescencia en la placa es observada. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 3,6 a 4,1. Determinar en solución a 50% (v/v) de la muestra en agua.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Determinación* de la monografía de *Clonazepam comprimidos*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

**Solución muestra:** transferir para balón volumétrico de 50 mL, volumen de solución oral conteniendo el equivalente a 5 mg de clonazepam para obtener solución de 100 µg/mL. Solubilizar, inicialmente, en 20 mL de metanol, llevar en baño de ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con *Diluyente*. Homogeneizar y filtrar.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente 20 µL de la *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$  en la solución oral a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, de vidrio ámbar y en temperatura inferior a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS

Comprimidos de bisulfato de clopidogrel contienen el equivalente a, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 250 nm a 300 nm, de la solución muestra obtenida en *Procedimiento para uniformidad de contenido*, exhibe máximos de absorción en el mismo largo de onda de la solución estándar.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 50 mL. Añadir 30 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y dejar en ultrasonido durante 5 minutos, completar el volumen con el mismo solvente y filtrar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar con filtro de 0,45 µm de porosidad. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 270 nm (5.2.14), utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero.

### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* tampón de ácido clorídrico pH 2,0, 1000 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar inmediatamente y diluir en tampón de ácido clorídrico pH 2,0 hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 240 nm (5.2.14), utilizando tampón de ácido clorídrico pH 2,0 para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{16}ClNO_2S$  disuelto en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de bisulfato de clopidogrel SQR conteniendo el equivalente a 0,003% (p/v) de clopidogrel, preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{16}ClNO_2S$  se disuelven en 30 minutos.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna ovomucóide, de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice, mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/min.

*Fase móvil:* mezcla de fosfato monobásico de potasio 0,1 M y acetonitrilo (75:25).

*Solución muestra:* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de clopidogrel para balón volumétrico de 50 mL. Añadir cerca de 30 mL de metanol. Dejar en ultrasonido por 5 minutos. Agitar mecánicamente por 30 minutos y completar el volumen con metanol. Homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con metanol. Homogeneizar.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, el equivalente a 25 mg de clopidogrel, transferir para balón volumétrico de 25 mL. Disolver en 5 mL de metanol, con auxilio de baño de ultrasonido, si necesario. Completar el volumen con metanol y homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con metanol. Homogeneizar.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{16}ClNO_2S$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, a la temperatura ambiente.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORURO DE AMONIO Ammonii chloridum

$NH_4Cl$ ; 53,49  
cloruro de amonio; 02362  
Cloruro de amonio  
[12125-02-9]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de  $NH_4Cl$ , con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o cristales incoloros.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, soluble en glicerol, ligeramente soluble en etanol.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución a 0,1% (p/v) de la muestra responde a las reacciones del ion amonio (5.3.1.1).

**B.** La solución a 0,1% (p/v) de la muestra responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 10 g de la muestra en agua y completar para 100 mL con el mismo solvente. La solución obtenida es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).



**Acidez o alcalinidad.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*, añadir 0,05 mL de rojo de metilo SI. No más del que 0,5 mL de ácido clorhídrico 0,01 M o 0,5 mL de hidróxido de sodio 0,01 M es necesario para promover el cambio del indicador.

**Bromuros y yoduros.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* añadir 0,1 mL de ácido clorhídrico y 0,05 mL de cloramina-T a 2% (p/v). Después 1 minuto, añadir 2 mL de cloroformo y mezclen vigorosamente. La fase clorofórmica permanece incolora.

**Tiocianato.** Acidificar 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* con ácido clorhídrico y añadir algunas gotas de cloruro férrico a 9% (p/v). No se desarrolla coloración rojo anaranjada.

**Calcio (5.3.2.7).** Diluir 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* con 10 mL de agua. Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Utilizar *Método I*. Diluir 5 mL de solución obtenida en *Aspecto de la solución* con 5 mL de agua. Utilizar *Solución estándar de hierro (1 ppm Fe)*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Determinar en 20 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar en 8 g de la muestra. Como máximo 0,015% (150 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 2 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 1 g de la muestra, disolver en 20 mL de agua y añadir mezcla de 20 mL de agua y 5 mL de solución de formaldehído, previamente neutralizada en presencia de fenolftaleína SI. Después 1 a 2 minutos, titular con hidróxido de sodio M SV, utilizando fenolftaleína SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sodio M SV equivale a 53,490 mg de NH<sub>4</sub>Cl.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Acidificante sistémico.

## CLORURO DE CALCIO

### Calcii chloridum

CaCl<sub>2</sub>; 110,98

CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O; 147,01

cloruro de calcio; 02369

cloruro de calcio dihidratado; 02370

Cloruro de calcio

[10043-52-4]

Cloruro de calcio dihidratado

[10035-04-8]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 103,0% de CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco, higroscópico.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, soluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 1 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono y completar para 10 mL con el mismo solvente. La solución obtenida responde a las reacciones del ion calcio (5.3.1.1).

**B.** Disolver 1 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono y completar para 10 mL con el mismo solvente. La solución obtenida responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 10 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono y completar para 100 mL con el mismo solvente. La solución obtenida es límpida (5.2.25) y no es más coloreada que mezcla de 5 mL de la *Solución estándar de color SC F (5.2.12)* y 95 mL de ácido clorhídrico a 1% (p/v).

**Acidez o alcalinidad.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*, recientemente preparada, añadir 0,1 mL de fenolftaleína SI. Se la solución adquirir coloración rosa, debe tornar-sí incolora por la adición de, como máximo, 0,2 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. Se ninguna coloración aparecer, debe tornar-sí rosa por la adición de, como máximo, 0,2 mL de hidróxido de sodio 0,01 M.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 9,2. Determinar en solución acuosa a 5% (p/v).

**Bario.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* añadir 1 mL de sulfato de calcio SR. Después 15 minutos, cualquier opalescencia observada no es más intenso del que la mezcla de 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* y 1 mL de agua.

**Hierro, aluminio y fosfato.** Disolver 1 g de la muestra en 20 mL de agua. Añadir de los gotas de ácido clorhídrico 3 M y una gota de fenolftaleína SI. Añadir, gota a gota, cloruro de amonio-hidróxido de amonio SR, hasta leve coloración rosa y añadir de los gotas en exceso. Calentar a ebullición. No ocurre turbidez o precipitación.

**Magnesio y metales alcalinos.** Mezclar 20 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la *solución* y 80 mL de agua. Añadir 2 g de la muestra y 2 mL de amoniaco SR. Calentar a ebullición y añadir solución a caliente de 5 g de oxalato de amonio en 75 mL de agua. Dejar en reposo por 4 horas, completar para 200 mL con agua y filtrar. A 100 mL del filtrado, añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico. Evaporar la sequedad en baño maría y incinerar a 600 °C hasta peso constante. El peso del residuo no debe ser superior a 5 mg. Como máximo 0,5%.

**Aluminio (5.3.2.10).** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la *solución*, añadir 2 mL de cloruro de amonio SR, 1 mL de amoniaco SR y hervir la solución. No ocurre turbidez o precipitación. Si es utilizado para la preparación de soluciones para diálisis, disolver 4 g de la muestra en 100 mL de agua. Añadir 10 mL de tampón acetato pH 6,0 y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para aluminio*. Utilizar como solución estándar mezcla de 2 mL de *Solución estándar de aluminio (2 ppm Al)*, 10 mL de tampón acetato pH 6,0 y 98 mL de agua. Para el blanco utilizar mezcla de 10 mL de tampón acetato pH 6,0 y 100 mL de agua. Como máximo 0,0001% (1 ppm).

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar *Método I*. Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,0003% (3 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Utilizar *Método I*. Utilizar 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la *solución*. Utilizar solución estándar de hierro (1 ppm Fe). Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar en 4 g de la muestra. Como máximo 0,03% (300 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Utilizar 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la *solución*. Preparar la solución estándar utilizando solución estándar de plomo (2 ppm Pb). Como máximo 0,002% (20 ppm).

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,28 g de la muestra, disolver en 100 mL de agua y proceder conforme descrito en *Titulación complejométrica para calcio (5.3.3.4)*, utilizando 4 mL de hidróxido de sodio 2 M. Cada mL de edetato disódico 0,1 M SV equivale a 14,702 mg de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. El rótulo debe indicar si puede ser utilizado en la preparación de soluciones para diálisis.

## CLASE TERAPÉUTICA

Repositor eletrolítico. Puede ser usado como diurético, acidificante urinario y antialérgico.

## COLORURO DE CALCIO HEXAHIDRATADO

### Calcii chloridum hexahydricum

$\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ; 219,08

cloruro de calcio hexahidratado; 02371

Cloruro de calcio hexahidratado

[7774-34-7]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 103,0% de  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Cristales incoloros o masa cristalina incolora.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua y etanol.

**Constantes físico químicas.**

*Temperatura de fusión (5.2.2):* 30 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 15 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. La solución obtenida responde a las reacciones del ion calcio (5.3.1.1).

**B.** La solución preparada de manera idéntica a la solución de la prueba A. de *Identificación* responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 15,0 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. La solución obtenida es límpida (5.2.25) y presenta coloración menos intenso que la mezcla de 5 mL de la *Solución estándar de color SC F* descrita en *Cor de líquidos (5.2.12)*.

**Acidez o alcalinidad.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la *solución*, recientemente preparada, añadir 0,1 mL de fenolftaleína SI. Se la solución adquirir coloración rosa, debe tornar-si incolora por la adición de, como máximo, 0,2 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. Se ninguna coloración aparecer, debe tornar-si rosa por la adición de, como máximo, 0,2 mL de hidróxido de sodio 0,01 M.

**Aluminio.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la *solución*, añadir 2 mL de cloruro de amonio SR, 1 mL de hidróxido de amonio 6 M y hervir la solución, no ocurre turbidez o precipitación. Si es utilizado para la preparación de soluciones para diálisis, disolver 6 g de la muestra en

100 mL de agua, añadir 10 mL de tampón acetato pH 6,0 y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para aluminio*. Utilizar como solución estándar mezcla de 2 mL de *Solución estándar de aluminio (2 ppm)*, 10 mL de tampón acetato pH 6,0 y 98 mL de agua. Para el blanco utilizar mezcla de 10 mL de tampón acetato pH 6,0 y 100 mL de agua. Como máximo 0,0001% (1 ppm).

**Bario.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la solución añadir 1 mL de sulfato de calcio SR. Después 15 minutos, cualquier opalescencia observada no es más intenso del que la mezcla de 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la solución y 1 mL de agua.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar en 6 g de la muestra y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Utilizar 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la solución. Preparar la solución estándar utilizando *Solución estándar de plomo (2 ppm)*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

#### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,2 g de la muestra, disolver en 100 mL de agua y proceder conforme descrito en *Titulación complejométrica para calcio (5.3.3.4)*, utilizando 4 mL de hidróxido de sodio 2 M. Cada mL de edetato disódico 0,1 M SV equivale a 21,908 mg de  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

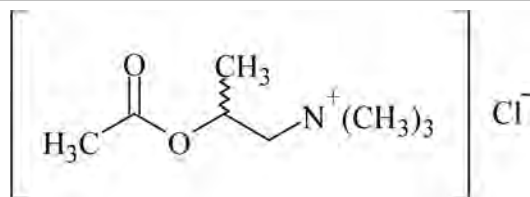
#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. El rótulo debe indicar si puede ser utilizado en la preparación de soluciones para diálisis.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Repositor eletrolítico. Puede ser usado como diurético, acidificante urinario y antialérgico.

### CLORURO DE METACOLINA Methacholini chloridum



$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ ; 195,69

cloruro de metacolina; 02401

Cloruro de 2-(acetiloxi)-N,N,N-trimetil-1-propanamínio (1:1)

[62-51-1]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o cristales blancos o incoloros; inodoro o con leve olor; muy higroscópico.

**Solubilidad.** Soluble en agua, fácilmente soluble en cloroformo y etanol, insoluble en éter etílico.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** Transferir 0,1 g de la muestra para un matraz de vidrio y disolver en 3 mL de cloroformo. Calentar a 110 °C por 1 hora. Determinar a banda de fusión en el polvo adherido a las paredes del matraz. Entre 170 °C y 173 °C.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 0,1 g de la muestra en 2 mL de agua y añadir 3 mL de cloruro platinico SR. Ocurre formación de cristales romboédricos con banda de fusión entre 220 °C y 225 °C.

**B.** Disolver 10 mg de la muestra en 100 mL de agua. Para cada 1 mL de esa solución, añadir 1 mL de etanol y 1 mL de ácido sulfúrico. Calentar lentamente hasta la percepción de olor característico de acetato de etilo.

**C.** Preparar una solución 10% (p/v) de la muestra. En 5 mL de esa solución, añadir 2 g de hidróxido de potasio. Calentar lentamente hasta la percepción de olor característico de trimetilamina.

**D.** Preparar una solución 2% (p/v) de la muestra. Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Cloruro de acetilcolina.** Disolver 10 mg de la muestra en 100 mL de agua. Para cada 2 mL de esa solución, añadir 3 mL de solución de perclorato de sodio 20% (p/v), agitar y colocar bajo baño de hielo por 5 minutos. No ocurre formación de precipitado.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método IV*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 2 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 4 horas. Como máximo 1,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,4 g de la muestra, previamente desecada, y disolver en una mezcla de ácido acético glacial y acetato de mercurio SR (50:10). Titular con ácido

perclórico 0,1 M SV, utilizando cloruro de metilrosanilina SI como indicador, hasta coloración verde. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 19,569 mg de  $C_8H_{18}ClNO_2$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Colinérgico.

# CLORURO DE SODIO

## Natrii chloridum

NaCl; 58,44  
cloruro de sodio; 02421  
Cloruro de sodio  
[7647-14-5]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de NaCl, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, cristalino blanco o cristales incoloros.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 20% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**Acidez o alcalinidad.** Como máximo 0,5 mL de ácido clorhídrico 0,01 M o de hidróxido de sodio 0,01 M es gastado para neutralizar 20 mL de la solución descrita en *Aspecto de la solución*, utilizando azul de bromotimol SI como indicador.

**Bario.** Añadir a 5 mL de la solución descrita en *Aspecto de la solución*, 5 mL de agua y 1 mL de ácido sulfúrico M. Después 15 minutos, cualquier opalescencia observada no es más intenso que la mezcla de 5 mL de la solución descrita en *Aspecto de la solución* y 7 mL de agua.

**Bromuros.** Añadir a 0,5 mL de la solución descrita en *Aspecto de la solución*, 4 mL de agua, 2 mL de rojo de fenol SR y 1 mL de cloramina-T a 0,01% (p/v), recién-

temente preparada. Homogeneizar y dejar en reposo por 2 minutos. Añadir 0,15 mL de tiosulfato de sodio 0,1 M, homogeneizar y completar volumen para 10 mL con agua. La absorbancia de esta solución (5.2.14), en 590 nm, utilizando agua para ajuste del cero, no es mayor que de la solución estándar, preparada de la misma manera, utilizando 5 mL de bromuro de potasio a 0,3% (p/v). Como máximo 0,005% (50 ppm).

**Ferrocianuros.** Disolver 2 g de la muestra en 6 mL de agua. Añadir 0,5 mL de la mezcla de 5 mL de sulfato ferroso amoniacal a 1% (p/v) en solución de ácido sulfúrico 0,05 M y 95 mL de sulfato ferroso heptahidratado a 1% (p/v). No se desarrolla coloración azul.

**Yoduros.** Humedecer 5 g de la muestra por la adición, gota a gota, de mezcla recién preparada de 0,15 mL de nitrito de sodio SR, 2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M, 25 mL de almidón SI y 25 mL de agua. Después 5 minutos, no se desarrolla coloración azul.

**Nitritos.** Añadir 10 mL de agua a 10 mL de la solución descrita en *Aspecto de la solución*. Medir la absorbancia (5.2.14) de la solución a 354 nm. La absorbancia no es mayor que 0,01.

**Potasio.** *Exigido para cloruro de sodio destinado a la preparación de soluciones para uso parenteral o soluciones para hemodiálisis.* Proceder conforme descrito en *Espectrometría de absorción atómica (5.2.13.1)*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

*Solución muestra:* disolver 1 g de la muestra en agua y diluir para 100 mL con el mismo solvente.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de cloruro de potasio, previamente desecado entre 100 °C y 105 °C, por 3 horas, para obtener solución a 0,1144% (p/v) en agua. Diluir si necesario.

Medir a intensidad de emisión a 766,5 nm. Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Aluminio (5.3.2.10).** *Exigido para cloruro de sodio destinado a la preparación de soluciones para hemodiálisis.* Disolver 20 g de la muestra en 100 mL de agua y añadir 10 mL de tampón acetato pH 6,0. Proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para aluminio*. Utilizar mezcla de 2 mL de la *Solución estándar de aluminio (2 ppm)*, 10 mL de tampón acetato pH 6,0 y 98 mL de agua como solución estándar. Utilizar mezcla de 10 mL de tampón acetato pH 6,0 y 100 mL de agua como blanco. Como máximo 0,00002% (0,2 ppm).

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar 5 mL de la solución descrita en *Aspecto de la solución*. Como máximo 0,0001% (1 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Utilizar 10 mL de la solución descrita en *Aspecto de la solución*. Como máximo 0,0002% (2 ppm).

**Fosfatos (5.3.2.11).** Utilizar 2 mL de la solución descrita en *Aspecto de la solución* y diluir con agua para 100 mL con agua. Como máximo 0,0025% (25 ppm).



**Magnesio y metales alcalino terrosos (5.3.2.9).** Utilizar 10 g de la muestra. El volumen de edetato disódico 0,01 M SV utilizado no es mayor que 2,5 mL. Como máximo 0,01% (100 ppm), calculados como calcio.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Determinar en 12 mL de la solución descrita en *Aspecto de la solución*. Como máximo 0,0005% (5 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Utilizar 3 mL de la solución descrita en *Aspecto de la solución*. Como máximo 0,025% (250 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 0,5%.

#### DETERMINACIÓN

Disolver, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra en agua y completar el volumen para 50 mL con el mismo solvente. Titular con nitrato de plata 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 5,844 mg de NaCl.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Repositor eletrolítico.

---

### CLORURO DE SODIO SOLUCIÓN INYECTABLE

---

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de NaCl. La solución no contiene agentes antimicrobianos.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,0.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Hierro (5.3.2.4).** Utilizar el *Método III*. Diluir 5 mL de la solución inyectable para 45 mL con agua, añadir 2 mL de ácido clorhídrico. Como máximo 0,0002% (2 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 1 g de cloruro de sodio para recipiente adecuado, si necesario evaporar para volumen de 20 mL. Añadir 2 mL de ácido acético M y completar el volumen para 25 mL con agua. Proseguir conforme descrito no *Método I*, sin embargo, utilizar apenas 1 mL de la *Solución estándar de plomo (10 ppm Pb)* en *Preparado del estándar* y en *Preparado del tubo controle*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,5 UE/mL si la cantidad declarada de cloruro de sodio fuese entre 0,5% y 0,9%, y como máximo 3,6 UE/mL si la cantidad declarada de cloruro de sodio fuese entre 3,0% y 24,3%.

#### DETERMINACIÓN

Transferir volumen de la solución inyectable conteniendo el equivalente a 90 mg de cloruro de sodio para Erlenmeyer. Añadir agua, si necesario, para obtener volumen de 10 mL. Añadir 10 mL de ácido acético glacial y 75 mL de metanol. Titular con nitrato de plata 0,1 M SV. Determinar el punto final utilizando eosina Y SI como indicador, hasta apareamiento de coloración rosa. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 5,844 de NaCl.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de plástico o vidrio preferentemente tipo I o tipo II.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

### CLORURO DE ZINC Zinci chloridum

---

ZnCl<sub>2</sub>; 136,32  
cloruro de zinc; 02433  
Cloruro de zinc  
[7646-85-7]

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 100,5% de ZnCl<sub>2</sub>.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físico químicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco. Temperatura de fusión (5.2.2): en torno de 318 °C.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, fácilmente soluble en etanol y glicerol.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 0,5 g de la muestra en ácido nítrico SR y diluir para 10 mL con el mismo solvente. Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

**B.** A 2 g de la muestra añadir 38 mL de agua exenta de dióxido de carbono. Gotear ácido clorhídrico SR hasta solubilización completa y diluir para 40 mL con agua exenta de dióxido de carbono. Responde a las reacciones del ion zinc (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,6 a 5,5. Determinar en solución conteniendo 1 g de la muestra en 9 mL de agua exenta de dióxido de carbono.

Aluminio, calcio, metales pesados, hierro, magnesio. A 8 mL de la solución obtenida en la prueba B. de *Identificación* añadir 2 mL de solución concentrada de amoníaco y homogeneizar. La solución es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12). Añadir 1 mL de fosfato de sodio dibásico dodecahidratado SR. La solución permanece límpida por, por lo menos, 5 minutos. Añadir 0,2 mL de sulfuro de sodio SR. Se produce precipitado blanco. El sobrenadante permanece incolora.

**Sais de amonio.** A 5 mL de solución de la muestra a 10% (p/v), añadir hidróxido de sodio *M* hasta iniciar formación de precipitado. Calentar levemente. No ocurre liberación de olor de amoníaco.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Disolver 0,8 g de la muestra en 10 mL de agua y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,03% (300 ppm).

## DETERMINACIÓN

Disolver 0,25 g de la muestra en 5 mL de ácido acético diluido. Proceder conforme descrito en *Titulaciones complejométricas (5.3.3.4)* para *Zinc*. Cada mL de edetato disódico 0,1 *M* SV equivale a 13,632 mg de  $ZnCl_2$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes no metálicos bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Suplemento nutricional.

## **CLORHIDRATO DE AMILORIDA Y HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS**

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_6H_8ClN_7O.HCl$  y  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de hidroclorotiazida para

matraz y disolver en 50 mL de acetona. Filtrar y evaporar el filtrado hasta sequedad. Secar el residuo a 105 °C por 1 hora. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo seco, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de hidroclorotiazida SQR.

**B.** El tiempo de retención de los picos principales del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponden a aquellos de los picos principales de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 *M*, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con *Medio de disolución*, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 363 nm para el clorhidrato de amilorida y en 270 nm para la hidroclorotiazida (5.2.14), utilizando el mismo solvente para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_6H_8ClN_7O.HCl$  y de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  disueltas en el medio, comparando las lecturas obtenidas con las de las soluciones de clorhidrato de amilorida SQR y hidroclorotiazida SQR de concentraciones conocidas preparadas en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_6H_8ClN_7O.HCl$  y 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  se disuelven en 30 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de metil 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxilato.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice  $F_{254}$ , como soporte, y mezcla de dioxano y hidróxido de amoníaco 3 *M* (90:12), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación:

*Solución (1):* pulverizar los comprimidos y disolver cantidad del polvo equivalente a 17,5 mg de clorhidrato de amilorida anidra en 10 mL de metanol y centrifugar.

**Solución (2):** disolver 1 mg de metil 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxilato SQR en metanol y diluir para 100 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). Cualquier mancha correspondiente al metil 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxilato obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**Límite de 4-amino-6-cloro-1,3-benzenodisulfonamida.** Proceder conforme descrito en *Determinación*. Preparar la *Solución prueba* como descrito a continuación.

**Solución prueba:** disolver 1 mg de 4-amino-6-cloro-1,3-benzenodisulfonamida SQR en la fase móvil y diluir para 100 mL con el mismo solvente.

Inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución prueba* y 20 µL de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El área bajo el pico relativo a la 4-amino-6-cloro-1,3-benzenodisulfonamida obtenido con la *Solución muestra*, no es superior al área bajo el pico principal obtenido con la *Solución prueba*. Como máximo 1,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 286 nm; columna de 300 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

**Tampón fosfato:** disolver 136 g de fosfato de potasio monobásico en 800 mL de agua, ajustar el pH para 3,0 con ácido fosfórico y completar el volumen para 1000 mL con agua.

**Fase móvil:** mezcla de agua, metanol y *Tampón fosfato* (71:25:4).

**Solución muestra:** pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 5 mg de clorhidrato de amilorida para balón volumétrico de 50 mL. Añadir 15 mL de metanol y 2 mL de ácido clorhídrico *M*. Dejar en ultrasonido por 10 minutos, homogeneizar y filtrar.

**Solución estándar:** disolver 20 mg de clorhidrato de amilorida SQR en metanol y diluir para 20 mL con el mismo solvente. Transferir 10 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL conteniendo, exactamente, cerca de 100

mg de hidrocortizida SQR y 20 mL de metanol. Añadir 4 mL de ácido clorhídrico *M*, completar el volumen con agua y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,7 para la hidrocortizida y 1 para el clorhidrato de amilorida. La resolución entre hidrocortizida y clorhidrato de amilorida no debe ser menor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_6H_8ClN_7O.HCl$  y  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

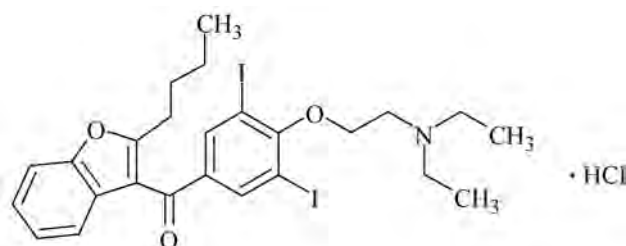
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE AMIODARONA Amiodaroni hydrochloridum



$C_{25}H_{29}I_2NO_3.HCl$ ; 681,77

clorhidrato de amiodarona; 00700

Clorhidrato de (2-butil-3-benzofuranil)-[4-[2-(dietilamino)etoxi]-3,5-diyodofenil]-metanona (1:1) [19774-82-4]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,0% de  $C_{25}H_{29}I_2NO_3.HCl$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, muy soluble en cloruro de metileno, soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol, muy poco soluble en *n*-hexano.

## Constantes físico químicas

**Banda de fusión (5.2.2):** 159 °C a 163 °C, con descomposición.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máxi-

mos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de amiodarona SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,002% (p/v) en metanol, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de clorhidrato de amiodarona SQR.

**C.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

**D.** Responde a las reacciones del ion cloruro (**5.3.1.1**).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 5% (p/v) en metanol es límpida (**5.2.25**) y incolora (**5.2.12**).

**pH (5.2.19).** 3,2 a 3,8. Determinar en solución preparada como descrito a continuación. Disolver 1,25 g de la muestra en agua calentada a 80 °C. Enfriar y completar el volumen para 25 mL con agua.

**Absorción de luz.** La absorbancia de la solución a 0,002% (p/v) en metanol, medida en 242 nm, está comprendida entre 1,03 y 1,05.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de ácido fórmico, metanol y cloruro de metileno (5:10:85), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas y mantenidas al abrigo de luz directa, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 1 g de la muestra en cloruro de metileno y completar para 10 mL con el mismo solvente, obteniendo solución a 100 mg/mL.

*Solución (2):* diluir 0,5 mL de la *Solución (1)* para 10 mL con cloruro de metileno, obteniendo solución a 5 mg/mL.

*Solución (3):* disolver 25 mg de clorhidrato de amiodarona SQR en cloruro de metileno y completar para 5 mL con el mismo solvente, obteniendo solución a 5 mg/mL.

*Solución (4):* diluir 1 mL de la *Solución (2)* para 10 mL con cloruro de metileno, obteniendo solución a 0,5 mg/mL.

*Solución (5):* diluir 5 mL de la *Solución (4)* para 10 mL con cloruro de metileno, obteniendo solución a 0,25 mg/mL.

*Solución (6):* disolver 10 mg de clorhidrato de (2-cloroetil) dietilamina en 50 mL de cloruro de metileno, obteniendo solución a 0,2 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier

mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (4)* (0,5%), y como máximo una mancha es más intenso que aquella obtenida en el cromatograma con la *Solución (5)* (0,25%). Nebulizar la placa con yodobismutato de potasio SR, en seguida con peróxido de hidrógeno a 3% (p/v) SR y examinar inmediatamente. Cualquier mancha correspondiente al clorhidrato de (2-cloroetil) dietilamina obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (6)* (0,2%).

**Impurezas orgánicas volátiles.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatografía provisto de detector de ionización de llamas; columna de 30 m de largo y 0,25 mm de diámetro interno, con fase estacionaria de 35% de difenilpolisiloxano (0,25 µm de espesor); columna operada con la siguiente programación: 40 °C por minuto, rampa de 40 °C a 200 °C con tasa de calefacción de 15 °C por minuto. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 250 °C, respectivamente; utilizar hidrógeno como gas de arrastre, con presión de 85 kPa en la cabeza de la columna.

*Solución (1):* transferir 0,3 g de la muestra y 5 mL de dimetilsulfóxido para frasco de muestreo tipo *headspace* de 10 mL conteniendo 1 g de sulfato de sodio anhidro.

*Solución (2):* pesar 1 g de cloruro de metileno y diluir a 0,02% (p/v) (200 ppm) con dimetilsulfóxido. Transferir 5 mL de esta solución para frasco de muestreo tipo *headspace* conteniendo 1 g de sulfato de sodio anhidro.

*Solución (3):* pesar 1 g de tolueno y diluir a 0,02% (p/v) con dimetilsulfóxido. Transferir 5 mL de esta solución para frasco de muestreo tipo *headspace* conteniendo 1 g de sulfato de sodio anhidro.

Tapar los frascos de muestreo tipo *headspace* con tapa de politetrafluoretileno y lacre de aluminio. Calentar las muestras a 80 °C por 60 minutos.

**Procedimiento:** inyectar 1 µL de la fase vapor de cada la solución, registrar las áreas de cada pico. El tiempo de retención del tolueno es de aproximadamente 2,5 minutos; a resolución entre los picos relativos al cloruro de metileno y al tolueno es superior a 2; el desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados, para ambos solventes, es inferior a 15%. Las áreas relativas al cloruro de metileno y tolueno en la *Solución (1)* no son superiores a las áreas para los estándares de cloruro de metileno de la *Solución (2)* y tolueno de la *Solución (3)*.

**Yoduros.** Preparar, simultáneamente, las soluciones descritas a continuación.

*Solución (1):* añadir 1,5 g de la muestra a 40 mL de agua calentada a 80 °C y agitar hasta completa disolución. Enfriar a la temperatura ambiente y diluir para 50 mL con agua.

*Solución (2):* a 15 mL de la *Solución (1)*, añadir 1 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, 1 mL de yodato de potasio 0,05 M



y diluir para 25 mL con agua. Dejar en reposo, al abrigo de la luz, por 4 horas.

**Solución (3):** a 15 mL de la *Solución (1)*, añadir 1 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, 1 mL de yoduro de potasio a 0,00882% (p/v), 1 mL de yodato de potasio 0,05 M y diluir para 25 mL con agua. Dejar en reposo, al abrigo de la luz, por 4 horas.

Medir las absorbancias de la *Solución (2)* y de la *Solución (3)* en 420 nm (V.2.14), utilizando, para el ajuste del cero, mezcla de 15 mL de la *Solución (1)* y 1 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, diluida para 25 mL con agua. La absorbancia de la *Solución (2)* no es mayor que la mitad de la absorbancia de la *Solución (3)*. Como máximo 0,015% (150 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método IV*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar, bajo pentóxido de fósforo, en estufa a 50 °C, bajo presión no superior a 0,3 kPa, por 4 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear un de los métodos a continuación.*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra en 40 mL de ácido acético glacial. Añadir 10 mL de acetato mercurio a 5% (p/v) en ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 68,177 mg de  $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra y disolver en metanol. Completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, en metanol, hasta concentración de 0,0008% (p/v). Preparar solución de clorhidrato de amiodarona SQR en la misma concentración utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 242 nm, utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz, en temperatura no superior a 30 °C.

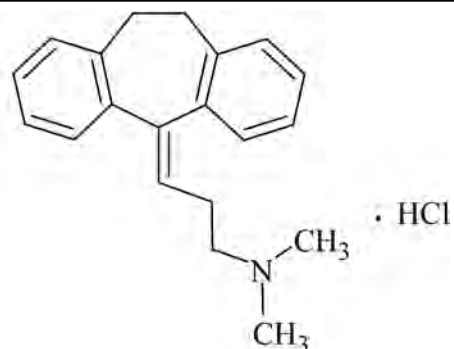
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiarrítmico y antianginoso.

## CLORHIDRATO DE AMITRIPTILINA Amitriptylini hydrochloridum



$C_{20}H_{23}N \cdot HCl$ ; 313,86

clorhidrato de amitriptilina; 00712

Clorhidrato de 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina (1:1) [549-18-8]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o casi blanco o cristales incoloros.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, cloruro de metileno y etanol.

## Constantes físico químicas

**Banda de fusión (5.2.2):** 195 °C a 199 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de amitriptilina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta*. El espectro de absorción ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,001% (p/v) en metanol, exhibe máximo de absorción en 239 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de clorhidrato de amitriptilina SQR.

**C.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,0 a 6,0. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de cloroformo, metanol y hidróxido de amonio (135:15:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución de la muestra a 40 mg/mL en metanol.

*Solución (2):* solución de clorhidrato de amitriptilina SQR a 0,8 mg/mL en metanol.

*Solución (3):* diluir la *Solución (2)* en metanol para obtener solución a 0,4 mg/mL.

*Solución (4):* diluir la *Solución (2)* en metanol para obtener solución a 0,2 mg/mL.

*Solución (5):* diluir la *Solución (2)* en metanol para obtener solución a 0,16 mg/mL.

*Solución (6):* diluir la *Solución (2)* en metanol para obtener solución a 80 µg/mL.

*Solución (7):* diluir la *Solución (2)* en metanol hasta concentración de 40 µg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (4)* (0,5%). La suma de las intensidades de todas las manchas secundarias obtenidas con la *Solución (1)* corresponde a, como máximo, aquella obtenida con la *Solución (3)* (1%). Desconsiderar cualquier mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* que sea menos intenso que la mancha principal obtenida con la *Solución (7)* (0,1%). Desconsiderar cualquier manchas observadas en los puntos de aplicación de las soluciones.

**Impurezas orgánicas volátiles.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*, utilizando cromatógrafo provisto de detector de ionización de llama; columna de sílice fundida, de 30 m de largo y 0,53 mm de diámetro interno, llenada con fenil (5%) metil (95%) polisiloxano, y pré-columna de sílice de 5 m de largo y 0,53 mm de diámetro interno, desactivada con fenilmethylsiloxano. Mantener la columna a 35 °C por 5 minutos, aumentar para 175 °C a 8 °C por minuto, en seguida para 260 °C a 35 °C por minuto, y mantener por lo menos 16 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 70 °C y 260 °C, respectivamente; utilizar helio a velocidad lineal de 35 cm/s como gas de arrastre.

*Solución muestra:* disolver, en agua libre de material orgánico, cantidad exactamente pesada de la muestra, para obtener solución a 20 mg/mL.

*Solución estándar:* preparar solución, en agua libre de material orgánico, conteniendo en cada mililitro, 12 µg de cloruro de metileno, 1,2 µg de cloroformo, 7,6 µg de dioxano y 1,6 µg de tricloroetileno. Preparar en el día del uso.

Inyectar réplicas de 1 µL de la *Solución estándar*. La resolución entre cualquier de los componentes no debe ser menor que 1,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 15,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 1 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. La identidad y la respuesta de cada pico presente en el cromatograma de la *Solución muestra* pueden ser relacionadas con la identidad y la respuesta de las impurezas orgánicas volátiles presente en el cromatograma de la *Solución estándar*. La cantidad de cada impureza orgánica volátil presente en el cromatograma de la *Solución muestra* no excede el límite prescrito en la tabla a continuación.

<i>Impureza orgánica volátil</i>	<i>Límite (ppm)</i>
Cloroformo	60
Dioxano	380
Cloruro de metileno	600
Tricloroetileno	80

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 60 °C, bajo presión reducida, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 1 g de la muestra en 30 mL de ácido acético glacial, calentandola levemente, si necesario, y enfriar. Añadir 10 mL de acetato mercurio SR. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloruro de metilrosanilina SI como indicador, hasta coloración verde. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 31,391 mg de C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N.HCl.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antidepresivo.

## CLORHIDRATO DE AMITRIPTILINA CÁPSULAS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{20}H_{23}N.HCl$ .

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la *Solución muestra* obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximos y mínimos idénticos a los observados en el espectro de la *Solución estándar*.

**B.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (1)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**D.** Pesar as cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Agitar cantidad del polvo equivalente a 10 mg de clorhidrato de amitriptilina con 5 mL de agua. Filtrar. Responde a las reacciones del ion cloruro (**5.3.1.1**).

**E.** Pesar as cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Agitar cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de clorhidrato de amitriptilina con 10 mL de cloroformo. Filtrar y reducir el volumen de filtrado por evaporación. Precipitar adicionando éter etílico hasta producir turbidez. Dejar en reposo y filtrar. Disolver 50 mg del precipitado en 3 mL de agua. Añadir 50 mL de quinhidrona a 2,5% (p/v) en metanol. No se desarrolla coloración roja por 15 minutos.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba. Como máximo 15 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada cápsula para balón volumétrico de 50 mL y añadir 35 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Dejar en ultrasonido por 20 minutos, agitando ocasionalmente. Homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico 0,1 M. Transferir 5 mL de la solución resultante para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución a 0,001% (p/v). Proseguir conforme descrito en el método **A.** de *Determinación* a partir de "Preparar solución estándar en la misma concentración...".

### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alicuota del medio de disolución y diluir, si necesario, en ácido clorhídrico 0,1 M, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 239 nm (**5.2.14**), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{20}H_{23}N.HCl$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de amitriptilina SQR, en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{20}H_{23}N.HCl$  se disuelven en 45 minutos.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de dietilamina, acetato de etilo y ciclohexano (3:15:85), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar as cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Transferir cantidad del polvo equivalente a 20 mg de clorhidrato de amitriptilina para balón volumétrico de 5 mL y completar el volumen con etanol absoluto. Agitar por 10 minutos. Homogeneizar y filtrar.

*Solución (2):* transferir 20 mg de clorhidrato de amitriptilina SQR para balón volumétrico de 5 mL y completar el volumen con etanol absoluto, obteniendo solución a 4 mg/mL.

*Solución (3):* transferir 1 mL de la *Solución (2)* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con etanol absoluto, obteniendo solución a 40 µg/mL.

*Solución (4):* transferir 2,5 mL de la *Solución (3)* para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con etanol absoluto, obteniendo solución a 10 µg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar sobre luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que las obtenidas con las *Soluciones (3)* o *(4)* (1% y 0,25%). Nebulizar la placa con yoduro de potasio y subnitrito de bismuto SR. Cualquier mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la principal y coloreada por el revelador, no es más intenso que aquella obtenida con la *solución (3)* (1%).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Transferir cantidad del polvo equivalente a 10 mg de clorhidrato de amitriptilina para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 75 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, agitar mecánicamente por 15 minutos y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución a 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Determinar las absorbancias de las soluciones resultantes en 239 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{20}H_{23}N.HCl$  en las cápsulas, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Por *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 2 mL/minuto.

*Tampón fosfato-trietilamina*: transferir 11,04 g de fosfato de sodio monobásico y 3 mL de trietilamina para balón volumétrico de 1000 mL, disolver en 900 mL de agua. Ajustar el pH para  $2,5 \pm 0,5$  con ácido fosfórico y completar el volumen con agua.

*Fase móvil*: mezcla de *Tampón fosfato-trietilamina* y acetonitrilo (58:42).

*Solución muestra*: pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de clorhidrato de amitriptilina para balón volumétrico de 50 mL, añadir 35 mL de *Fase móvil*, agitar mecánicamente por 15 minutos y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 10 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con la *Fase móvil*. Homogeneizar.

*Solución estándar*: transferir 50 mg de clorhidrato de amitriptilina SQR para balón volumétrico de 50 mL, diluir en 35 mL de *Fase móvil* y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir 10 mL de la solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el mismo solvente, para obtener solución de clorhidrato de amitriptilina a 0,2 mg/mL.

La eficiencia de la columna no debe ser menor que 800 platos teóricos. El factor de cola no es superior a 2,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10  $\mu$ L de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{20}H_{23}N.HCl$  en las cápsulas a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar y Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE AMITRIPTILINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{20}H_{23}N.HCl$ . Los comprimidos pueden ser revestidos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximos y mínimos idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**B.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (1)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**D.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 10 mg de clorhidrato de amitriptilina con 5 mL de agua. Filtrar. Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

**E.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de clorhidrato de amitriptilina con 10 mL de cloroformo. Filtrar y reducir el volumen de filtrado por evaporación. Precipitar adicionando éter etílico hasta producir turbidez. Dejar en reposo y filtrar. Disolver 50 mg del precipitado en 3 mL de agua. Añadir 50 mL de quinidrona a 2,5% (p/v) en metanol. No se desarrolla coloración roja por 15 minutos.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.



**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba. Como máximo 15 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 50 mL y añadir 35 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Dejar en ultrasonido por 20 minutos, agitando ocasionalmente. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico 0,1 M. Transferir 5 mL de la solución resultante para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución a 0,001% (p/v). Proseguir conforme descrito en el método **A.** de *Determinación* a partir de "Preparar solución estándar en la misma concentración...".

### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, en ácido clorhídrico 0,1 M, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 239 nm (**5.2.14**), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{20}H_{23}N$ . HCl disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de amitriptilina SQR, en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{20}H_{23}N$ .HCl se disuelven en 45 minutos.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de dietilamina, acetato de etilo y ciclohexano (3:15:85), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 20 mg de clorhidrato de amitriptilina para balón volumétrico de 5 mL y completar el volumen con etanol absoluto. Agitar por 10 minutos. Homogeneizar y filtrar.

*Solución (2):* transferir 20 mg de clorhidrato de amitriptilina SQR para balón volumétrico de 5 mL y completar el volumen con etanol absoluto, obteniendo solución a 4 mg/mL.

*Solución (3):* transferir 1 mL de la *Solución (2)* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con etanol absoluto, obteniendo solución a 40 mg/mL.

*Solución (4):* transferir 2,5 mL de la *Solución (3)* para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con etanol absoluto, obteniendo solución a 10 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar sobre luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que las obtenidas con las *Soluciones (3)* o *(4)* (1% y 0,25%). Nebulizar la placa con yoduro de potasio y subnitrito de bismuto SR. Cualquier mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la principal y coloreada por el revelador, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (3)* (1%).

### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 10 mg de clorhidrato de amitriptilina para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 75 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, agitar mecánicamente por 15 minutos y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución a 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Determinar las absorbancias de las soluciones resultantes en 239 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{20}H_{23}N$ . HCl en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Por *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Clorhidrato de amitriptilina cápsulas*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de clorhidrato de amitriptilina para balón volumétrico de 50 mL, añadir 35 mL de *Fase móvil*, agitar mecánicamente por 15 minutos y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 10 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con la *Fase móvil*. Homogeneizar.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{20}H_{23}N$ .HCl en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

# CLORHIDRATO DE BIPERIDENO COMPRIMIDOS

Comprimidos de clorhidrato de biperideno contienen el equivalente a, por lo menos, 93,0% y, como máximo, 107,0% de la cantidad declarada de  $C_{21}H_{29}NO.HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)* utilizando gel de sílice  $GF_{254}$  como soporte, y mezcla de alcohol isopropílico hidróxido de amonio a 25% (v/v) (95:5), como fase móvil. Aplicar separadamente, a la placa, 20  $\mu$ L de cada una de las soluciones descritas a continuación.

*Solución (1):* pulverizar los comprimidos. Pesar del polvo el equivalente a 10 mg de clorhidrato de biperideno, añadir 5 mL de cloruro de metileno y agitar. Filtrar y lavar el residuo con 5 mL de cloruro de metileno. Evaporar el filtrado. Disolver el residuo con 1 mL de metanol.

*Solución (2):* solución a 1% (p/v) de clorhidrato de biperideno SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Exponer la placa por 10 minutos a vapores de yodo en cuba cerrada, previamente saturada, teniendo al fondo cristales de yodo. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 10 mg de clorhidrato de biperideno, añadir 10 mL de agua y calentar por 15 minutos. Filtrar. El filtrado responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,01 M, 500 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de clorhidrato de biperideno SQR en metanol y diluir con el mismo solvente para obtener concentración de cerca de 1,0 mg/mL. Diluir sucesivamente con ácido clorhídrico 0,01 M para obtener concentración de 4  $\mu$ g/mL.

*Solución muestra:* después realización de la prueba, utilizar alícuotas del medio de disolución.

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y proceder conforme descrito en el método de *Determinación*. Inyectar, separadamente, 50  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{29}NO.HCl$  disuelta en el medio a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{21}H_{29}NO.HCl$  se disuelven en 45 minutos.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 205 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a la 25°C; flujo de la *Fase móvil* de 1,2 mL/min.

*Tampón fosfato de sodio pH 2,5:* disolver 6,9 g de fosfato de sodio monobásico en 500 mL de agua. Añadir 1,011 g de heptanosulfonato de sodio y completar el volumen para 1000 mL con el mismo solvente. Si necesario, ajustar el pH para 2,5 con ácido fosfórico.

*Fase móvil:* mezcla de *Tampón fosfato de sodio pH 2,5* y metanol (50:50).

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 2 mg de clorhidrato de biperideno para balón volumétrico de 20 mL. Añadir 10 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 20 minutos. Agitar mecánicamente por 10 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Transferir 2 mL de la solución anterior para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, el equivalente a 10 mg de clorhidrato de biperideno SQR, transferir para balón volumétrico de 10 mL. Completar el volumen con metanol y homogeneizar. Transferir 0,2 mL de esta solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Homogeneizar.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{21}H_{29}NO.HCl$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, a la temperatura ambiente.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE BUPIVACAÍNA Y GLUCOSA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 93,0% y, como máximo, 107,0% de las cantidades declaradas de  $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$  y  $C_6H_{12}O_6$ . La solución inyectable puede ser preparada en agua para inyectables o en otro solvente adecuado.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1) utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de 1-butanol, agua, etanol y ácido acético glacial (6:2:1:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa 10 µL de la *Solución (1)*, de la *Solución (2)* y de la *Solución (4)*, y 1 µL de la muestra y de la *Solución (3)*, recientemente preparadas, como a continuación.

*Solución (1):* solución inyectable de clorhidrato de bupivacaína y glucosa.

*Solución (2):* solución de clorhidrato de bupivacaína SQR en agua, en la concentración correspondiente a la de la solución inyectable.

*Solución (3):* solución de glucosa SQR en agua en la concentración correspondiente a la de la solución inyectable.

*Solución (4):* diluir solución de clorhidrato de bupivacaína SQR en *Solución (3)*, para obtener concentración correspondiente a la de la solución inyectable.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y secar al aire caliente circulante. Examinar la placa bajo luz ultravioleta (254 nm). A posición de la mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde a aquella de las manchas de la *Solución (2)* y de la *Solución (4)*. Nebulizar con reactivo naftalenodiol, calentar a 90 °C por 5 minutos y examinar la placa. A posición de la mancha principal marrón, obtenida con la muestra, corresponde a aquella obtenida con la *Solución (3)*. Enfriar la placa, nebulizar con reactivo yodoplatinato y examinar la placa. A bupivacaína es visualizada como mancha azul-violeta en fondo naranja y la mancha correspondiente a la glucosa desaparece gradualmente. A posición de la mancha de bupivacaína obtenida con la *Solución (1)* corresponde a aquellas obtenidas con la *Solución (2)* y con la *Solución (4)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de

*Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 4,0 a 6,5.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 2,5 UE/mL.

## DETERMINACIÓN

**Clorhidrato de bupivacaína.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 263 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/min.

*Tampón fosfato pH 6,8:* disolver 1,94 g de fosfato de potasio monobásico y 2,48 g de fosfato de potasio dibásico en 1000 mL de agua. Ajustar el pH, si necesario, para  $6,8 \pm 0,05$  con hidróxido de potasio *M* o ácido fosfórico *M*.

*Fase móvil:* mezcla de acetonitrilo y *Tampón fosfato pH 6,8* (65:35). Ajustar el pH, si necesario, para  $7,7 \pm 0,02$  con ácido fosfórico *M*.

*Solución muestra:* transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 25 mg de clorhidrato de bupivacaína para balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con metanol y homogeneizar.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, cerca de 25 mg de clorhidrato de bupivacaína SQR y transferir para balón volumétrico de 50 mL. Disolver en 5 mL de agua, con auxilio de baño de ultrasonido, si necesario. Completar el volumen con metanol y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

**Glucosa.** Medir el ángulo de rotación de la muestra, en tubo adecuado (5.2.8), utilizando agua destilada para el ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_6H_{12}O_6$ , en cada mL de la muestra, utilizando a fórmula:

$$\alpha \times 9,452 \times A$$

en que  $\alpha$  es la lectura promedio obtenida y A es la división de 200 por el largo del tubo, en mm.

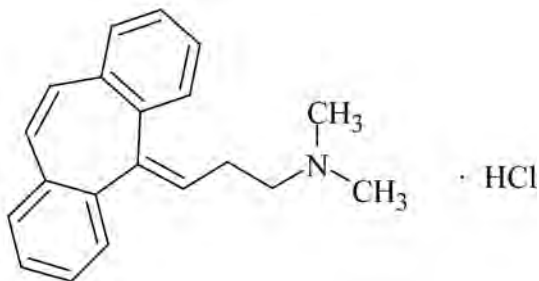
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de dosis única, preferentemente en vidrio tipo I, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CLORHIDRATO DE CICLOBENZAPRINA Cyclobenzapriini hydrochloridum



$C_{20}H_{21}N.HCl$ ; 311,85

clorhidrato de ciclobenzaprina; 02013

Clorhidrato de 3-(5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-ilideno)-*N,N*-dimetil-1-propanamina (1:1)  
[6202-23-9]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo 101,0% de,  $C_{20}H_{21}N.HCl$  con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, etanol y metanol, ligeramente soluble en alcohol isopropílico, muy poco soluble en cloroformo, insoluble en hidrocarburos.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 215 °C a 219 °C, siendo que la banda entre el inicio y o final la fusión no debe exceder 2 °C.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación B*. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas *A*. y *C*.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, desecada, y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximo de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de ciclobenzaprina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 250 nm a 350 nm, de solución de la muestra a 0,0015% (p/v) preparada en metanol, exhibe máximo de absorción en 290 nm, idéntico al observado en el espectro de clorhidrato de ciclobenzaprina SQR, preparado de manera idéntica.

**C.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel

de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de acetona, tolueno y hidróxido de amonio (75:25:1) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas descritas a continuación.

**Solución (1):** solución a 20 mg/mL de la muestra en metanol.

**Solución (2):** solución a 20 mg/mL de clorhidrato de ciclobenzaprina SQR en metanol.

**Solución (3):** diluir 0,1 mL de la *Solución (1)* en 20 mL en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire por 15 minutos y observar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal de la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*, y cualquier otra mancha obtenida a partir de la *Solución (1)* no excede en tamaño o intensidad a la mancha principal obtenida a partir de la *Solución (3)* (0,5%).

**Metales Pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra en estufa a 105 °C hasta peso constante. Como máximo 1,0%.

**Cenizas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,4 g de la muestra, desecada. Disolver en 80 mL de ácido acético glacial y 15 mL de acetato de mercurio SR. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 31,185 mg de  $C_{20}H_{21}N.HCl$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Relaxante muscular.

### CLORHIDRATO DE CICLOBENZAPRINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{20}H_{21}N.HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 50 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina, añadir 20 mL de cloruro de metileno. Filtrar y evaporar cerca de 5 mL del filtrado. Transferir para tubo de centrífuga con 2 mL de éter etílico. Evaporar por corriente de aire y agitar hasta ocurrir cristalización. Lavar los cris-



tales con porciones de éter etílico y secar a la temperatura ambiente. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de ciclobenzaprina SQR.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* cesta, 50 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y, si necesario, diluir en ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 290 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{20}H_{21}N.HCl$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de ciclobenzaprina SQR en la concentración de 0,00001% (p/v), preparada en ácido clorhídrico 0,1 M.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{20}H_{21}N.HCl$  se disuelven en 30 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 290 nm; columna de 100 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con si-

lice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m); flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua, acetonitrilo, metanol y ácido metanosulfónico (48:28:24:0,2). Ajustar el pH para 3,6 con dietilamina.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 10 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina para balón volumétrico de 200 mL y añadir 150 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Agitar mecánicamente por 30 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución a 50  $\mu$ g/mL. Homogeneizar y filtrar.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de clorhidrato de ciclobenzaprina SQR en ácido clorhídrico 0,1 M, para obtener solución a 50  $\mu$ g/mL.

Inyectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no es menor que 1000 platos teóricos/metro. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%. El factor de cola del pico principal no es mayor que 2.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{20}H_{21}N.HCl$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO COMPRIMIDOS

Comprimidos de clorhidrato de ciprofloxacino contiene el equivalente a, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de cloruro de metileno, metanol, hidróxido de amonio y acetonitrilo (4:4:2:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5  $\mu$ L de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir para balón volumétrico de 100 mL, cantidad de polvo equivalente a 0,15 g de ciprofloxacino. Añadir 70 mL de agua, agitar por cerca de 20 minutos y completar el volu-

men con el mismo solvente. Centrifugar y utilizar porción límpida del sobrenadante.

*Solución (2)*: solución acuosa de clorhidrato de ciprofloxacino SQR conteniendo el equivalente a 0,15% (p/v) de ciprofloxacino.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire por 15 minutos. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm y 336 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución*: agua, 900 mL

*Aparatos*: palas, 50 rpm

*Tiempo*: 30 minutos

*Procedimiento*: después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar inmediatamente y diluir en agua hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 272 nm (**5.2.14**), utilizando agua para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de ciprofloxacino SQR, conteniendo el equivalente a 0,0004% (p/v) de ciprofloxacino, preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia*: no menos que 80 % (Q) de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  se disuelven en 30 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir para balón volumétrico de 500 mL, cantidad del polvo equivalente a 1,25 g de ciprofloxacino, con auxilio de 400 mL de agua. Agitar por 30 minutos, completar el volumen y filtrar. Diluir, sucesivamente, hasta la concentración de 0,0004% (p/v), utilizando agua como solvente. Preparar solución de clorhidrato de ciprofloxacino SQR en agua conteniendo la misma concentración de ciprofloxacino. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 272 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 278 nm; columna de 250 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3  $\mu$ m a 10  $\mu$ m), mantenida a 30 °C; o flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de ácido fosfórico 0,025 M (previamente ajustar el pH con trietilamina para  $3,0 \pm 0,1$ ) y acetnitrilo (85:15).

*Solución muestra*: transferir cinco comprimidos para balón de 500 mL. Añadir cerca de 400 mL de agua y dejar en ultrasonido por aproximadamente 20 minutos, completar el volumen con agua y agitar. Diluir, sucesivamente, hasta concentración de 0,25 mg/mL de ciprofloxacino, utilizando agua como solvente y filtrar.

*Solución estándar*: pesar cantidad de clorhidrato de ciprofloxacino SQR equivalente a 25 mg de ciprofloxacino, transferir para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua. Diluir sucesivamente en agua para obtener solución a 0,25 mg/mL de ciprofloxacino.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

**C.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo*: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

*Medios de cultivo*: medio de cultivo número 1, para mantenimiento del microorganismo; solución salina estéril, para estandarización del inóculo y medio de cultivo número 11, para la capa base y preparación del inóculo.

*Solución muestra*: transferir cinco comprimidos para balón de 500 mL. Añadir cerca de 400 mL de agua y dejar en ultrasonido por aproximadamente 20 minutos, completar el volumen con agua y agitar. Diluir, sucesivamente en

agua, hasta las concentraciones de 4 µg/mL, 8 µg/mL y 16 µg/mL de ciprofloxacino, utilizando *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* como diluyente.

*Solución estándar:* pesar cantidad de clorhidrato de ciprofloxacino SQR, equivalente a 20 mg de ciprofloxacino, transferir para balón volumétrico de 20 mL y completar el volumen con agua. Diluir, sucesivamente en agua, hasta las concentraciones de 4 µg/mL, 8 µg/mL y 16 µg/mL de ciprofloxacino, utilizando *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* como diluyente.

*Procedimiento:* añadir 20 mL de medio de cultivo número 11 en una placa, esperar solidificar, juntar 5 mL de inóculo a 1% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando a los cilindros 0,1 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la potencia de la muestra, en µg de ciprofloxacino por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, a la temperatura ambiente y protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de ciprofloxacino (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>).

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de cloruro de metileno, metanol, hidróxido de amonio y acetonitrilo (4:4:2:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 3 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* diluir volumen de la muestra en agua, para obtener solución de ciprofloxacino a 0,3% (p/v).

*Solución (2):* solución de clorhidrato de ciprofloxacino SQR a 0,3% (p/v) en agua.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire por 15 minutos. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm y 336 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **A.** de

*Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación del volumen (5.1.2).** Cumple la prueba.

**pH (5.2.19).** 3,5 a 5,5.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple con la prueba. Utilizar el *Método de filtración por membrana*.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 280 nm; columna de 250 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantenida a 30 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Tampón fosfato de tetrabutilamonio:* preparar solución de fosfato de tetrabutilamonio 0,005 M, con pH ajustado previamente con ácido fosfórico para 2,0 ± 0,1.

*Fase móvil:* mezcla de *Tampón fosfato de tetrabutilamonio* y metanol (75:25).

*Solución muestra:* transferir volumen de la solución oftálmica equivalente a 6 mg de ciprofloxacino para balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con agua y agitar.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de clorhidrato de ciprofloxacino SQR en agua y diluir adecuadamente para obtener solución a 0,12 mg/mL de ciprofloxacino.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de ciprofloxacino (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) en la solución oftálmica a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo:* *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

*Medios de cultivo:* medio de cultivo número 1, para mantenimiento del microorganismo; solución salina estéril, para estandarización del inóculo y medio de cultivo número 11, para la capa base y preparación del inóculo.

**Solución muestra:** transferir volumen de la solución oftálmica equivalente a 40 mg de ciprofloxacino para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con agua y agitar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 2 µg/mL, 4 µg/mL y 8 µg/mL de ciprofloxacino, utilizando *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* como diluyente.

**Solución estándar:** pesar cantidad de clorhidrato de ciprofloxacino equivalente a 20 mg de ciprofloxacino, transferir para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 2 µg/mL, 4 µg/mL y 8 µg/mL de ciprofloxacino, utilizando *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* como diluyente.

**Procedimiento:** añadir 20 mL de medio de cultivo número 11 en una placa, esperar solidificar, juntar 5 mL de inóculo a 1% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando a los cilindros 0,1 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la potencia de la solución oftálmica, en µg de ciprofloxacino por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, a la temperatura ambiente y protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE CLINDAMICINA CÁPSULAS

Contiene clorhidrato de clindamicina equivalente a, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110% de la cantidad declarada de clindamicina (C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S).

## IDENTIFICACIÓN

El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método en *el Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 210 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

**Tampón fosfato:** disolver 6,8 g de fosfato de potasio monobásico en 950 mL de agua, ajustar el pH en 7,5 con hidróxido de potasio a 25% (p/v) y diluir para 1000 mL con agua.

**Fase móvil:** mezcla de *Tampón fosfato* y acetonitrilo (55:45). Hacer ajustes, si necesario.

**Nota:** a reducción de la proporción de acetonitrilo en la *Fase móvil* aumenta a resolución entre los picos relativos a la 7-epiclindamicina y la clindamicina.

**Solución (1):** pesar las cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Transferir, exactamente, cantidad del polvo equivalente a 50 mg de clindamicina para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Agitar por 15 minutos. Homogeneizar y filtrar.

**Solución (2):** solución de clorhidrato de clindamicina SQR a 1 mg/mL en *Fase móvil*.

**Solución (3):** diluir 2 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con *Fase móvil*.

Inyectar 20 µL de la *Solución (2)* y registrar el cromatograma por, por lo menos, de los veces el tiempo de retención del pico principal. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,4 para lincomicina, 0,65 para clindamicina B, 0,8 para 7-epiclindamicina y 1,0 para clindamicina. La resolución entre los picos relativos a la clindamicina B y la 7-epiclindamicina no es inferior a 2,4. La resolución entre los picos relativos a la 7-epiclindamicina y la clindamicina no es inferior a 3,0.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones (1)* y *(3)*, registrar los cromatogramas por, por lo menos, de los veces del tiempo de retención del pico principal y medir las áreas bajo los picos. El área de cualquier pico secundario correspondiente a la clindamicina B en el cromatograma obtenido con la *Solución (1)* no es mayor que la área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (3)* (2,0%). El área de cualquier pico secundario correspondiente a la 7-epiclindamicina en el cromatograma obtenido con la *Solución (1)* no es mayor que de los veces el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (3)* (4,0%). La suma de las áreas de todos los picos secundarios obtenidos en el cromatograma con la *Solución (1)*, excepto el pico principal, no es mayor que tres veces el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (3)* (6,0%). No considerar picos relativos al solvente o con área inferior a 0,025 veces el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (3)* (0,05%).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 7,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 210 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sí-



lice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Tampón fosfato*: disolver 6,8 g de fosfato de potasio monobásico en 950 mL de agua, ajustar el pH en 7,5 con hidróxido de potasio a 25% (p/v) y diluir para 1000 mL con agua.

*Fase móvil*: mezcla de *Tampón fosfato* y acetonitrilo (55:45). Hacer ajustes, si necesario.

*Solución estándar*: disolver cantidad exactamente pesada de clorhidrato de clindamicina SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 1,0 mg/mL.

*Solución muestra*: pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de clindamicina para balón volumétrico de 50 mL y completar con *Fase móvil*. Agitar por 15 minutos. Homogeneizar y filtrar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar* y registrar los picos por, por lo menos, de los veces el tiempo de retención del pico principal. La resolución entre los picos relativos a la clindamicina B y la la 7-epiclindamicina no es inferior a 2,4. La resolución entre los picos relativos a la 7-epiclindamicina y la la clindamicina no es inferior a 3,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos relativos a la clindamicina registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas por, por lo menos, de los veces el tiempo de retención del pico principal y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

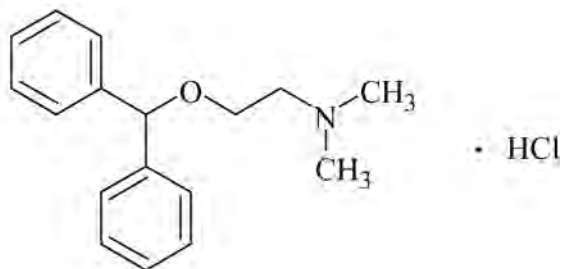
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA Diphenhydramini hydrochloridum



C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO.HCl; 291,82

clorhidrato de difenhidramina; 02979

Clorhidrato de 2-difenilmetoxi-*N,N*-dimetiletanamina

(1:1)

[147-24-0]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO.HCl, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco, inodoro.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, etanol y cloroformo, prácticamente insoluble en éter etílico.

## Constantes físico químicas

**Banda de fusión (5.2.2):** 167 °C a 172 °C.

## IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de *Identificación* B. y C. podrán ser omitidas si fueron realizadas las pruebas A. y D. Las pruebas de *Identificación* A. y D. podrán ser omitido si fueron realizadas las pruebas B. y C.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra desecada y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de difenhidramina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de la solución con la muestra a 0,05% (p/v) en etanol, exhibe máximo en 253 nm.

**C.** Disolver 0,05 g de la muestra en 100 mL de agua. En 0,05 mL de la solución anterior, añadir 2 mL de ácido sulfúrico. Se desarrolla coloración amarilla que pasa para roja por la adición de 0,5 mL de ácido nítrico. Añadir 15 mL de agua, enfriar, añadir 5 mL de cloroformo y agitar. Se desarrolla coloración violeta en la capa clorofórmica.

**D.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución acuosa a 0,2% (p/v), y una solución cinco veces más diluida, son incoloros (5.2.12). La solución acuosa a 0,2% (p/v) no es más coloreada que la *Solución estándar de color SC G* (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 4,0 a 6,0. Determinar en solución acuosa a 5% (p/v).

**Acidez o alcalinidad.** Disolver 2,5 g de la muestra en 50 mL de agua. Como máximo 0,25 mL de ácido clorhídrico 0,01 M es gastado para neutralizar 10 mL de la muestra, utilizando rojo de metilo SI como indicador. Como máximo 0,5 mL de hidróxido de sodio 0,01 M son necesarios para mudar el color de la solución de rosa para amarillo.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice H, como soporte, y mezcla de dietilamina, metanol y cloroformo (1:20:80), como fase móvil. Activar la placa a 105 °C, por 1 hora. Aplicar, separadamente, a la

placa, 5 µL de cada una de las soluciones, descritas a continuación.

*Solución (1)*: solución de la muestra a 2% (p/v), en metanol

*Solución (2)*: solución de la muestra a 0,02% (p/v), en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar en corriente de aire y nebulizar con ácido sulfúrico. Calentar a 120 °C, por 10 minutos, hasta o aparición de las manchas. Ninguna mancha obtenida con la *Solución (1)*, con excepción de la mancha principal, es más intenso que la aquella obtenida con la *Solución (2)* (1,0%) y no es más coloreada que la *Solución estándar de color SC F (5.2.12)*.

**Pérdida por desecación (5.2.9)**. Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa, a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10)**. Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Disolver, exactamente, cerca de 0,25 g de la muestra, previamente desecada, en 20 mL de ácido acético glacial y 10 mL de acetato de mercurio SR. Añadir una gota de cloruro de metilosnilina SI y titular con ácido perclórico 0,1 M SV, hasta cambio de color para azul verdoso. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Alternativamente determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,182 mg de  $C_{17}H_{21}NO.HCl$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antihistamínico.

# CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 100,5% de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{21}NO.HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de clorhidrato de difenhidramina. Añadir 1 mL de ácido sulfúrico 0,1 M y agitar con tres porciones de 20 mL de éter etílico. Descartar la capa etérea. Alcalinizar la fase acuosa con hidróxido de sodio 5 M y extraer con de los porciones de 50 mL de *n*-hepta-

no. Reunir los extractos orgánicos, lavarlos con 10 mL de agua, filtrar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar el filtrado hasta la sequedad. Disolver el residuo en 1 mL de disulfuro de carbono. El espectro de absorción en el infrarrojo del residuo (5.2.14) presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de difenhidramina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de clorhidrato de difenhidramina con de los porciones de 15 mL de cloroformo, filtrando cada porción. Evaporar el filtrado hasta sequedad en baño maría. Desecar el residuo en estufa a 80 °C, por 1 hora. El residuo funde en torno de 168 °C.

**C.** El residuo obtenido en la prueba B. de *Identificación* responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1)**. Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1)**. Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2)**. Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1)**. Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6)**. Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución*: ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos*: cestas, 100 rpm

*Tiempo*: 45 minutos

*Procedimiento*: después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir, si necesario, con ácido clorhídrico 0,1 M, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 254 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{21}NO.HCl$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de difenhidramina SQR, en la misma concentración y preparada en el mismo solvente.

**Tolerancia**: en el mismo que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{21}NO.HCl$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas**. Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas* en la monografía de *Clorhidrato de difenhidramina*. Preparar la *Solución (1)* y la *Solución (2)* como descrito a continuación.

*Solución (1)*: pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad de polvo equivalente a 50 mg de clorhidrato de di-

fenhidramina y extraer con tres porciones de 10 mL de cloroformo. Filtrar, evaporar los extractos combinados hasta sequedad y disolver el residuo en 5 mL de cloroformo.

*Solución (2)*: diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con cloroformo.

**Agua (5.2.20.1)**. Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 1,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2)**. Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3)**. Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Pesar cantidad del polvo equivalente a 0,2 g de clorhidrato de difenhidramina, añadir 20 mL de ácido acético anhidro y 10 mL de acetato de mercurio a 6% (p/v) en ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloruro de metilrosanilina SI como indicador. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,180 mg de  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegido de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA SOLUCIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Transferir una cantidad de solución oral conteniendo 50 mg de clorhidrato de difenhidramina para un embudo de separación. Añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico 2 M y extraer con tres porciones de 15 mL de éter etílico, descartando las fases etéreas. En un segundo embudo de separación, disolver 50 mg de clorhidrato de difenhidramina SQR en 25 mL de agua. Tratar las soluciones como a continuación: añadir 2 mL de hidróxido de sodio M y extraer con 75 mL de *n*-heptano. Lavar el extracto de *n*-heptano con 10 mL de agua, evaporar hasta sequedad y disolver el residuo en 4 mL de cloroformo. Filtrar si necesario para clarificar la solución. Determinar rápidamente el espectro de absorción en el infrarrojo de las *Soluciones estándar y muestra* filtradas, usando cloroformo como blanco, en celda de 0,1 mm o 1 mm y entre 7  $\mu$ m a 15  $\mu$ m. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la

muestra presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de difenhidramina SQR preparado de manera idéntica.

**B.** Evaporar a la sequedad 1 mL de la *Solución (1)*. Disolver el residuo en 0,15 mL de agua y añadir 2 mL de ácido sulfúrico. Se produce color amarilla, que, por la adición de 0,5 mL de ácido nítrico, cambia para roja. Añadir 15 mL de agua, enfriar, añadir 5 mL de cloroformo y agitar. La capa clorofórmica adquiere a coloración violeta.

*Solución (1)*: acidificar volumen de solución oral conteniendo 50 mg de clorhidrato de difenhidramina con ácido clorhídrico 2 M, agitar con tres porciones de 20 mL de éter etílico. Descartar la fracción etérea. Extraer con de los porciones de 20 mL de cloroformo, secar los extractos combinados bajo sulfato de sodio anhidro, filtrar, evaporar o cloroformo y disolver el residuo en 5 mL de cloroformo.

**C.** Añadir un exceso de hidróxido de sodio M. Ocurre desprendimiento de vapores de amonio con olor característico, que puede ser reconocido con el desarrollo de coloración roja cuando un papel filtro queda expuesto a los vapores desprendidos.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19)**. 4,0 a 6,0.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice H como soporte, y mezcla de metanol y cloroformo (20:80), como fase móvil. Aplicar, separadamente a la placa, 5  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: utilizar la *Solución (1)* descrita en la prueba B. de *Identificación*.

*Solución (2)*: diluir 1 volumen de la *Solución (1)* para 100 volúmenes con cloroformo.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire, nebulizar con yodobismutato de potasio diluido SR. Ninguna mancha secundaria obtenida en la *Solución (1)* es más intenso que aquella obtenida en la *Solución (2)*.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2)**. Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3)**. Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

### Clorhidrato de difenhidramina

Acidificar volumen de la solución oral conteniendo exactamente cerca de 0,1 g de clorhidrato de difenhidramina con ácido clorhídrico 2 M, agitar y extraer con tres porciones

de 20 mL de éter etílico. Descartar las fracciones etéreas. Alcalinizar la fracción acuosa con hidróxido de sodio 5 M y extraer con cuatro porciones de 25 mL de éter etílico. Lavar los extractos etéreos combinados con de las porciones de 5 mL de agua. Extraer las aguas de lavado con 15 mL de éter etílico, reunir los extractos etéreos y evaporar a la sequedad. Disolver el residuo en 15 mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV y titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 0,1 M SV, usando rojo de metilo SI. Cada mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV corresponde a 29,180 mg de  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$

### Cloruro de Amônio

Realizar o determinación del cloruro de amonio cuando esté presente en la formulación. Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $NH_4Cl$ .

Disolver un volumen de la solución oral conteniendo exactamente cerca de 1 g de cloruro de amonio en 20 mL de agua. Añadir mezcla de 5 mL de formaldehído neutralizado previamente en presencia de fenoltaleína SI y 20 mL de agua. Después 1 a 2 minutos, titular lentamente con hidróxido de sodio M SV en presencia de 0,2 mL del mismo indicador. Cada mL de hidróxido de sodio M SV corresponde a 53,490 mg de  $NH_4Cl$ . Si la muestra fuese colorida, tratar previamente con carbón activo para remoción del colorante.

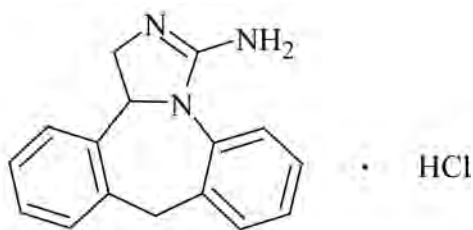
### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE EPINASTINA Epinastini hydrochloridum



$C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$ ; 285,77  
clorhidrato de epinastina; 03440  
Clorhidrato de 9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]  
imidazo[1,5-a]azepin-3-amina (1:1)  
[80012-44-8]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,5% de  $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$  con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o amarillo pálido.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua.

### Constantes físico químicas

**Banda de fusión (5.2.2):** 273 °C a 275 °C.

### IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de *Identificación C.* y *D.* podrán ser omitidas si fueren realizadas las pruebas *A.* y *B.*

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra desecada y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de epinastina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 300 nm, de la solución a 0,025% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, exhibe máximos en 210 nm, idéntico al observado en el espectro de solución de clorhidrato de epinastina SQR, preparada de manera idéntica.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF254, como soporte, y mezcla de agua, 1-butanol y ácido acético glacial (50:40:10), como fase móvil. Preparar la fase móvil con 24 horas de antelación. En seguida, descartar la capa inferior. Aplicar, separadamente, la placa 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* preparar solución a 1 mg/mL de la muestra en metanol.

*Solución (2):* preparar solución a 1 mg/mL de clorhidrato de epinastina SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**D.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 207 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con



sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm) con base desactivada, mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de trietilamina a 0,3% (v/v), ajustar el pH para 4,0 con ácido fosfórico, y metanol (60:40).

*Solución muestra*: transferir el equivalente a 25 mg de muestra para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Transferir 4 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, para obtener una solución a 20 µg/mL.

*Solución estándar*: transferir el equivalente a 25 mg de clorhidrato de epinastina SQR para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Transferir 4 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, para obtener una solución a 20 µg/mL.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antihistamínico.

# CLORHIDRATO DE EPINASTINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$ . Los comprimidos pueden ser revestidos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de agua, 1-butanol y ácido acético glacial (50:40:10), como fase móvil. Preparar la fase móvil con 24 horas de antelación. En seguida, descartar la capa inferior. Aplicar, separadamente a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir el equivalente a 10 mg de clorhidrato de epinastina para balón volumétrico de 10 mL con auxilio de 5 mL de metanol. Agitar mecánicamente por 10 minutos, completar el volumen con el mismo solvente y filtrar.

*Solución (2)*: preparar la solución a 1 mg/mL de clorhidrato de epinastina SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitaria (5.1.6).** Cumplela prueba. Preparar solución final conteniendo 20 µg/mL de clorhidrato de epinastina.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución*: ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL.

*Aparatos*: palas, 60 rpm.

*Tiempo*: 45 minutos.

Proceder conforme descrito en el método de *Determinación* de la monografía de *Clorhidrato de Epinastina*.

*Solución estándar*: disolver en ácido clorhídrico 0,1 M cantidad exactamente pesada de clorhidrato de epinastina SQR para obtener solución cuya concentración sea (L/900) mg/mL, en que L es la cantidad declarada, en miligramos, de clorhidrato de epinastina por comprimido.

*Procedimiento*: después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y filtrar. Inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y *Solución muestra*.

*Tolerancia*: no menos del que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$  se disuelven en 45 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en el método de *Determinación* de la monografía de *Clorhidrato de Epinastina*. Preparar las *Soluciones muestra y estándar* como descrito a continuación.

*Solución muestra*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 25 mg de clorhidrato de epinastina para balón volumétrico de 50 mL y añadir 30 mL de metanol. Dejar en ultrasonido la temperatura ambiente por 15 minutos y agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, agitar y filtrar. Transferir alícuota equivalente a 4 mL para

balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

**Solución estándar:** transferir el equivalente a 25 mg de clorhidrato de epinastina SQR para balón volumétrico de 50 mL y añadir 30 mL de metanol. Agitar mecánicamente por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir alícuota equivalente a 4 mL para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>·HCl, en los comprimidos, a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar y Solución muestra*.

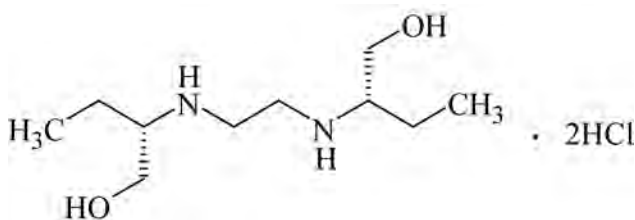
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE ETAMBUTOL Ethambutoli hydrochloridum



C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl; 277,23

clorhidrato de etambutol; 03642

Clorhidrato de (2*S*,2'*S*)-2,2'-(1,2-etanodiildiiimino)bis-1-butanol (2:1)

[1070-11-7]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 101,0% de C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, cristalino, inodoro, sabor amargo y higroscópico.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, soluble en etanol y metanol, poco soluble en cloroformo y prácticamente insoluble en éter etílico.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 199 °C a 204 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +5,8° a +6,6°, en relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución a 10% (p/v).

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación A*. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B., C. y D. Las pruebas de *Identifi-*

*cación B. y C.* pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas A. y D.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observado en el espectro de clorhidrato de etambutol SQR preparado de manera idéntica.

**B.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Límite de aminobutanol*, corresponde en posición, color y intensidad aquella obtenida con la *Solución (4)*.

**C.** Disolver 0,1 g de la muestra en 10 mL de agua y añadir 0,2 mL de sulfato cúprico SR. Añadir 1 mL de hidróxido de sodio *M*. Se desarrolla coloración azul.

**D.** La solución acuosa a 10% (p/v) responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,7 a 4,0. Determinar en solución a 2% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Límite de aminobutanol.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de hidróxido de amonio, agua y metanol (10:15:75), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución de la muestra a 50 mg/mL en metanol.

*Solución (2):* solución de la muestra a 5 mg/mL en metanol.

*Solución (3):* solución de aminobutanol SQR a 0,5 mg/mL en metanol.

*Solución (4):* solución de clorhidrato de etambutol SQR a 5 mg/mL en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y calentar a 110 °C por 10 minutos. Enfriar y nebulizar con ninhidrina SR. Calentar la placa a 110 °C por 5 minutos. Cualquier mancha secundaria correspondiente al aminobutanol obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (3)* (1,0%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 0,2 g de la muestra en 100 mL de ácido acético glacial y añadir 5 mL de acetato de mercurio SR. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloruro de metilrosanilina SI como indicador. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 13,862 mg de  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ .

**B.** Disolver 0,1 g de la muestra en 20 mL de una solución preparada de la siguiente manera: mezcla de 4 mL de sulfato cúprico SR con 70 mL de hidróxido de amonio 2 M, adición de 10 mL de hidróxido de sodio M y dilución para 100 mL con agua. Después la disolución, completar el volumen para 25 mL con el mismo solvente. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir el ángulo de rotación de las soluciones en tubo adecuado (5.2.8), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$  en la muestra a partir de las lecturas de los ángulos obtenidos.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASSE TERAPEUTICA

Agente antibacteriano (tuberculostático).

## CLORHIDRATO DE ETAMIBUTOL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de etambutol ( $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ ). Los comprimidos deben ser revestidos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de clorhidrato de etambutol y mezclen con 3 mL de metanol en gral de vidrio. Añadir 5 mL de metanol, homogeneizar y filtrar. Recoger el filtrado en matraz conteniendo 100 mL de acetona. Agitar la mezcla y dejar ocurrir cristalización por 15 minutos. Retirar el sobrenadante y secar los cristales con aire comprimido. Proceder conforme descrito en la prueba A. de *Identificación* de la monografía de Clorhidrato de etambutol.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad de polvo equivalente a 0,1 g de clorhidrato de etambutol y agitar con 10 mL de agua. Añadir 2 mL de sulfato cúprico a 1 % (p/v) y 1 mL de hidróxido de sodio M. Se desarrolla coloración azul.

**C.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad de polvo equivalente a 1 g de clorhidrato de etambutol con 10 mL de agua. La solución obtenida responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

**D.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método A. de *Determinación*, correspondiente a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* cesta, 100 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y filtrar, descartando los 10 mL iniciales. Determinar la cantidad de etambutol disuelto conforme descrito en el método A. en *Determinación*. Preparar la *Solución estándar* como descrito a continuación.

*Solución estándar:* pesar con exactitud, 22,2 mg de clorhidrato de etambutol SQR y transferir para balón volumétrico de 50 mL. Disolver y completar el volumen con o medio de disolución. Homogeneizar y filtrar.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de aminobutanol.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de hidróxido de amonio concentrado, agua y metanol (10:15:75), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparada, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 0,5 g de clorhidrato de etambutol, añadir 7 mL metanol y agitar por 5 minutos. Completar el volumen para 10 mL con el mismo solvente y filtrar, para obtener solución a 50 mg/mL.

*Solución (2):* solución de aminobutanol SQR a 0,5 mg/mL en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y calentar a 110 °C por 10 minutos. Enfriar y nebulizar con ninhidrina SR. Calentar a 110 °C por 5 minutos. Cualquier mancha secundaria corresponde al aminobuta-

nol obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (1%).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 270 nm; columna de 100 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); mantenida a temperatura de 40 °C; flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Tampón acetato de amóni pH 5,0:* transferir cuantitativamente 50 g de acetato de amonio y 0,2 g de acetato de cobre para balón volumétrico de 1000 mL. Completar el volumen con agua, homogeneizar y ajustar a pH 5,0 con ácido acético glacial.

*Fase móvil:* mezcla de *Tampón acetato de amóni pH 5,0* e metanol (94:6).

*Diluyente:* agua y metanol (94:6).

*Solución muestra:* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir 20 mg de clorhidrato de etambutol, exactamente pesada, para balón volumétrico de 50 mL. Añadir *Diluyente*, agitar, completar el volumen con el *Diluyente* y filtrar. Diluir el filtrado cuantitativamente con la *Fase móvil* hasta obtener solución de concentración semejante a la de la *Solución estándar*.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de clorhidrato de etambutol SQR en el *Diluyente*, para obtener solución a 0,4 mg/mL. Homogeneizar y filtrar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna es mayor o igual a 2000 platos teóricos. El factor de cola es menor que 2,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con las *Solución estándar* y *Solución muestra*.

**B.** Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Usar el equivalente a 0,2 g de clorhidrato de etambutol y transferir para embudo de separación. Añadir 20 mL de solución de hidróxido de sodio 2 M y agitar durante 5 minutos. Extraer con cinco

porciones de 25 mL de cloroformo. Reunir los extractos clorofórmicos en matraz y evaporar en baño maría hasta volumen de aproximadamente 25 mL. Filtrar a través de papel para un Erlenmeyer. Lavar el matraz y el papel de filtro con 100 mL de ácido acético glacial anhidro. Proceder conforme descrito en *Titulación en medio no acuoso (5.3.3.5)*, utilizando como indicador 10 gotas de 1-naftolbenzeína SI y como agente titulante ácido perclórico 0,1 M SV. Preparar blanco y titular de modo análogo. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 13,862 mg de clorhidrato de C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl.

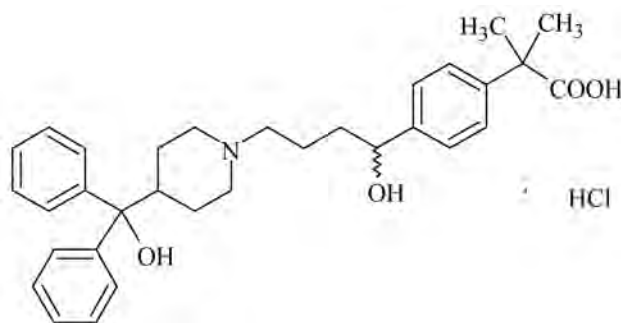
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE FEXOFENADINA Fexofenadini hydrochloridum



C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>·HCl; 538,12

clorhidrato de fexofenadina; 04038

Clorhidrato del ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]-α,α-dimetilbenzenoacético (1:1)

[153439-40-8]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>·HCl, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco el blanco pálido.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en agua, muy soluble en etanol y metanol, ligeramente soluble en cloroformo, insoluble en hexano.

**Constantes físico químicas.**

*Banda de fusión (5.2.2):* 195 °C a 197 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda



y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de fexofenadina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 200 a 370 nm, de solución a 0,0014% (p/v) en etanol, exhibe un hombro característico en 220 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de clorhidrato de fexofenadina SQR.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (**5.2.17.1**), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de 1-butanol, ácido acético glacial y agua (6:3:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 1 mg/mL de la muestra en metanol.

*Solución (2):* solución a 1 mg/mL de clorhidrato de fexofenadina SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm) o exponer la placa a vapores de yodo. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquel obtenida con la *Solución (2)*.

**D.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Cloruros.** Disolver 0,3 g de la muestra en 50 mL de metanol. Titular potenciométricamente con nitrato de plata 0,1 M SV. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 3,545 mg de cloruro. Deve presentar teor entre 6,45% a 6,75% de cloruro, calculado sobre la base anhidra.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 0,5%.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (**5.2.17.4**). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura de 30 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de acetato de amonio 0,05 M y acetonitrilo (50:50). Ajustar el pH en 3,2 con ácido clorhídrico M.

*Solución muestra:* transferir 20 mg de la muestra, exactamente pesada, para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, para obtener solución a 40 µg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de clorhidrato de fexofenadina SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 40 µg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no es menor del que 2500 platos teóricos. El factor de cola no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>·HCl en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## CLASSE TERAPEUTICA

Antihistamínico.

## CLORHIDRATO DE FEXOFENADINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de las cantidades declaradas de C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>·HCl.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar cantidad suficiente de comprimidos. Transferir, exactamente, cantidad de polvo equivalente a cerca de 60 mg de clorhidrato de fexofenadina para un tubo con tapa. Añadir 10 mL de la mezcla de acetonitrilo y metanol (10:1), y agitar en agitador mecánico por 1 a 2 minutos hasta dispersión de la muestra. Dejar la solución en reposo por 10 minutos o centrifugar por 2 a 3 minutos. Filtrar para un frasco de 50 mL usando un filtro de 0,45 µm politetrafluoretileno. Evaporar el solvente hasta cerca de 0,5 mL usando flujo de nitrógeno con suave calefacción (no exceder a 75 °C). Añadir 5 mL de agua y cinco gotas de ácido clorhídrico diluido, agitar e inducir a precipitación. Introducir en baño de hielo por 30 minutos. Filtrar la solución para crisol de vidrio sinterizado de 10 a 15 µm. Secar el precipitado en estufa a 105 °C por 1 hora. El espectro

de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo obtenido, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de fexofenadina SQR, preparado de manera idéntica. Para preparar la dispersión de bromuro de potasio con la fexofenadina SQR, debe-se transferir cerca de 60 mg del estándar para un tubo con tapa y proceder a partir de “Añadir 10 mL de la mezcla de acetonitrilo y metanol (10:1)...”.

**B.** Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 14 mg de clorhidrato de fexofenadina para balón volumétrico de 100 mL con auxilio de 60 mL de etanol. Agitar por 10 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Proseguir conforme descrito en la prueba B. de *Identificación* de la monografía de Clorhidrato de fexofenadina.

**C.** Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Agitar cantidad de polvo equivalente a 10 mg de clorhidrato de fexofenadina con 10 mL de metanol, homogeneizar y filtrar. Proseguir conforme descrito en la prueba C. de *Identificación* de la monografía de Clorhidrato de fexofenadina.

**D.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,01 M, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* proceder conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Clorhidrato de fexofenadina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* después de la prueba, retirar alícuota de disolución y diluir hasta concentración próxima a de la *Solución estándar*, utilizando *Fase móvil* como diluyente.

*Tolerancia:* no menos que 70% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$  se disuelven en 45 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Clorhidrato de fexofenadina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 40 mg de clorhidrato de fexofenadina para balón volumétrico de 200 mL, añadir 120 mL de *Fase móvil* y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Agitar mecánicamente por 30 minutos, completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

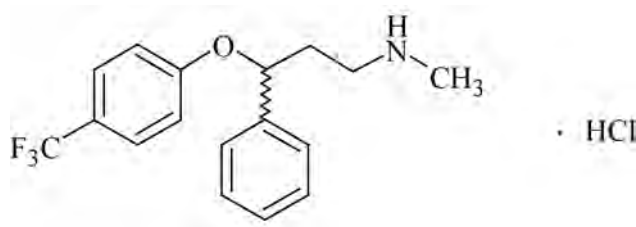
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE FLUOXETINA Fluoxetini hydrochloridum



$C_{17}H_{18}F_3NO \cdot HCl$ ; 345,79

clorhidrato de fluoxetina; 04177

Clorhidrato de *N*-metil- $\gamma$ -[4-(trifluormetil)fenoxi]

bencenopropanamina (1:1)

[56296-78-7]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,5% de  $C_{17}H_{18}F_3NO \cdot HCl$ , en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en agua, fácilmente soluble en etanol y metanol, prácticamente insoluble en éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 158,4 °C a 158,9 °C.

**Poder rotatorio (5.2.8):**  $-0,05^\circ$  a  $+0,05^\circ$ . Determinar en solución a 2% (p/v) en mezcla de agua y metanol (15:85).

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra no desecada y dispersa en bromuro de potasio presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de fluoxetina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método A. de *Determinación*, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda observados en el espectro de solución similar de clorhidrato de fluoxetina SQR.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**D.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,5. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 215 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5  $\mu\text{m}$ ), mantenida a temperatura de 30  $^\circ\text{C}$ ; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Tampón fosfato pH 3,6:* transferir 3,395 g de sulfato de tetrabutilamonio y 1,361 g de fosfato de potasio monobásico para balón volumétrico de 1000 mL, disolver en 900 mL de agua, ajustar el pH para 3,6 con hidróxido de amonio y completar el volumen con agua.

*Fase móvil:* mezcla de *Tampón fosfato pH 3,6* y acetoni-trilo (78:22).

*Solución (1):* transferir, exactamente, cerca de 30 mg de clorhidrato de fluoxetina SQR para balón volumétrico de 250 mL, disolver en la *Fase móvil* y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir 5 mL de la solución resultante para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el mismo solvente, para obtener solución a 1,2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

*Solución (2):* transferir, exactamente, cerca de 30 mg de la muestra para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con la *Fase móvil*. Homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20  $\mu\text{L}$  de la *Solución (1)*. El factor de cola no es mayor que 1,7. El desvío estándar relativo de

las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 10%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu\text{L}$  de la *Solución (1)* y *Solución (2)* y registrar los cromatogramas por, por lo menos, o doble del tiempo de retención del pico principal. Calcular el porcentaje de cada impureza de la *Solución (2)* a partir de la fórmula:  $0,1(r_i/r_p)$ , donde  $r_i$  es la respuesta del pico de impureza en la *Solución (2)* y  $r_p$  es la respuesta del pico referente a la fluoxetina en la *Solución (1)*. Como máximo 0,15% de impureza con tiempo de retención relativo de 0,88 y como máximo 0,1% de otra impureza individual. Como máximo 0,5% de impurezas totales.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Determinar en 0,67 g de la muestra. Utilizar solución estándar de plomo 2 ppm. Como máximo 0,003% (30 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 75 mg de la muestra, transferir para balón volumétrico de 100 mL y disolver en ácido clorhídrico 0,1 M. Completar el volumen con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M, hasta concentración de 0,0015% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 227 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}\cdot\text{HCl}$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 227 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a octilsilano (5  $\mu\text{m}$ ), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Tampón trietilamina pH 6,0:* transferir 10 mL de trietilamina para balón volumétrico de 1000 mL, añadir cerca de 980 mL de agua, ajustar el pH para 6,0 con ácido fosfórico y completar el volumen con agua.

*Fase móvil:* mezcla de *Tampón trietilamina pH 6,0*, tetrahidrofurano y metanol (6:3:1).

*Solución muestra:* pesar, exactamente, cerca de 27,5 mg de la muestra y transferir para balón volumétrico de 25 mL. Disolver con *Fase móvil* y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL de la solución resultante para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Homogeneizar.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, cerca de 27,5 mg de clorhidrato de fluoxetina SQR y transferir para balón volumétrico de 25 mL. Disolver en *Fase móvil* y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. Transferir 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Homogeneizar.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución estándar*. El factor de cola no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{17}H_{18}F_3NO.HCl$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antidepresivo.

# CLORHIDRATO DE FLUOXETINA COMPRIMIDOS

Contiene clorhidrato de fluoxetina equivalente a, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de fluoxetina ( $C_{17}H_{18}F_3NO$ ).

## IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de *Identificación* B. y C. pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas A. y D.

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 10 mg de fluoxetina para matraz, disolver en 10 mL de etanol y filtrar. Lavar el recipiente con 5 mL del mismo solvente y evaporar el filtrado en baño maría hasta residuo. El residuo obtenido, desecado a 60 °C, en estufa al vacío, por 3 horas responde al prueba A. de *Identificación* de la monografía de Clorhidrato de fluoxetina.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método A. de *Determinación*, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda observados en el espectro de la solución estándar.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**D.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 20 mg de fluoxetina para balón volumétrico de 5 mL y completar el volumen con agua.

Homogeneizar y filtrar. La solución resultante responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 70 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Dejar en ultrasonido por 5 minutos. Agitar mecánicamente por 15 minutos, completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, en el mismo solvente, hasta concentración de 0,0015% (p/v) de fluoxetina. Preparar solución estándar en la misma concentración de fluoxetina ( $C_{12}H_{18}F_3NO$ ), utilizando clorhidrato de fluoxetina SQR y el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 227 nm (5.2.14), utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de fluoxetina ( $C_{12}H_{18}F_3NO$ ) en cada comprimido a partir de las lecturas obtenidas.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 227 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de fluoxetina ( $C_{12}H_{18}F_3NO$ ) disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de fluoxetina SQR en la concentración de 0,0015% (p/v) de fluoxetina ( $C_{12}H_{18}F_3NO$ ), preparada con el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 70% (Q) de la cantidad declarada de fluoxetina ( $C_{12}H_{18}F_3NO$ ) se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas* de la monografía de *Clorhidrato de fluoxetina*. Preparar la *Solución (2)* como descrito a continuación.

*Solución (2):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir, exactamente, cantidad del polvo equivalente a 20 mg de fluoxetina para balón volumétrico de 10 mL, añadir 8 mL de *Fase móvil*, dejar en ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar.

*Procedimiento:* inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución (2)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en el cromatograma de la *Solución (2)*, utilizando a fórmula:  $100 (r_i/r_j)$  en que  $r_i$  es la respuesta de cada pico, excluyendo



el pico relativo a la fluoxetina, y  $r_t$  es la suma de las respuestas de todos los picos, incluyendo el pico relativo a la fluoxetina. No considerar los picos relativos a los solventes. Por lo menos, 0,25% de impureza individual y, como máximo, 0,40% de impureza total.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear un de los métodos a continuación.*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 15 mg de fluoxetina ( $C_{17}H_{18}F_3NO$ ) para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 70 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Dejar en ultrasonido por 5 minutos. Agitar mecánicamente por 15 minutos, completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, en el mismo solvente, hasta concentración de 0,0015% (p/v) de fluoxetina. Preparar solución estándar en la misma concentración de fluoxetina ( $C_{17}H_{18}F_3NO$ ), utilizando clorhidrato de fluoxetina SQR y el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 227 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de fluoxetina ( $C_{17}H_{18}F_3NO$ ) en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Clorhidrato de fluoxetina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 10 mg de fluoxetina ( $C_{17}H_{18}F_3NO$ ) para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de *Fase móvil*. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Agitar mecánicamente por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu$ L de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de fluoxetina ( $C_{17}H_{18}F_3NO$ ) en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE FLURAZEPAM COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 92,5% y, como máximo, 107,5% de la cantidad declarada de  $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice  $GF_{254}$ , como soporte y mezcla de tolueno, acetona y hidróxido de amonio a 25% (v/v) (50:50:2), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 20 mg de clorhidrato de flurazepam para matraz, añadir 10 mL de metanol, agitar por 5 minutos y filtrar.

*Solución (2):* solución de clorhidrato de flurazepam SQR a 2 mg/mL en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Proceder al abrigo de la luz. Pesar individualmente y transferir cada comprimido para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 2 mL de agua y dejar en ultrasonido por 5 minutos. Añadir 80 mL de metanol y someter a ultrasonido por más 5 minutos. Agitar por 10 minutos y completar el volumen con metanol. Centrifugar y filtrar, si necesario. Diluir sucesivamente con ácido sulfúrico metanólico 0,1 M para obtener concentración de 0,003% (p/v) de clorhidrato de flurazepam. Preparar solución estándar conforme descrito en *el Determinación*. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 284 nm (5.2.14), utilizando ácido sulfúrico metanólico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 319$ , en 284 nm, en ácido sulfúrico metanólico 0,1 M.

**PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)**

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 20 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar con auxilio de membrana con porosidad de 0,45 µm. Medir las absorbancias de las soluciones en 270 nm (5.2.14), utilizando agua para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de flurazepam SQR en la concentración de 0,0033% (p/v).

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$  se disuelven en 20 minutos.

**PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA**

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

**DETERMINACIÓN**

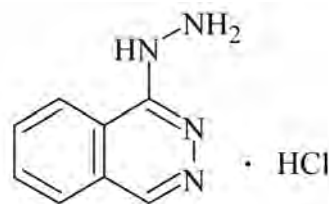
Realizar o determinación al abrigo de la luz. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,3 g de clorhidrato de flurazepam para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 2 mL de agua y dejar en ultrasonido por 5 minutos. Añadir 80 mL de metanol y dejar en ultrasonido por más 5 minutos. Agitar por 10 minutos y completar el volumen con metanol. Centrifugar y filtrar, si necesario. Diluir sucesivamente con ácido sulfúrico metanólico 0,1 M para obtener concentración de 0,003% (p/v) de clorhidrato de flurazepam. Pesar, exactamente, cerca de 30 mg de clorhidrato de flurazepam SQR y transferir para balón volumétrico de 100 mL. Disolver con 80 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 5 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente y diluir sucesivamente con ácido sulfúrico metanólico 0,1 M para obtener concentración de 0,003% (p/v) de clorhidrato de flurazepam. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 284 nm (5.2.14), utilizando ácido sulfúrico metanólico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 319$ , en 284 nm, en ácido sulfúrico metanólico 0,1 M.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**CLORHIDRATO DE HIDRALAZINA**  
**Hydralazini hydrochloridum**

$C_8H_8N_4.HCl$ ; 196,64

clorhidrato de hidralazina; 04647

Clorhidrato de 1-hidrazinilftalazina (1:1)

[304-20-1]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_8H_8N_4.HCl$ , con relación a la sustancia desecada.

**DESCRIPCIÓN**

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco, inodoro o casi inodoro.

**Solubilidad.** Soluble en agua, poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en cloroformo y éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

*Temperatura de fusión (5.2.2):* 275 °C, con descomposición.

**IDENTIFICACIÓN**

Las pruebas de *Identificación* B., C. y D. pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas A. y E.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en cloruro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de hidralazina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de solución a 0,002% (p/v) en agua, exhibe máximos de absorción en 240, 260, 305 y 315 nm. Los valores de las absorbancias son de, aproximadamente, 1,1, 1,1, 0,53 y 0,43, respectivamente.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**D.** Disolver 0,1 g de la muestra en 10 mL de agua. A 5 mL de la solución obtenida, añadir 5 mL de 2-nitrobenzaldehído a 2% (p/v) en etanol. Se produce precipitado naranja.

**E.** La solución acuosa de la muestra a 0,025% (p/v) responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,5 a 4,2. Determinar en solución acuosa a 2% (p/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*. Preparar la *Solución prueba* como descrito a continuación.

*Solución prueba:* transferir, exactamente, cerca de 25 mg de la muestra para balón volumétrico de 50 mL, disolver en 30 mL de ácido acético 0,1 M y completar el volumen con el mismo solvente.

*Procedimiento:* inyectar 20 µL de la *Solución prueba*, registrar los cromatogramas y medir las áreas de todos los picos obtenidos. La suma de las área bajo los picos secundarios, excepto la del pico principal, no es superior a 1,0% del área total de los picos obtenidos, incluyendo a del pico principal. No incluir en los cálculos los picos relativos al solvente.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Humedecer el residuo obtenido en *Cenizas sulfatadas* con 2 mL de ácido clorhídrico, evaporar, secar y añadir 20 mL de agua. Proceder conforme descrito en *Ensayo límite para metales pesados, Método I*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1,0 g de la muestra. Desecar en estufa a 110 °C, por 15 horas, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1,0 g de la muestra. Como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra, transferir para Erlenmeyer de 250 mL con tapa y disolver en 25 mL de agua. Añadir 35 mL de ácido clorhídrico y enfriar a la temperatura ambiente. Añadir 5 mL de cloroformo y titular con yodato de potasio 0,02 M SV. Próximo al punto final, añadir o titulante gota a gota, agitando continuamente hasta desaparición de la coloración púrpura de la capa de cloroformo. Alternativamente, determinar el punto final potenciométricamente, excluyendo cloroformo. Cada mL de yodato de potasio 0,02 M SV equivale a 3,933 mg de  $C_8H_8N_4.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 230 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo nitrilo (10 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil:* disolver 1,44 g de laurilsulfato de sodio y 0,75 g de bromuro de tetrabutilamonio en 770 mL de agua, añadir 230 mL de acetonitrilo y homogeneizar. Si necesario, ajustar el pH para 3,0 con ácido sulfúrico 0,05 M.

*Solución muestra:* disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en ácido acético 0,1 M para obtener solución a 0,4 mg/mL. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con ácido acético 0,1 M, obteniendo solución a 40 µg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de clorhidrato de hidralazina SQR en ácido acético 0,1 M para obtener solución a 0,4 mg/mL. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con ácido acético 0,1 M, obteniendo solución a 40 µg/mL.

*Solución de resolución:* preparar solución en ácido acético 0,1 M conteniendo aproximadamente 0,25 mg de clorhidrato de hidralazina SQR y 50 µg de ftalazina por mililitro. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con ácido acético 0,1 M y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,65 para la ftalazina y 1,0 para el clorhidrato de hidralazina. La resolución entre los picos de ftalazina y de clorhidrato de hidralazina no es menor que 4,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_8H_8N_4.HCl$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Vasodilatador.

---

**CLORHIDRATO DE HIDRALAZINA  
COMPRIMIDOS**


---

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_8H_8N_4.HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,1 g de clorhidrato de hidralazina para embudo de separación, añadir 2 mL de hidróxido de amonio 6 M y 10 mL de agua. Extraer con de las porciones de 10 mL de cloroformo. Reunir los extractos orgánicos y evaporar hasta sequedad. El residuo responde al prueba **A.** de *Identificación* de la monografía de Clorhidrato de hidralazina.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 230 nm a 350 nm, de la solución muestra obtenida en el método **B.** de *Determinación*, exhibe máximos de absorción en 240 nm, 260 nm, 305 nm y 315 nm, idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **C.** de *Determinación*, correspondiente a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**D.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,1 g de clorhidrato de hidralazina para matraz, añadir 50 mL de mezcla de metanol y agua (1:2), mezclar y filtrar. Concentrar el filtrado en baño maría hasta 10 mL y dejar enfriar. A 5 mL de la solución concentrada, añadir 5 mL de 2-nitrobenzaldehído a 2% (p/v) en etanol. Se produce precipitado naranja.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Triturar cada comprimido hasta polvo fino, transferir, cuantitativamente, para balón volumétrico de 50 mL, añadir 25 mL de mezcla de metanol y agua (1:2). Proseguir conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*, a partir de "Agitar mecánicamente..."

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,01 M, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con ácido clorhídrico 0,01 M, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 260 nm (**5.2.14**), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_8N_4.HCl$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de hidralazina SQR en la concentración de 0,001 % (p/v), preparada en ácido clorhídrico 0,01 M.

*Tolerancia:* no menos que 60% (Q) de la cantidad declarada de  $C_8H_8N_4.HCl$  se disuelven en 30 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,1 g de clorhidrato de hidralazi-

na para matraz y añadir 25 mL de agua. Añadir 35 mL de ácido clorhídrico y enfriar a la temperatura ambiente. Agitar, mecánicamente, por 15 minutos. Titular con yodato de potasio 0,02 M SV, con agitación continua. Determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de yodato de potasio 0,02 M SV equivale a 3,933 mg de  $C_8H_8N_4.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 50 mg de clorhidrato de hidralazina para balón volumétrico de 50 mL y añadir 25 mL de mezcla de metanol y agua (1:2). Agitar, mecánicamente, por 10 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Realizar diluciones sucesivas hasta concentración de 0,001% (p/v), utilizando agua como solvente. Preparar la solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 260 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_8N_4.HCl$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

**C.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Clorhidrato de hidralazina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 20 mg de clorhidrato de hidralazina para balón volumétrico de 50 mL, añadir 40 mL de ácido acético 0,1 M y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Agitar, mecánicamente, por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con ácido acético 0,1 M, obteniendo solución a 40 µg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_8H_8N_4.HCl$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE HIDRALAZINA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_8H_8N_4.HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de *Identificación* B., C. y D. pueden ser omitidas si fueron realizadas las pruebas A. y E.

**A.** Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 0,1 g de clorhidrato de hidralazina para embudo de separación. Añadir 2 mL de hidróxido de amonio 6 M y 10 mL de agua. Extraer con de los porciones de 10 mL de cloroformo. Reunir los extractos orgánicos y evaporar



hasta sequedad. El residuo responde al prueba A. de *Identificación* de la monografía de Clorhidrato de hidralazina.

**B.** Diluir la solución inyectable en agua, hasta concentración de 0,002% (p/v). El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) de la solución obtenida, en la banda de 230 nm a 350 nm, exhibe máximos de absorción en 240 nm, 260 nm, 305 nm y 315 nm.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método C. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**D.** Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 0,1 g de clorhidrato de hidralazina para un matraz y añadir agua, si necesario, para obtener volumen final de 10 mL. Añadir a 5 mL de la solución, 5 mL de 2-nitrobenzaldehído a 2% (p/v) en etanol. Se produce precipitado naranja.

**E.** Diluir la solución inyectable en agua, hasta concentración de 0,025% (p/v). La solución obtenida responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 3,4 a 4,4.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a cerca de 0,1 g de clorhidrato de hidralazina para Erlenmeyer de 250 mL con tapa. Añadir 25 mL de agua y proseguir conforme descrito en el método A. de *Determinación* de la monografía de *Clorhidrato de hidralazina* a partir de “Añadir 35 mL de ácido clorhídrico...”. Cada mL de yodato de potasio 0,02 M SV equivale a 3,933 mg de  $C_8H_8N_4 \cdot HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volumen de la solución equivalente a cerca de 0,1 g de clorhidrato de hidralazina para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con mezcla de metanol y agua (1:2). Realizar diluciones sucesivas hasta concentración de 0,001% (p/v), utilizando agua como solvente. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 260 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_8N_4 \cdot HCl$  en la solución inyectable a partir de las lecturas obtenidas.

**C.** Proceder conforme descrito en el método B. de *Determinación* de la monografía de *Clorhidrato de hidralazina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 20 mg de clorhidrato de hidralazina para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con ácido acético 0,1 M y homogeneizar. Transferir 5 mL de la solución obtenida para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con ácido acético 0,1 M, obteniendo solución a 40 µg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_8H_8N_4 \cdot HCl$  en la solución inyectable a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

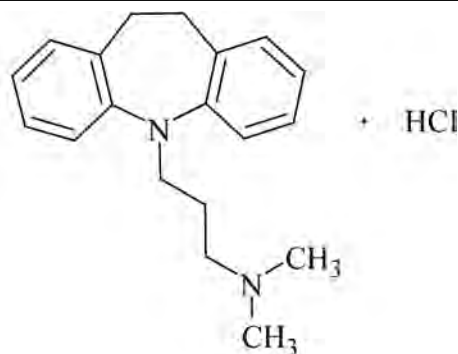
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE IMIPRAMINA Imipramini hydrochloridum



$C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$ ; 316,87

clorhidrato de imipramina; 04837

Clorhidrato de 10,11-dihidro-*N,N*-dimetil-5*H*-dibenz[*b,f*]azepina-5-propanamina (1:1) [113-52-0]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco a levemente amarillento.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua y etanol.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 170 °C a 174 °C.

## IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de *Identificación* B. y D. pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas A., C. y E. La prueba de

*Identificación* A. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B., C., D. y E.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de imipramina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Cumple con la exigencia de la *Banda de fusión*.

**D.** Disolver 5 mg de la muestra en 2 mL de ácido nítrico. Se desarrolla coloración azul intenso.

**E.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,6 a 5,0. Determinar en solución a 10% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de ácido clorhídrico, agua, ácido acético glacial y acetato de etilo (5:5:35:55), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,25 g de la muestra en metanol y completar para 10 mL con el mismo solvente.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 10 mL con metanol. Diluir 1 mL de la solución resultante para 50 mL con el mismo solvente.

*Solución (3):* disolver 5 mg de iminodibencilo en metanol y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con solución de dicromato de potasio a 0,5% (p/v) en mezcla de agua y ácido sulfúrico (4:1). Cualquier mancha secundaria, correspondiente al iminodibencilo, obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (3)* (0,2%). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal y del iminodibencilo, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,2%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Proseguir conforme descrito en *Métodos de reacción con tioacetamida, Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Pesar, exactamente, cerca de 0,25 g de la muestra y disolver en 50 mL de etanol. Añadir 5 mL de ácido clorhídrico 0,01 M y homogeneizar. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente entre los de los puntos de inflexión. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 31,687 mg de C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>.HCl.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 269 nm; columna de 300 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura de 40 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de perclorato de sodio 0,06 M, acetonitrilo y trietilamina (625:375:1). Ajustar el pH para 2,0 con ácido perclórico.

*Solución muestra:* disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en mezcla de agua y acetonitrilo (5:3) para obtener solución a 0,3 mg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de clorhidrato de imipramina SQR en mezcla de agua y acetonitrilo (5:3) para obtener solución a 0,3 mg/mL.

*Solución de resolución:* preparar solución conteniendo clorhidrato de imipramina SQR y clorhidrato de desipramina SQR a 0,3 mg/mL, cada, en mezcla de agua y acetonitrilo (5:3).

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre los picos del clorhidrato de imipramina y del clorhidrato de desipramina no es menor que 1,3. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrado para el clorhidrato de imipramina no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>.HCl en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antidepresivo.

## CLORHIDRATO DE IMIPRAMINA COMPRIMIDOS

Contiene clorhidrato de imipramina equivalente a, por lo menos, 92,5% y, como máximo, 107,5% de la cantidad declarada de  $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 250 mg de clorhidrato de imipramina, añadir 10 mL de cloroformo. Filtrar y evaporar para reducir el volumen. Añadir éter etílico hasta que se produzca una solución turbia. Dejar en reposo. El precipitado, después filtración seguida de recristalización en acetona, presenta punto de fusión en torno de 172 °C.

**B.** Disolver 5 mg de los cristales obtenidos en la prueba A. de *Identificación* en 2 mL de ácido nítrico. Se desarrolla coloración azul.

**C.** Los cristales obtenidos en la prueba A. de *Identificación* responden las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba

**Teste de Desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,01 M, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con ácido clorhídrico 0,01 M, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 250 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de imipramina SQR de concentración conocida, preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas* de la monografía de *Clorhidrato de imipramina*. Preparar las *Soluciones (1), (2) y (3)* como descrito a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir, exactamente, cantidad del polvo equivalente a 0,2 g de clorhidrato de imipramina, añadir 30 mL de cloroformo. Filtrar. Evaporar el filtrado hasta sequedad. Disolver el residuo en 10 mL de metanol.

*Solución (2):* diluir 3 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con metanol. Diluir 1 mL de la solución resultante para 10 mL con el mismo solvente.

*Solución (3):* preparar solución a 60 µg/mL de iminodibencilo en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con solución dicromato de potasio a 0,5% (p/v) en ácido sulfúrico (1:4). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* presenta coloración azul. Cualquier mancha secundaria, correspondiente al iminodibencilo, obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal no es más intenso que la mancha principal obtenida con la *Solución (3)* (0,2%). Cualquier mancha secundaria obtenida diferente de la mancha principal, no es más intenso que la mancha principal obtenida con la *Solución (2)* (0,2%).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de clorhidrato de imipramina para balón volumétrico de 100 mL y añadir 70 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Agitar, mecánicamente, por 40 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico 0,1 M. Preparar solución de estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones en 250 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular el contenido de  $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar el cálculo utilizando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 264$ , en 250 nm.

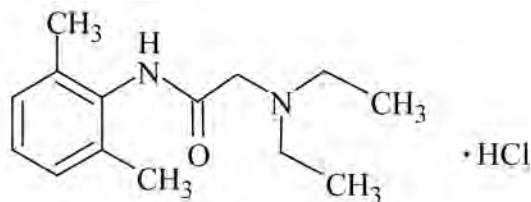
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

**CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA**  
**Lidocaini hydrochloridum**



$C_{14}H_{22}N_2O$ ; 234,34

$C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ ; 270,80

$C_{14}H_{22}N_2O.HCl.H_2O$ ; 288,81

lidocaína; 05313

clorhidrato de lidocaína; 05314

2-(Dietilamino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)acetamida

[137-58-6]

Clorhidrato de 2-(dietilamino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)

acetamida (1:1)

[73-78-9]

Clorhidrato de 2-(dietilamino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)

acetamida hidratado (1:1:1)

[6108-05-0]

Contiene, por lo menos, 97,5% y, como máximo, 102,5% de  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ , en relación a la sustancia anidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, fácilmente soluble en etanol, soluble en cloroformo y insoluble en éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 74 °C a 79 °C, determinada sin previa desecación.

## IDENTIFICACIÓN

El ensayo **B.** puede ser omitido si fueren realizados los ensayos **A.** y **C.** El ensayo **A.** puede ser omitido si fueren realizados los ensayos **B.** y **C.**

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14), de la muestra dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de lidocaína SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,0 a 5,5. Determinar en solución acuosa a 0,5% (p/v).

**Límite de 2,6-dimetilanilina**

*Solución prueba:* transferir 0,25 g de la muestra para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con metanol.

*Solución de 2,6-dimetilanilina:* transferir 50 mg de 2,6-dimetilanilina para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con metanol. Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con metanol.

*Procedimiento:* utilizar tres tubos de Nessler y realizar el ensayo de la siguiente manera: en el primer tubo colocar 2 mL de la *Solución prueba*, en el segundo tubo 1 mL de la *Solución de 2,6-dimetilanilina* y 1 mL de metanol y en el tercer tubo 2 mL de metanol (blanco). Añadir en cada tubo 1 mL de solución de *p*-dimetilaminobenzaldehído 1% (p/v) en metanol, recientemente preparada y 2 mL de ácido acético glacial. Dejar en reposo durante 10 minutos a la temperatura ambiente. La intensidad de la coloración amarilla obtenida en el tubo de la *Solución prueba* debe esté entre el blanco y la coloración amarilla obtenida en la *Solución de 2,6-dimetilanilina* (100 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar 1 g de la muestra. Proseguir conforme descrito en *Ensayos-límite para metales pesados, Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos.** Disolver aproximadamente 0,2 g de la muestra en 20 mL de agua y añadir 2 mL de ácido clorhídrico 3 *M*. Homogeneizar y dividir en de las partes. Añadir en una de las partes 1 mL de cloruro de bario 12% (p/v). A turbidez obtenida por esa preparación no es más intenso del que la turbidez obtenida por la preparación sin adición del cloruro de bario.

**Agua (5.2.20.1).** 5,0% a 7,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 1,1 UE/mg de clorhidrato de lidocaína.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación

**A.** Pesar, exactamente, cerca de 0,22 g de la muestra, transferir para Erlenmeyer de 125 mL y disolver en 50 mL de etanol. Añadir 5,0 mL de ácido clorhídrico 0,01 *M* y titular con hidróxido de sodio 0,1 *M* SV, determinando el punto



final potenciométricamente entre los de los puntos de inflexión. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 27,08 mg de  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezclen 50 mL de ácido acético glacial y 930 mL de agua. Ajustar el pH para 3,4 con hidróxido de sodio 1 M. Mezclar 4 volúmenes de esa solución con 1 volumen de acetonitrilo. El tiempo de retención de la lidocaína debe ser de 4 a 6 minutos.

*Solución muestra:* transferir 100 mg de la muestra, exactamente pesada, para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con la *Fase móvil* y mezclen.

*Solución estándar:* transferir 42,5 mg de lidocaína SQR, exactamente pesada, para balón volumétrico de 25 mL y disolver, con calefacción si necesario, en 0,5 mL ácido clorhídrico 1 M. Completar el volumen con la *Fase móvil* para obtener solución a 1,7 mg/mL de lidocaína.

*Solución de resolución:* preparar solución de metilparabeno a 220  $\mu$ g/mL utilizando la *Fase móvil* como diluyente. Mezclar 2 mL de esa solución y 20 mL de la *Solución estándar*.

Injectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución de resolución*. La resolución entre los picos de lidocaína y metilparabeno no es menor que 3. Injectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas bajo los picos registrados no debe ser mayor que 1,5%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$  en la muestra de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\left( \frac{270,80}{234,34} \right) (50C) \left( \frac{A_a}{P_p} \right)$$

en que

270,80 = peso molecular de clorhidrato de lidocaína;

234,34 = peso molecular de lidocaína;

C = concentración (mg/mL) de lidocaína en la *Solución estándar*;

$A_a$  = área bajo el pico de lidocaína en la *Solución muestra*;

$A_p$  = área bajo el pico de lidocaína en la *Solución estándar*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

Cuando la materia prima es utilizada en el proceso de fabricación de inyectables u otras formas farmacéuticas estériles, el rótulo debe indicar si el producto es estéril o si debe ser esterilizado durante el proceso.

Cuando el rótulo indique que la sustancia es estéril, ella debe cumplir las pruebas de esterilidad y endotoxinas bacterianas. Cuando el rótulo indique que la sustancia debe ser esterilizada durante la producción o la sustancia es destinada a producción de preparaciones estériles no parenterales, ella debe cumplir la prueba de endotoxinas bacterianas.

## CLASE TERAPÉUTICA

Anestésico local.

## CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA GEL

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$  en base hidrofílica, viscosa y estéril.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Transferir una cantidad de gel equivalente a 80 mg de clorhidrato de lidocaína para un tubo de ensayo, añadir 4 mL de ácido clorhídrico y calentar en baño de agua por 10 minutos. Dejar enfriar, transferir para embudo de separación con auxilio de 20 mL de agua, añadir hidróxido de sodio 5 M hasta ocurrir la completa precipitación del fármaco y extraer con de los porciones de 20 mL de cloroformo. Juntar las fases orgánicas y filtrar con sulfato de sodio anhidro. Evaporar el filtrado en baño de agua hasta sequedad, bajo corriente de nitrógeno. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo obtenido, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de lidocaína SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver 20 mg del residuo obtenido en la prueba A. de *Identificación* en 1 mL de etanol, añadir 0,5 mL de cloruro cobaltoso a 10% (p/v), 0,5 mL de hidróxido de sodio 5 M y agitar por 2 minutos. Se produce precipitado verde azulado.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0.

**Límite de 2,6-dimetilanilina.** Mezclar cantidad exactamente pesada de gel equivalente a 25 mg de clorhidrato de lidocaína anhidra con agua suficiente para producir 5 mL y agitar en agitador mecánico. A 2 mL de esa mezcla, añadir

1 mL de solución, recientemente preparada, de *p*-dimetilaminobenzaldehído 1% (p/v) en metanol. Agitar en agitador mecánico y añadir 2 mL de ácido acético glacial. Dejar en reposo durante 10 minutos a la temperatura ambiente. Preparar solución estándar de 2,6-dimetilanilina en las mismas condiciones, utilizando 2 mL de una 2,6-dimetilanilina a 0,0002% (v/v) en metanol, en lugar de la solución del gel. La intensidad de la coloración amarilla obtenida en el tubo de la solución prueba no es más intenso del que la obtenida en la solución estándar de 2,6-dimetilanilina.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Transferir cantidad de gel equivalente a 20 mg de clorhidrato de lidocaína para embudo de separación conteniendo 10 mL de agua. Agitar para diluir, añadir 1 mL de hidróxido de amonio 6 *M* y extraer con cuatro porciones de 20 mL de cloroformo. Juntar las fases orgánicas y evaporar en corriente de aire caliente. Añadir 25 mL de ácido sulfúrico 0,005 *M* SV antes que el último trazo de cloroformo sea evaporado. Completar la evaporación del cloroformo y titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 0,01 *M* SV. Determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido sulfúrico 0,005 *M* SV equivale a 2,708 mg de  $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados. La tapa, debido a la esterilidad, debe presentar dispositivo indicativo de abertura del tubo.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

# CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA POMADA

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O$  en pomada base hidrofílica.

## IDENTIFICACIÓN

Para extraer el fármaco, transferir cantidad de pomada equivalente a 300 mg de lidocaína para embudo de separación conteniendo 20 mL de agua. Agitar para diluir y extraer con de los porciones de 30 mL de hexano. Lavar o combinado de los extractos orgánicos con 10 mL de agua y evaporar en corriente de aire caliente. Secar el residuo en vacío bajo gel de sílice por 24 horas. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo cristalino obtenido en la extracción del fármaco, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades

relativas de aquellos observados en el espectro de lidocaína estándar, preparado de manera idéntica.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de 2,6-dimetilanilina.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 230 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 0,8 mL/minuto.

*Tampón pH 8,0:* añadir a una solución de fosfato de potasio dibásico a 0,685% (p/v), cantidad suficiente de fosfato de potasio monobásico a 0,408% (p/v) hasta pH 8,0.

*Fase móvil:* mezcla de *Tampón pH 8,0* y metanol (35:65).

*Solución (1):* transferir cantidad, exactamente pesada, de pomada equivalente a 50 mg de lidocaína, para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y mezclen. Transferir 2 mL de esa solución para balón volumétrico de 20 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución de (2):* disolver cantidad exactamente pesada de 2,6-dimetilanilina en metanol para obtener solución a 1 mg/mL. Diluir, sucesivamente, en *Fase móvil* hasta concentración de 0,04  $\mu$ g/mL.

*Solución (3):* mezclen iguales volúmenes de solución de lidocaína SQR 0,1 mg/mL en *Fase móvil* y solución de 2,6-dimetilanilina 0,05 g/mL en *Fase móvil*.

Inyectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución (3)*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 1 para la 2,6-dimetilanilina y de 0,5 para lidocaína.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución (1)* y 20  $\mu$ L de la *Solución (2)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El área bajo el pico relativo a la 2,6-dimetilanilina, obtenido con la *Solución (1)*, no es superior al área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)*. Como máximo 0,04% (400 ppm) en relación al contenido de lidocaína.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Determinación* de la monografía de *Clorhidrato de Lidocaína Gel*. Cada mL de ácido sulfúrico 0,005 *M* SV equivale a 2,343 mg de  $C_{14}H_{22}N_2O$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ . Solución estéril de clorhidrato de lidocaína en agua para inyectable.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba **B.** puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas **A.** y **C.**

**A.** Transferir volumen de solución inyectable equivalente a 0,1 g de clorhidrato de lidocaína para matraz y añadir volumen de hidróxido de sodio 5 M hasta alcalinizar la solución. Filtrar y lavar el residuo con agua. Disolver el residuo en 1 mL de etanol, añadir 0,5 mL de cloruro cobaltoso a 10% (p/v) y agitar por 2 minutos. Se produce precipitado azul verdoso.

**B.** Para volumen de solución inyectable equivalente a 0,1 g de clorhidrato de lidocaína, añadir 10 mL de ácido pícrico SR. O punto de fusión del precipitado obtenido, después lavar con agua y secar a 105 °C, es en torno de 229 °C.

**C.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 5,0 a 7,0.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de 2,6-dimetilanilina.** En un volumen de solución inyectable equivalente a 25 mg de clorhidrato de lidocaína, añadir, si necesario, agua suficiente para producir 10 mL. Añadir hidróxido de sodio 2 M hasta alcalinizar la solución y extraer con tres porciones de 5 mL de cloroformo. Filtrar los combinados de los extractos orgánicos bajo sulfato de sodio anhidro y lavar el filtro con 5 mL de cloroformo. Evaporar el filtrado hasta sequedad bajo presión de 2 kPa. Disolver el residuo en 2 mL de metanol, añadir 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldehído a 1% (p/v) en metanol, recientemente preparada, y 2 mL de ácido acético glacial. Preparar solución de 2,6-dimetilanilina de la misma manera utilizando 10 mL de una solución de 2,6-dimetilanilina a 0,0001% (p/v) en metanol, en lugar de la solución inyectable. La intensidad de la coloración amarilla obtenida en el tubo de la solución conteniendo la muestra no debe ser más intenso del que la obtenida en la solución de 2,6-dimetilanilina.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 1,1 EU/mg de clorhidrato de lidocaína.

## DETERMINACIÓN

Emplear un de los métodos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. En un volumen de la solución inyectable equivalente a 0,1 g de clorhidrato de lidocaína, añadir hidróxido de sodio 2 M hasta alcalinizar la solución, y extraer con tres porciones de 20 mL de cloroformo. Lavar cada extracto orgánico con 10 mL de agua (utilizar siempre los mismos 10 mL de agua). Filtrar los combinados orgánicos extraídos a través de filtro humedecido con cloroformo y lavar el filtro con 10 mL de cloroformo. Juntar los combinados orgánicos filtrados y los de lavado. Titular con ácido perclórico 0,02 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente o utilizando cloruro de metilrosanilina SI como indicador. Cada mL de ácido perclórico 0,02 M SV equivale a 5,416 mg de  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 300 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida entre 20°C a 25°C ± 1°C de la temperatura seleccionada; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezclen 50 mL de ácido acético glacial y 930 mL de agua. Ajustar el pH para 3,4 con hidróxido de sodio M. Mezclar cuatro volúmenes de esa solución con un volumen de acetonitrilo. La composición de la *Fase móvil* puede ser ajustada para que el pico de la lidocaína tenga tiempo de retención entre 4 y 6 minutos.

*Solución muestra:* transferir volumen de solución inyectable equivalente a 0,1 mg de clorhidrato de lidocaína para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y mezclen.

*Solución estándar:* transferir 42,5 mg de lidocaína SQR, exactamente pesada, para balón volumétrico de 25 mL y disolver con calefacción, si necesario, en 0,5 mL de ácido clorhídrico 1 M. Completar el volumen con *Fase móvil* para obtener solución a 1,7 mg/mL de lidocaína.

*Solución de resolución:* preparar solución de metilparabeno a 0,22 mg/mL utilizando *Fase móvil* como diluyente. Mezclar 2 mL de esa solución y 20 mL de la *Solución estándar*.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre lidocaína y metilparabeno no es menor que 3. Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 1,5%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

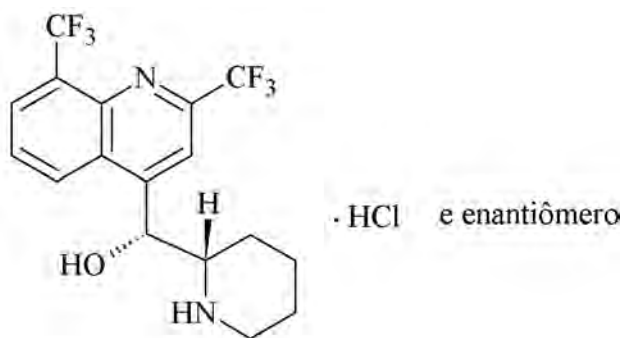
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio tipo I, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CLORHIDRATO DE MEFLOQUINA Mefloquini hydrochloridum



$C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$ ; 414,77  
clorhidrato de mefloquina; 05577

Clorhidrato de ( $\alpha$ S)-rel- $\alpha$ -(2R)-2-piperidinil-2,8-bis-(trifluorometil)-4-quinolinametanol (1:1)  
[51773-92-3]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$ , en relación a la sustancia anidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o amarillento. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, fácilmente soluble en metanol, soluble en acetato de etilo y etanol.

### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 259 °C a 260 °C.

**Poder rotatorio (5.2.8):** -0,2° a +0,2°. Determinar en solución a 5% (p/v) en metanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de mefloquina SQR, preparado de manera idéntica. Si los espectros obtenidos no fueren idénticos, disolver, separadamente, estándar y

muestra en metanol y evaporar hasta la sequedad. Obtener nuevos espectros con los residuos.

**B.** A 20 mg de la muestra, añadir 0,2 mL de ácido sulfúrico. Se desarrolla fluorescencia azul bajo luz ultravioleta (365 nm).

**C.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 280 nm; columna de 250 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3µm a 10µm), cubierta; flujo de la *Fase móvil* de 0,8 mL/minuto. Equilibrar la columna por 30 minutos con flujo de 2 mL/minuto.

**Fase móvil:** disolver 1 g de bromuro de tetraetilamônio en mezcla de metanol, bisulfato de sodio a 0,15% (p/v) y acetonitrilo (2:4:4).

**Solución (1):** solución de la muestra a 4 mg/mL en *Fase móvil*.

**Solución (2):** transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

**Solución (3):** transferir cerca de 8 mg de clorhidrato de mefloquina SQR y 8 mg de sulfato de quinidina para balón volumétrico de 50 mL. Disolver y completar el volumen con *Fase móvil*. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar.

Inyectar 20 µL de la *Solución (3)*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,5 para quinidina y 1,0 para mefloquina. La resolución entre los picos de mefloquina y quinidina no es menor que 8,5.

**Procedimiento:** inyectar 20 µL de las *Soluciones (1)* y (2) y registrar el cromatograma por, por lo menos, 10 veces el tiempo de retención del pico principal. El área bajo cualquier pico con tiempo de retención relativo de cerca de 0,7 obtenido con la *Solución (1)* no es mayor que de los veces el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,2%). El área bajo cualquier pico obtenido con la *Solución (1)*, excepto el pico principal y el pico con tiempo de retención relativo de cerca de 0,7 no es mayor que la área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,1%). La suma de las áreas bajo todos los picos obtenidos con la *Solución (1)*, excepto el pico principal no es mayor que cinco veces el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,5%). No considerar picos con área inferior a 0,2 veces el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)*.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,002% (20 ppm).



**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 3,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 0,3 g de la muestra en 15 mL de ácido fórmico anhidro. Añadir 40 mL de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 41,477 mg de  $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antimalárico.

# CLORHIDRATO DE MEFLOQUINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 350 nm, de la solución muestra obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximos y mínimos idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,25 g de clorhidrato de mefloquina para matraz y añadir cinco gotas de ácido nítrico. Agitar con 50 mL de agua y filtrar en papel de filtro para filtración lenta. Añadir al filtrado nitrato de plata SR. Se forma precipitado blanco caseoso, insoluble en ácido nítrico pero soluble en ligero exceso de hidróxido de amonio 6 M.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* palas, 100 rpm

*Tiempo:* 60 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alicuota del medio de disolución, filtrar y diluir con *Medio de disolución* hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 283 nm (5.2.14) utilizando *Medio de disolución* para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de mefloquina SQR en la concentración de 0,006% (p/v), preparada en el mismo solvente. Se puede utilizar hasta 5% (v/v) de metanol en la primera dilución para asegurar la completa solubilización del clorhidrato de mefloquina SQR.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$  se disuelven en 60 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de clorhidrato de mefloquina para balón volumétrico de 100 mL y añadir 70 mL de metanol. Dejar en baño de ultrasonido durante 10 minutos y completar el volumen con metanol. Filtrar. Diluir, sucesivamente, en metanol, hasta concentración de 0,004% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 283 nm, utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 283 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura de 30 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/min.

*Tampón pH 3,5:* transferir cerca de 6,80 g de fosfato de potasio monobásico para balón volumétrico de 1000 mL. Disolver y completar el volumen con agua. Ajustar el pH para 3,5 con ácido fosfórico.

*Fase móvil*: mezcla de *Tampón pH 3,5* y metanol (40:60).

*Solución muestra*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 100 mg de clorhidrato de mefloquina para balón volumétrico de 100 mL, añadir cerca de 80 mL de metanol y dejar en ultrasonido durante 10 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente y filtrar, descartando los primeros 10 mL del filtrado. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

*Solución estándar*: pesar exactamente cerca de 10 mg de clorhidrato de mefloquina SQR y transferir para balón volumétrico de 100 mL. Añadir cerca de 80 mL de *Fase móvil* y dejar en ultrasonido durante 10 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El factor de cola no es mayor que 1,5. El desvío estándar de áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 1,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O.HCl en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

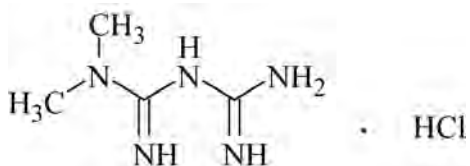
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE METFORMINA Metformini hydrochloridum



C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>.HCl; 165,62

clorhidrato de metformina; 05782

Clorhidrato de *N,N*-dimetilimidodicarbonimidico diamida (1:1)  
[1115-70-4]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,0% de C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>.HCl, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en acetona, cloruro de metileno, éter etílico y cloroformo.

## Constantes físico químicas.

*Banda de fusión (5.2.2)*: 222 °C a 226 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de metformina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 218 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil*: disolver 17 g de fosfato de amonio monobásico en 1000 mL de agua y ajustar el pH para 3,0 ± 0,1, con ácido fosfórico.

*Solución (1)*: disolver, exactamente, cerca de 20 mg de cianoguanidina SQR en agua y completar el volumen para 100 mL. Transferir 1 mL para un balón volumétrico de 200 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

*Solución (2)*: disolver, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra en *Fase móvil* y diluir para 100 mL con el mismo solvente.

*Solución (3)*: diluir 1 mL de la *Solución (2)* para 100 mL con *Fase móvil*. Transferir 1 mL para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución (4)*: disolver, exactamente, cerca de 10 mg de melamina en 90 mL de agua. Añadir 5 mL de la *Solución (2)* y completar el volumen para 100 mL, con el mismo solvente. Disolver 1 mL para 50 mL con *Fase móvil*.

Inyectar 20 µL de la *Solución (4)*. La resolución entre melamina y clorhidrato de metformina debe ser mayor que 10. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución (1)*, de la *Solución (2)* y de la *Solución (3)* y registrar los cromatogramas por, por lo menos, o doble del tiempo de retención del pico principal. O pico obtenido en la *Solución (2)*, correspondiente a cianoguanidina, no puede ser mayor que 0,02%, comparado al pico obtenido con la *Solución (1)*. Ninguna impureza individual obtenida con la *Solución (2)* podrá ser superior a 0,1%, comparada al pico obtenido con la *Solución (3)*. La suma de las áreas de todos

los picos obtenidos con la *Solución (2)*, excepto la del pico del solvente, no es mayor que la área bajo el pico principal, obtenido con la *Solución (3)* (0,5%). No considerar picos con área inferior a aquella presentada por el pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución (4)* (0,2%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Proceder conforme descrito en *Método I*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa, a 105 °C, por 5 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 60 mg de la muestra previamente desecada en 4 mL de ácido fórmico anhidro y añadir 50 mL de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 8,281 mg de  $C_4H_{11}N_5.HCl$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante.

# CLORHIDRATO DE METFORMINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_4H_{11}N_5.HCl$ . Los comprimidos son revestidos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Disolver cantidad del polvo equivalente a 20 mg de clorhidrato de metformina en 20 mL de etanol y agitar. Filtrar, evaporar el filtrado hasta sequedad en baño maría y desecar el residuo a 105°C por 1 hora. El residuo responde al prueba A. de *Identificación* de la monografía de Clorhidrato de metformina.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 50 mg de clorhidrato de metformina para tubo de ensayo, añadir 10 mL de agua, mezclen y filtrar. El filtrado responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad del contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 250 mL, añadir 150 mL de agua y agitar, mecánicamente, por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua. Realizar diluciones sucesivas hasta concentración de 0,001% (p/v), utilizando agua como solvente. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 232 nm (5.2.14), utilizando agua para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_4H_{11}N_5.HCl$  en cada comprimido, a partir de las lecturas obtenidas.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* tampón fosfato pH 6,8, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir, si necesario, con agua, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 233 nm (5.2.14), utilizando agua para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_4H_{11}N_5.HCl$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de metformina SQR en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_4H_{11}N_5.HCl$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas* en la monografía de *Clorhidrato de metformina*. Preparar la *Solución (2)* como descrito a continuación.

*Solución (2):* Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 500 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, disolver con 60 mL de *Fase móvil*, agitar por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar.

*Procedimiento:* inyectar 20 µL de la *Solución (2)* y de la *Solución (3)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas de todos los picos obtenidos. Ningún cromatograma puede tener el tiempo de retención de los veces superior al de la

metformina. Como máximo 0,1% de impureza individual y, como máximo 0,6% de impureza total. No incluir en los cálculos los picos relativos al solvente.

## DETERMINACIÓN

Por *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (5.2.14). Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 100 mg de clorhidrato de metformina para balón volumétrico de 100 mL y añadir 70 mL de agua. Agitar, mecánicamente, por 15 minutos, completar el volumen con el mismo solvente y filtrar. Transferir 10 mL del filtrado para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua. Realizar diluciones sucesivas hasta concentración de 0,001% (p/v), utilizando agua como solvente. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 232 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación* A. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B., C., D. y E.. La prueba de *Identificación* B. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas A., C., D. y E..

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método A. de *Determinación*, exhibe máximos de absorción idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad de polvo equivalente a 10 mg de clorhidrato de metoclopramida. Añadir 1 mL de agua, agitar mecánicamente y filtrar. Añadir al filtrado 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldehído 1% (p/v) en ácido clorhídrico *M*. Se desarrolla coloración amarillo anaranjada.

**D.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 10 mg de clorhidrato de metoclo-

pramida. Añadir 10 mL de ácido clorhídrico SR, enfriar la 0 °C y añadir 1 mL de nitrito de sodio a 1% (p/v). Se desarrolla precipitado amarillo. Añadir 1 mL de 2-naftol SR. Se produce precipitado rojo anaranjado.

**E.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 10 mg de clorhidrato de metoclopramida. Añadir 10 mL de agua, agitar y filtrar. El filtrado responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 100 mL y proseguir conforme descrito en el método A. de *Determinación*, a partir de "...añadir 70 mL de ácido clorhídrico 0,1 *M*."

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 50 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir en agua hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 309 nm (5.2.14), utilizando agua para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de metoclopramida SQR en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  se disuelven en 30 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 3,0%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (5.2.14). Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 10 mg de clorhidrato de metoclopramida para balón volumétrico de 100 mL y añadir 70 mL de ácido clorhídrico 0,1 *M*. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Agitar mecánicamente por 15 minutos, completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, en el mismo solvente, hasta concentración de 0,002% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 309 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 *M*



para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 215 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* disolver 2,7 g de acetato de sodio en 500 mL de agua. Añadir 500 mL de acetonitrilo y 2 mL de hidróxido de tetrametilamonio a 20% (p/v) en metanol. Homogeneizar. Ajustar el pH en 6,5 con ácido acético glacial.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 40 mg de clorhidrato de metoclopramida para balón volumétrico de 50 mL y añadir 35 mL de ácido fosfórico 0,01 M. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Agitar mecánicamente por 15 minutos, completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución estándar stock:* transferir 40 mg de clorhidrato de metoclopramida SQR para balón volumétrico de 50 mL. Disolver en ácido fosfórico 0,01 M y completar el volumen con el mismo solvente, para obtener solución a 0,8 mg/mL.

*Solución estándar:* transferir 5 mL de la *Solución estándar stock* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ácido fosfórico 0,01 M, para obtener solución a 40  $\mu$ g/mL.

*Solución de resolución:* transferir 12,5 mg de bencenosulfonamida para balón volumétrico de 25 mL, disolver en 15 mL de metanol y completar el volumen con ácido fosfórico 0,01 M. Transferir 5 mL de la solución resultante para balón volumétrico de 100 mL, añadir 5 mL de la *Solución estándar stock* y completar el volumen con ácido fosfórico 0,01 M.

Inyectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,2 para bencenosulfonamida y 1,0 para clorhidrato de metoclopramida. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación A*. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B., C., D. y E.. La prueba de *Identificación B*. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas A., C., D. y E..

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método A. de *Determinación*, exhibe máximos de absorción idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Utilizar volumen de la solución inyectable equivalente a 10 mg de clorhidrato de metoclopramida. Añadir 1 mL de agua y agitar. Añadir 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldehído a 1% (p/v) en ácido clorhídrico M. Se desarrolla coloración amarillo anaranjada.

**D.** Utilizar volumen de la solución inyectable equivalente a 10 mg de clorhidrato de metoclopramida. Añadir 10 mL de ácido clorhídrico SR, enfriar la 0 °C y añadir 1 mL de nitrito de sodio a 1% (p/v). Se produce precipitado amarillo. Añadir 1 mL de 2-naftol SR. Se produce precipitado rojo anaranjado.

**E.** Utilizar volumen de la solución inyectable equivalente a 10 mg de clorhidrato de metoclopramida. Añadir 10 mL de agua y agitar. La solución resultante responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 2,5 a 6,5.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 10 mg de clorhidrato de metoclopramida para balón volumétrico de 100 mL y

completar el volumen con ácido clorhídrico 0,1 *M*. Homogeneizar. Diluir, sucesivamente, con el mismo solvente, hasta concentración de 0,002% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 309 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 *M* para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  en la solución inyectable, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Clorhidrato de metoclopramida comprimidos*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 40 mg de clorhidrato de metoclopramida para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ácido fosfórico 0,01 *M*. Homogeneizar. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el mismo solvente.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ l de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  en la solución inyectable a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

# COLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUCIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación* A. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B., C., D. y E.. La prueba de *identificación* B. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas A., C., D. y E..

**A.** El espectro de absorción en el visible (**5.2.14**), en la banda de 400 nm a 800 nm, de la solución muestra obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximos de absorción idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Utilizar volumen de la solución oral equivalente a 10 mg de clorhidrato de metoclopramida. Añadir 1 mL de agua y agitar. Añadir 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldehído

a 1% (p/v) en ácido clorhídrico *M*. Se desarrolla coloración amarillo anaranjada.

**D.** Utilizar volumen de la solución oral equivalente a 10 mg de clorhidrato de metoclopramida. Añadir 10 mL de ácido clorhídrico SR, enfriar la 0 °C y añadir 1 mL de nitrito de sodio a 1% (p/v). Se desarrolla precipitado amarillo. Añadir 1 mL de 2-naftol SR. Se desarrolla precipitado rojo anaranjado.

**E.** Utilizar volumen de la solución oral equivalente a 10 mg de clorhidrato de metoclopramida. Añadir 10 mL de agua y agitar. La solución resultante responde a las reacciones del ion cloruro (**5.3.1.1**).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 2,0 a 5,5.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo de microorganismos viables totales (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

Investigación y *Identificación* de patógenos (5.5.3.1.3). Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible (5.2.14)*. Proceder al abrigo de la luz directa. Transferir volumen de la solución oral equivalente a 10 mg de clorhidrato de metoclopramida para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua. Homogeneizar. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 100 mL, añadir 5 mL de ácido clorhídrico *M* y mezclen. Añadir 5 mL de nitrito de sodio a 1% (p/v), preparado extemporáneamente. Mezclar y dejar en reposo por 10 minutos. Añadir 5 mL de sulfamato de amonio a 5% (p/v), preparado extemporáneamente. Mezclar y dejar en reposo por 25 minutos. Añadir 5 mL de diclorhidrato de *N*-(1-naftil) etilenodiamina a 0,5% (p/v) en ácido clorhídrico *M*, preparado extemporáneamente, mezclen. Completar el volumen con agua y dejar en reposo por cinco minutos, obteniendo solución a 0,0005% (p/v). Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 534 nm, utilizando agua para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  en la solución oral a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 215 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

**Fase móvil:** disolver 2,7 g de acetato de sodio en 600 mL de agua. Añadir 400 mL de acetonitrilo y 5 mL de hidróxido de tetrametilamonio a 20% (p/v) en metanol. Homogeneizar. Ajustar el pH para 6,5 con ácido acético glacial.

**Solución muestra:** transferir volumen de la solución oral equivalente a 4 mg de clorhidrato de metoclopramida para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con ácido fosfórico 0,01 M. Homogeneizar.

**Solución estándar stock:** transferir 40 mg de clorhidrato de metoclopramida SQR para balón volumétrico de 50 mL. Disolver en ácido fosfórico 0,01 M y completar el volumen con el mismo solvente, para obtener solución a 0,8 mg/mL.

**Solución estándar:** transferir 5 mL de la *Solución estándar stock* para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con ácido fosfórico 0,01 M, para obtener solución estándar de clorhidrato de metoclopramida a 0,16 mg/mL.

**Solución de resolución:** transferir 0,125 g de bencenosulfonamida para balón volumétrico de 25 mL. Disolver en 15 mL de metanol. Completar el volumen con ácido fosfórico 0,01 M. Transferir 15 mL de la solución anterior y 5 mL de la *Solución estándar stock* para balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con ácido fosfórico 0,01 M. Homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. El tiempo de retención relativo es cerca de 0,2 para la bencenosulfonamida y 1,0 para el clorhidrato de metoclopramida. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl en la solución oral a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

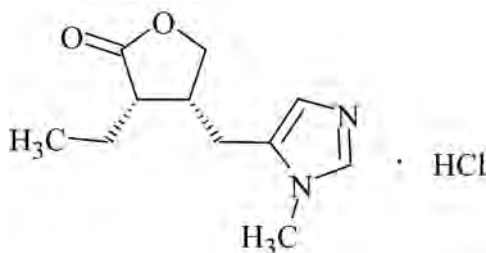
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE PILOCARPINA Pilocarpini hydrochloridum



C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl; 244,72

clorhidrato de pilocarpina; 07050

Clorhidrato de (3*S*,4*S*)-3-etildihidro-4-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-2(3*H*)-imidazol (1:1)

[54-71-7]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,0% de C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco cristalino o cristales incoloros, higroscópico.

**Solubilidad.** Soluble en agua y en etanol, poco soluble en cloroformo, insoluble en éter etílico.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 199 °C a 205 °C. El intervalo entre el inicio y el fin la fusión no debe exceder a 3 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +89° a +93°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 2% (p/v) en agua.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación A* puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B., C. y D. Las pruebas de *Identificación B* y C. pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas A. y D.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en aceite mineral, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de pilocarpina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

**C.** Disolver 2,5 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono y completar para 50 mL con el mismo solvente. Diluir 0,2 mL de esa solución para 2 mL con agua y añadir 0,05 mL de dicromato de potasio SR, 1 mL de peróxido de hidrógeno a 3% (p/v) y 2 mL de cloroformo. Homogeneizar. Se desarrolla coloración violeta en la capa clorofórmica.

**D.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,5 a 4,5. Determinar en solución a 5% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de hidróxido de amonio concentrado, metanol y cloruro de metileno (1:14:85), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 25 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: disolver 0,25 g de la muestra en metanol y completar para 5 mL con el mismo solvente.

*Solución (2)*: diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 10 mL con metanol.

*Solución (3)*: disolver 10 mg de clorhidrato de pilocarpina SQR en metanol y completar para 2 mL con el mismo solvente.

*Solución (4)*: diluir 1 mL de la *Solución (2)* para 10 mL con metanol.

Desarrollar el cromatograma por 15 cm. Secar la placa entre 100 °C y 105 °C por 10 minutos, dejar enfriar y nebulizar con yodobismutato de potasio SR y, en seguida, con peróxido de hidrógeno a 3% (p/v). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (4)* (1%).

**Hierro (5.3.2.4).** Determinar en 10 mL de solución a 5% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono. Preparar el estándar utilizando 5 mL de *Solución estándar de hierro (1 ppm Fe)* y 5 mL de agua. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Desecar en estufa a 100-105 °C por 2 horas. Como máximo 3%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Como máximo 0,5%.

#### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 2 g de muestra y disolver en 60 mL de agua. Titular con hidróxido de sodio *M SV* y determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sodio *M SV* equivale a 244,720 mg de  $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

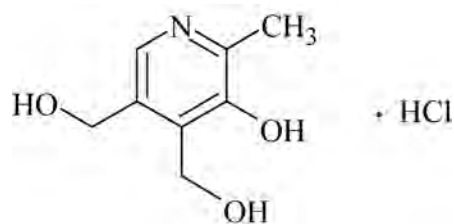
Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antiglaucomatoso.

## CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA

### Pyridoxini hydrochloridum



$C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ ; 205,64

clorhidrato de piridoxina; 07167

Clorhidrato de 5-hidroxi-6-metil-3,4-piridinodimetanol (1:1)

[58-56-0]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físico químicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco. Punto de fusión (5.2.2): en torno de 205 °C, con descomposición.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en cloroformo y éter etílico.

#### Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +28° a +30°, determinado en solución a 2% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 *M*.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de piridoxina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 250 nm a 350 nm, de solución a 0,001% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 *M*, exhibe máximos entre 288 nm y 296 nm, con absorbancia de 0,420 a 0,445. En la banda de 220 nm a 350 nm, una solución preparada por la dilución de 1 mL de solución a 0,1% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 *M* para 100 mL con tampón fosfato equimolar 0,025 *M*, exhibe máximos entre 248 nm y 256 nm y entre 320 nm y 327 nm. Las absorbancias en cada máximo son de, respectivamente, 0,175 a 0,195 y 0,345 a 0,365.

**C.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (4)*.

**D.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).



## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,4 a 3,0. Determinar en solución de la muestra a 5% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de acetona, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano y amoníaco 13,5 M (65:13:13:9), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución acuosa de la muestra a 100 mg/mL.

*Solución (2):* solución acuosa de la muestra a 10 mg/mL.

*Solución (3):* solución acuosa de la muestra a 0,25 mg/mL.

*Solución (4):* solución acuosa de clorhidrato de piridoxina SQR a 10 mg/mL.

**Procedimiento:** realizar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con solución de carbonato de sodio a 5% (p/v) en mezcla de agua y etanol (70:30). Secar en corriente de aire y nebulizar con solución de 2,6-dicloroquinona-4-clorimida a 0,1% (p/v) en etanol. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (3)* (0,25%). Desconsiderar manchas remanescientes en la línea de base.

**Compuestos fenólicos.** En tubo de ensayo añadir 5 mg de la muestra, 0,05 mL de ácido clorhídrico 3 M, 1 mL de agua y 1 mL de cloruro férrico SR. Homogeneizar y añadir 1 mL de ferricianuro de potasio SR. Después 2 minutos no se desarrolla coloración verde azulada.

**Límite de *N,N*-dimetilanilina.** Transferir, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra para balón volumétrico de 25 mL, añadir 20 mL de agua y disolver con auxilio de calefacción. Enfriar y añadir 2 mL de ácido acético M y 1 mL de nitrito de sodio a 1% (p/v). Completar el volumen con agua y homogeneizar. La solución no debe presentar coloración más intenso que solución de *N,N*-dimetilanilina a 0,001% (p/v) (10 ppm) preparada de manera similar.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Determinar en 20 mL de solución de la muestra a 5% (p/v). Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. A 0,4 g de la muestra, exactamente

pesada, añadir 30 mL de ácido acético glacial y 10 mL de acetato de mercurio SR. Si necesario, dejar en ultrasonido hasta completar la disolución. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloruro de metilrosanilina SI como indicador. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 20,564 mg de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 280 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 a 10 µm), mantenida a 25 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* transferir para balón volumétrico de 2000 mL, 20 mL de ácido acético glacial, 1,2 g de 1-hexanosulfonato de sodio, diluir con 1400 mL de agua. Ajustar el pH para 3,0 con ácido acético glacial o hidróxido de sodio M. Añadir 470 mL de metanol, homogeneizar y completar el volumen con agua. Hacer ajustes, si necesario.

*Solución estándar interno:* disolver cantidad de ácido *p*-hidroxibenzoico en *Fase móvil* para obtener concentración de 5 mg/mL.

*Solución muestra:* transferir 50 mg de la muestra, exactamente pesada, para balón volumétrico de 100 mL, disolver y completar el volumen con *Fase móvil*. Homogeneizar. Transferir 10 mL para balón volumétrico de 100 mL, añadir 1 mL de *Solución estándar interno*, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

*Solución de estándar:* transferir, exactamente, cerca de 50 mg de clorhidrato de piridoxina SQR para balón volumétrico de 100 mL, disolver con fase móvil, completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Transferir 10 mL para balón volumétrico de 100 mL, añadir 1 mL de *Solución de estándar interno*, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. La resolución entre los picos correspondientes al clorhidrato de piridoxina y al ácido *p*-hidroxibenzoico no es menor que 2,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 3,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos correspondientes al clorhidrato de piridoxina y al ácido *p*-hidroxibenzoico. Calcular el tenor de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas para la relación clorhidrato de piridoxina/ácido *p*-hidroxibenzoico con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Suplemento vitamínico.

## CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 115,0% de la cantidad declarada de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Disolver cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de clorhidrato de piridoxina en 50 mL de metanol agitando, mecánicamente, por 15 minutos. Filtrar, añadir amoníaco 13,5 M suficiente para alcalinizar el filtrado y evaporar hasta sequedad. Retomar el residuo con 15 mL de cloroformo y filtrar. Al filtrado gotear 2 mL de cloruro de acetilo, añadir 8 mL de metanol y evaporar hasta sequedad. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de piridoxina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Disolver cantidad del polvo equivalente a 20 mg de clorhidrato de piridoxina en 50 mL de tampón fosfato 0,025 M y agitar por 15 minutos. Transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con tampón fosfato 0,025 M. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) de esa solución, en la banda de 230 nm a 350 nm, exhibe máximos de absorción en 254 nm y 324 nm.

**C.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de clorhidrato de piridoxina con 5 mL de agua y filtrar para tubo de ensayo. Añadir de los a tres gotas de cloruro férrico SR. Se desarrolla coloración naranja-rojiza.

**D.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 20 mg de clorhidrato de piridoxina para matraz, añadir 50 mL de agua y dejar en reposo hasta decantación. A 1 mL del sobrenadante, añadir 10 mL de acetato de sodio a 5% (p/v), 1 mL de agua, 1 mL de 2-6-dicloroquinona-4-clorimida a 0,5% (p/v) en etanol y homogeneizar. Se desarrolla coloración azul, con rápido paso para marrón. Repetir la operación adicionando 1 mL de ácido bórico a 0,3% (p/v) en lugar del agua. No produce coloración azul.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 500 mL conteniendo 300 mL de agua, Aguardar desintegración y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar descartando los primeros 25 mL del filtrado. A partir del filtrado, hacer diluciones adecuadas con ácido clorhídrico a 1% (v/v) para obtener concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución de clorhidrato de piridoxina SQR en la misma concentración de la solución muestra, usando el mismo solvente. Determinar las absorbancias de las soluciones en 290 nm (5.2.14), utilizando ácido clorhídrico a 1% (v/v) para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$  en cada comprimido, a partir de las lecturas obtenidas.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 290 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de solución de clorhidrato de piridoxina SQR en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de acetona, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano y amoníaco 13,5 M (65:13:13:9), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 40 mg de clorhidrato de piridoxina con 10 mL de agua por 15 minutos, filtrar y usar el filtrado.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 200 mL con agua.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con carbonato de sodio decahidratado a 5% (p/v) en mezcla de etanol y agua (30:70). Secar en corriente de aire y nebulizar con 2-6-dicloroquinona-4-clorimida a 0,1% (p/v) en etanol. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente

de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%).

## DETERMINACIÓN

Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 25 mg de clorhidrato de piridoxina y añadir 50 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Calentar en baño maría por 15 minutos, agitando ocasionalmente. Enfriar, diluir para 100 mL con ácido clorhídrico 0,1 M y filtrar, descartando los primeros 20 mL. Diluir 5 mL del filtrado para 100 mL con ácido clorhídrico 0,1 M. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 290 nm (**5.2.14**), utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 430$ , en 290 nm.

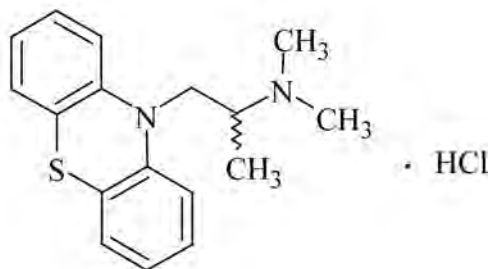
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegido de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE PROMETAZINA Promethazini hydrochloridum



$C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ ; 320,88

clorhidrato de prometazina; 07431

Clorhidrato de *N,N,\alpha*-trimetil-10*H*-fenotiazina-10-etanamina (1:1)

[58-33-3]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$  con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físico químicas.** Polvo cristalino, blanco a levemente amarillento, inodoro, sabor amargo. Funde en torno de 222 °C, con descomposición (**5.2.2**).

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, etanol y cloroformo; prácticamente insoluble en éter etílico.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (**5.2.14**) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de

potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de prometazina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Responde a las reacciones de *Identificación* de fenotiazinas (5.3.1.5).

**C.** Disolver 0,1 g de muestra en 3 mL de agua purificada y añadir 1 mL de ácido nítrico gota a gota. Se forma precipitado que se disuelve rápidamente, desarrollando coloración roja que pasa a anaranjada y, en seguida, amarilla. Calentar hasta ebullición. La solución pasa a la anaranjada y la continuación se forma precipitado rojo anaranjado.

**D.** Responde a las reacciones del ion cloruro (**5.3.1.1**).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,0 a 5,0. Determinar en solución a 10% (p/v) recién preparada.

**Sustancias relacionadas.** Proceder al prueba para *Sustancias relacionadas a la fenotiazinas (5.3.1.6)*, usando *Fase móvil B* y aplicar separadamente a la placa 10  $\mu$ L de cada una de las tres soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 2% (p/v) de la muestra en mezcla de dietilamina y metanol (5:95).

*Solución (2):* solución a 0,02% (p/v) de clorhidrato de isoprometazina SQR en el mismo solvente.

*Solución (3):* solución a 0,01% (p/v) de clorhidrato de prometazina SQR en el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Ninguna mancha de isoprometazina en el cromatograma obtenida con la *Solución (1)* es más intenso que aquellas obtenidas con la *Solución (2)* (1%). Ninguna otra mancha secundaria obtenida con la *Solución (1)* es más intenso que aquellas obtenidas con la *Solución (3)* (0,5%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa de 100 °C a 105 °C, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Disolver 0,25 g, exactamente pesados, en mezcla de 5 mL de ácido clorhídrico 0,01 M y 50 mL de etanol. Títular con hidróxido de sodio 0,1 M SV, determinando el volumen gastado entre los de los puntos de inflexión potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV corresponde a 32,088 mg de  $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ .

**B.** Disolver, exactamente, cerca de 700 mg de la muestra en una mezcla de 75 mL de ácido acético glacial y 10 mL de solución de acetato de mercurio SR. Añadir una gota de solución de cristal violeta SI y titular con ácido perclórico 0,1 M SV hasta coloración azul. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 32,090 mg de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiemético, antihistamínico.

# CLORHIDRATO DE PROMETAZINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ . Los comprimidos deben ser revestidos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Pesar cantidad del polvo equivalente a 40 mg de clorhidrato de prometazina, añadir 10 mL de agua y 2 mL de hidróxido de sodio M, agitar y extraer con 15 mL de éter etílico. Lavar el extracto etéreo con 5 mL de agua, secar con sulfato de sodio anhidro, evaporar a la sequedad y disolver el residuo en 0,4 mL de cloroformo. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de prometazina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** A cantidad de polvo de comprimidos, conteniendo 5 mg de clorhidrato de prometazina, añadir 5 mL de ácido sulfúrico. Dejar en reposo por 5 minutos. Se desarrolla coloración roja.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir, si necesario, con ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 249 nm, utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la solución de clorhidrato de prometazina SQR, preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Investigación de impurezas relacionadas a fenotiazinas por cromatografía en capa delgada (5.3.1.6)*, utilizando la *Fase móvil B* y aplicando, separadamente, a la placa 20 µL de cada una de las siguientes soluciones, preparadas inmediatamente antes del uso. Desnecesaria la operación en atmósfera de nitrógeno.

*Solución (1):* extraer cantidad del polvo de comprimidos, equivalente a 0,1 g de clorhidrato de prometazina con 10 mL de mezcla dietilamina y metanol (5:95) y filtrar.

*Solución (2):* solución a 0,01% (p/v) de clorhidrato de isoprometazina SQR en mezcla de dietilamina y metanol (5:95).

*Solución (3):* diluir 1 volumen de la *Solución (1)* para 200 volúmenes con mezcla dietilamina y metanol (5:95).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Ninguna mancha correspondiente a isoprometazina en el cromatograma obtenido con la *Solución (1)* es más intenso que cualquier otra obtenida con la *Solución (2)* (1%). Ninguna otra mancha secundaria es más intenso que la mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (3)* (0,5%).

## DETERMINACIÓN

Realizar o determinación al abrigo de la luz. Pulverizar 20 comprimidos. Pesar cantidad del polvo equivalente a 50 mg de clorhidrato de prometazina, añadir 10 mL de ácido clorhídrico 2 M, 200 mL de agua purificada, agitar por 15 minutos, completar el volumen para 500 mL con agua purificada y centrifugar 50 mL de la mezcla. A 5 mL del sobrenadante claro y límpido, añadir 10 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y completar el volumen para 100 mL con agua purificada. Preparar solución de clorhidrato de prometazina SQR en la misma concentración, en ácido clorhídrico 0,01 M. Medir las absorbancias (5.2.14) de las soluciones resultantes en 249 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,01 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas, con las soluciones estándar y muestra.



## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CLORHIDRATO DE PROMETAZINA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

La prueba **B**. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas **A**. y **C**.

**A.** Medir el volumen de la solución inyectable equivalente a 25 mg de clorhidrato de prometazina y completar para 50 mL con ácido sulfúrico 0,5 *M*. Diluir 5 mL para 100 mL con el mismo solvente. El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**) exhibe máximos y mínimos en los mismos largos de onda que la solución similar de clorhidrato de prometazina SQR.

**B.** Añadir, lentamente, 2 mL de ácido sulfúrico al volumen de la solución conteniendo 5 mg de clorhidrato de prometazina y dejar en reposo por 5 minutos. Se produce color roja.

**C.** Responde a las reacciones de ion cloruro (**5.3.1.1**).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 5,0 a 6,0.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*. Desarrollar el cromatograma, protegido de la luz, bajo una atmósfera de nitrógeno utilizando gel de sílice  $GF_{254}$  como soporte, y una mezcla de dietilamina, hexano y acetona (15:45:50) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** diluir volumen de la solución inyectable con mezcla dietilamina y metanol (5:95) hasta obtener solución de clorhidrato de prometazina a 1,0 % (v/v).

**Solución (2):** diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 200 mL con la mezcla de dietilamina y metanol (5:95).

**Solución (3):** preparar solución de clorhidrato de isoprometazina SQR a 0,01% (v/v) con la mezcla dietilamina y metanol (5:95).

**Solución (4):** preparar solución de sulfóxido de prometazina SQR a 0,025% (v/v) con la mezcla de dietilamina y metanol (5:95)

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con ácido perclórico a 20% (v/v). Calentar la placa a 100 °C por 5 minutos. En el cromatograma obtenido con la *Solución (1)*, cualquier mancha correspondiente a la isoprometazina no es más intenso del que la mancha principal en el cromatograma obtenido con la *Solución (3)* (1,0%). Cualquier mancha correspondiente al sulfóxido de prometazina no es más intenso del que la mancha en el cromatograma obtenido con la *Solución (4)* (2,5%), y cualquier otra mancha secundaria no es más intenso del que la mancha en el cromatograma obtenido con la *Solución (2)* (0,5%). Desconsiderar cualquier mancha restante en la línea de aplicación.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 5,0 UE/mg de clorhidrato de prometazina.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*, protegiendo de la luz. Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a, cerca de, 25 mg de clorhidrato de prometazina para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico 0,01 *M*. Diluir 10 mL para 100 mL con ácido clorhídrico 0,01 *M* y, en seguida, diluir 10 mL para 50 mL con el mismo solvente, obteniendo concentración de 0,0005% (p/v). Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de la solución en 249 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,01 *M* para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$  en la solución inyectable a partir de las lecturas obtenidas.

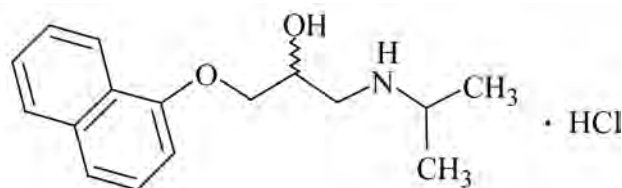
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente de vidrio tipo I, protegido de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL Propranololi hydrochloridum



$C_{16}H_{21}NO_2.HCl$ ; 295,80  
clorhidrato de propranolol; 07482

Clorhidrato de 1-[(1-metiletil)amino]-3-(1-naftalenilo)-2-propanol (1:1)  
[318-98-9]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,5% de  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o casi blanco, inodoro, de sabor amargo y aspecto cristalino o amorfo.

**Solubilidad.** Soluble en agua y etanol, poco soluble en cloroformo, insoluble en éter etílico.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 163 °C a 166 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):**  $-1,0^\circ$  a  $+1,0^\circ$ . Determinar en solución acuosa a 4% (p/v) de la sustancia desecada.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de propranolol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,004% (p/v) en metanol, exhibe máximos de absorción en 290 nm, 306 nm y 319 nm. Las absorbancias son de, aproximadamente, 0,84, 0,50 y 0,30, respectivamente.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de metanol y solución concentrada de amoníaco (99:1) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución a 10 mg/mL de la muestra en metanol.

**Solución (2):** solución a 10 mg/mL de clorhidrato de propranolol SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar la placa con una mezcla de anisaldehído, ácido acético glacial, metanol y ácido sulfúrico (0,5:10:85:5). Secar entre 100 °C y 105 °C. La mancha principal obtenida en el cromatograma de la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**D.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,0 a 6,0. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Acidez y alcalinidad.** Disolver 0,2 g de la muestra en agua libre de dióxido de carbono y completar para 20 mL con el mismo solvente. Añadir 0,2 mL de rojo de metilo SI y 0,2 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. La solución es roja. Añadir 0,4 mL de hidróxido de sodio 0,01 M. La solución es amarilla.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de tolueno y metanol (90:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución a 100 mg/mL de la muestra en metanol.

**Solución (2):** solución a 0,2 mg/mL de la muestra en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar la placa con una mezcla de anisaldehído, ácido acético glacial, metanol y ácido sulfúrico (0,5:10:85:5). Secar entre 100 °C y 105 °C. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,2%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 4 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 0,5 g de la muestra en mezcla de 50 mL de ácido acético glacial y 10 mL de acetato de mercurio SR. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente o utilizando cloruro de metilrosanilina SI como indicador. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL del ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,580 mg de  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 290 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada

con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* disolver 0,5 g de laurilsulfato de sodio en 18 mL de ácido fosfórico 0,15 M, añadir 90 mL de acetonitrilo, 90 mL de metanol y diluir con agua para 250 mL.

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra para balón volumétrico de 50 mL, añadir 45 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 5 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con metanol y homogeneizar.

*Solución estándar:* transferir, exactamente, cerca de 50 mg de clorhidrato de propranolol SQR para balón volumétrico de 50 mL, disolver con metanol y completar el volumen con el mismo solvente, para obtener solución a 1 mg/mL. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con metanol y homogeneizar.

*Solución de resolución:* preparar solución a 0,25 mg/mL de clorhidrato de procainamida en metanol. Transferir 5 mL de esta solución y 5 mL de la *Solución estándar* para balón volumétrico de 25 mL. Completar el volumen con metanol y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre los picos correspondientes a la procainamida y al clorhidrato de propranolol no es menor que 2,0. El factor de cola del pico correspondiente al clorhidrato de propranolol no es mayor que 3,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>.HCl en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegido de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antihipertensivo, antiarrítmico, antianginoso.

## CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>.HCl.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Suspender en agua cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de clorhidrato de propranolol y filtrar. Transferir el filtrado para embudo de separación, alcalinizar con hidróxido de sodio M y extraer con tres volúmenes de 10 mL de éter etílico. Lavar los extractos combinados con agua hasta neutralizar. Filtrar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar el filtrado y secar el residuo a la presión reducida a 50 °C por una hora. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos obtenidos en el espectro del residuo obtenido después tratamiento idéntico realizado con 0,1 g del clorhidrato de propranolol SQR.

**B.** O punto de fusión del residuo obtenido en la prueba A. de *Identificación* es de, aproximadamente, 94 °C (5.2.2).

**C.** La solución a 0,004% (p/v) obtenida en el método A. del Determinación responde al prueba C. de *Identificación* en la monografía de Clorhidrato de propranolol.

**D.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas*. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

**E.** Suspender en agua cantidad de polvo de los comprimidos equivalente a 0,1 g de clorhidrato de propranolol. Agitar y filtrar en papel de filtro adecuado. El filtrado responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Como máximo 30 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Pesar, individualmente, y transferir cada comprimido para balón volumétrico de 100 mL, añadir 5 mL de ácido clorhídrico a 1% (v/v), agitar hasta desintegración del comprimido. Añadir 70 mL de metanol y someter al ultrasonido por 1 minuto. Completar el volumen con metanol, homogeneizar y filtrar en papel de filtro adecuado, descartando los primeros mililitros. Diluir el filtrado hasta concentración

de 0,004% (p/v). Preparar solución metanólica a 0,004% (p/v) de clorhidrato de propranolol SQR y medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 290 nm (5.2.14), utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular el tenor individual de  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico a 1% (v/v), 1000 mL

*Aparatos:* cesta, 100 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuotas del medio de disolución y diluir, si necesario, con ácido clorhídrico a 1% (v/v), hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 289 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$  disuelto en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de propranolol SQR en la concentración de 0,004% (p/v), preparada en el mismo solvente.

Tolerancia: no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$  se disuelven en 30 minutos.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1) utilizando gel de sílice  $GF_{254}$  como soporte, y mezcla de tolueno, metanol y amoníaco concentrada (80:20:01) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, respectivamente, 100  $\mu L$ , 20  $\mu L$  y 100  $\mu L$  de cada una de las soluciones descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 1% (p/v) de clorhidrato de propranolol SQR en metanol.

*Solución (2):* solución a 0,02% (p/v) clorhidrato de propranolol SQR en metanol.

*Solución (3):* pesar y pulverizar los comprimidos. Pesar cantidad del polvo equivalente a 50 mg de clorhidrato de propranolol, transferir para balón volumétrico de 5 mL, completar con metanol, homogeneizar y filtrar, obteniendo solución a 1% (p/v).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire, examinar sub luz ultravioleta (254 nm) y marcar las manchas. Nebulizar con solución conteniendo anisaldehído, ácido acético glacial, metanol y ácido sulfúrico (0,5:10:85:5). Secar entre 100 °C y 105 °C. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (3)* no es mayor o más intenso que la mancha obtenida con la *Solución (2)*.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (5.2.14). Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 20 mg de clorhidrato de propranolol, para balón volumétrico de 100 mL, añadir 20 mL de agua y agitar mecánicamente por 10 minutos. Añadir 50 mL de metanol y agitar por 10 minutos, completar el volumen con metanol, homogeneizar y filtrar. Transferir, cuantitativamente, 10 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL, completando el volumen con metanol. Preparar solución a 0,004% (p/v) de clorhidrato de propranolol SQR en metanol y medir las absorbancias de las soluciones en 290 nm, utilizando metanol como blanco. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Proseguir conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* en la monografía de *Clorhidrato de propranolol*. Preparar la solución muestra como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar no menos que 20 comprimidos. Transferir, exactamente, cantidad del polvo equivalente a 50 mg de clorhidrato de propranolol para balón volumétrico de 50 mL, añadir 40 mL de metanol, agitar y dejar en baño de ultrasonido por 5 minutos. Completar el volumen con metanol, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL de la solución anterior para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con metanol, homogeneizar y filtrar en membrana de 0,45  $\mu m$ .

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

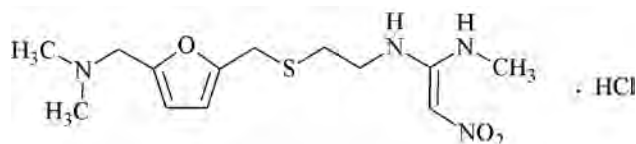
En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE RANITIDINA

### Ranitidini hydrochloridum



$C_{13}H_{22}N_4O_3 \cdot HCl$ ; 350,86

clorhidrato de ranitidina; 07639

Clorhidrato de *N*'-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-*N*-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina (1:1) [66357-59-3]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,0% de  $C_{13}H_{22}N_4O_3 \cdot HCl$ , con relación a la sustancia desecada.



## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco a amarillo pálido, inodoro, sensible a la humedad. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua y metanol, ligeramente soluble en etanol, muy poco soluble en cloruro de metileno, prácticamente insoluble en cloroformo. Fácilmente soluble ácido acético.

**Constantes físico químicas.**

*Banda de fusión (5.2.2):* 133 °C a 134 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada a 60 °C al vacío, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de ranitidina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,001% (p/v) en agua destilada, exhibe máximos en 229 nm y 315 nm. La razón entre los valores de absorbancia medidos en 229 nm y en 315 nm está comprendida entre 1,01 y 1,07.

**C.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,0. Determinar en solución a 1% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método IV*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa a 60 °C, bajo presión reducida, por 3 horas. Como máximo 0,75%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Pesar, exactamente, cerca de 0,28 g de la muestra y disolver en 35 mL de agua. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 35,087 mg de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 40 mL de agua, agitar y completar el

volumen con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, en agua, hasta concentración de 0,00125% (p/v). Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 314 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$  en la muestra, a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Anti-secretor.

---

**CLORHIDRATO DE RANITIDINA  
COMPRIMIDOS**


---

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximos de absorción en 229 nm y 315 nm idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**B.** El tiempo de retención del pico principal obtenido con la *Solución muestra* obtenida en el método **B.** de *Determinación* corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de ranitidina con 2 mL de agua y filtrar. El filtrado responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en agua hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 314 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de ranitidina SQR en la concentración de 0,00125% (p/v), preparada con el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  se disuelven en 45 minutos.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Por *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (5.2.14). Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,125 g de ranitidina, para balón volumétrico de 250 mL, diluir con 150 mL de agua, agitar mecánicamente por 30 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Diluir sucesivamente, hasta concentración de 0,00125% (p/v). Preparar la solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 314 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Por *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 275 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m); mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,7 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de metanol y acetato de amonio 0,1 M (85:15).

*Solución muestra:* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo, exactamente pesada, para balón volumétrico adecuado. Añadir la *Fase móvil*, agitar, completar el volumen con el mismo solvente y filtrar. Diluir el filtrado cuantitativamente con la *Fase móvil* hasta obtener solución de concentración semejante a la de la *Solución estándar*.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de clorhidrato de ranitidina SQR en la *Fase móvil*, para obtener solución a 0,112 mg/mL, equivalente a 0,1 mg/mL de ranitidina.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

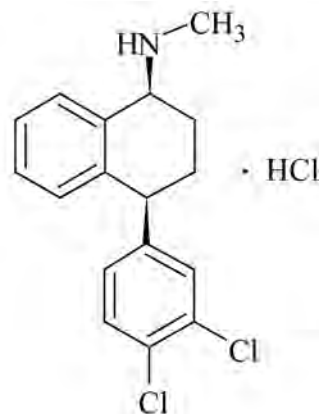
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CLORHIDRATO DE SERTRALINA Sertralini hydrochloridum



$C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ ; 342,69

clorhidrato de sertralina; 07964

Clorhidrato de (1*S*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-*N*-metil-1-naftalenamina (1:1) [79559-97-0]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco y inodoro. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Soluble en agua, acetonitrilo, alcohol isopropílico y metanol, muy poco soluble en etanol, insoluble en tolueno, ciclohexano y *n*-hexano.

## Constantes físico químicas.

*Banda de fusión* (5.2.2): 243 °C a 245 °C.

*Poder rotatorio específico* (5.2.8): +37,0° a +42,0°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 2% (p/v) en metanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de sertralina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obteni-

da en el método **B.** de *Determinación*, exhibe máximos en 266 nm, 274 nm y 282 nm, idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **C.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I.* Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 2 g de la muestra, en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no-acuoso (5.3.3.5)*. Transferir, cerca de 0,4 g de la muestra, exactamente pesados, para Erlenmeyer de 250 mL y disolver con 80 mL de ácido acético glacial. Añadir 10 mL de acetato de mercurio SR. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloruro de metilrosanilina SI como indicador, hasta cambio de color para verde azulado. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 34,269 mg de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar cerca de 0,5 g de la muestra, exactamente pesados, y transferir para balón volumétrico de 200 mL. Añadir 100 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Diluir, en metanol, hasta concentración de 0,025% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 274 nm, utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía líquida de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 125 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a 30 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,2 mL/minuto.

*Tampón fosfato pH 3,0:* disolver 2,27 g de fosfato de sodio monobásico en 950 mL de agua, ajustar el pH en  $3,0 \pm 0,1$  con ácido fosfórico y completar el volumen para 1000 mL con agua.

*Fase móvil:* mezcla de acetonitrilo, metanol y *Tampón fosfato pH 3,0* (30:60:10).

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 50 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con metanol, obteniendo solución a 0,5 mg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de clorhidrato de sertralina SQR en metanol y diluir con el mismo solvente para obtener una solución a 0,5 mg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El factor de cola no es superior a 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos. Calcular el tenor de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien-cerrados, al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antidepresivo.

# CLORHIDRATO DE SERTRALINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximos de absorción en 266 nm, 274 nm y 282 nm, idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 100 mL y disolver en 60 mL de metanol. Dejar en ultrasonido por 20 minutos. Después la desintegración total del comprimido, completar el volumen con metanol, homogeneizar y filtrar. Realizar diluciones sucesivas hasta concentración aproximada de 0,02% (p/v) de clorhidrato de sertralina. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 274 nm (5.2.14), utilizando metanol para el ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  en cada comprimido a partir de las respuestas obtenidas para las soluciones estándar y muestra.

**PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)**

*Medio de disolución:* tampón acetato de sodio pH 4,5; 900 mL

*Aparatos:* palas; 75 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y filtrar. Medir las absorbancias en 274 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de sertralina SQR en la concentración de 0,005% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  se disuelven en 45 minutos.

**PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA**

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

**DETERMINACIÓN**

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,5 g de clorhidrato de sertralina para balón volumétrico de 200 mL. Proseguir conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Clorhidrato de sertralina*, a partir de “Añadir 100 mL de metanol y dejar en ultrasonido...”.

**B.** Proceder conforme descrito en el método **C.** de *Determinación* de la monografía de *Clorhidrato de sertralina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de clorhidrato de sertralina para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 50 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cro-

matogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

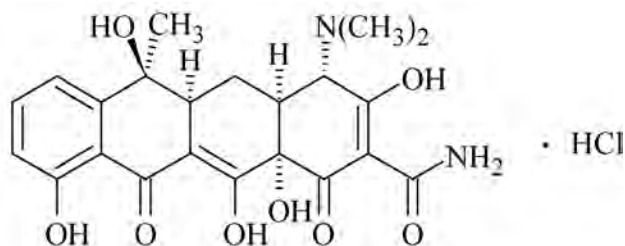
**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE TETRACICLINA Tetracyclini hydrochloridum



$C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ ; 480,90

clorhidrato de tetraciclina; 08465

Clorhidrato de (4*S*,4*aS*,5*aS*,6*S*,12*aS*)-4-(dimetilamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahidro-3,6,10,12,12*a*-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida (1:1)

[64-75-5]

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ , con relación a la sustancia desecada.

**DESCRIPCIÓN**

**Características físicas.** Polvo cristalino, amarillo, inodoro y levemente higroscópico.

**Solubilidad.** Soluble en agua, poco soluble en etanol y prácticamente insoluble en cloroformo y éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

*Poder rotatorio específico (5.2.8):*  $-240^\circ$  a  $-255^\circ$ . Determinar en solución a 1% (p/v) en ácido clorhídrico 0,01 M.

**IDENTIFICACIÓN**

Las pruebas de *Identificación* B., C. y D. pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas A. y E.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra no desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de tetraciclina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,002% (p/v) en hidróxido de sodio 0,25 M, exhibe máximo en 380 nm. La absorbancia en 380 nm, con relación a la sustancia dese-



cada, es de 96% a 104% de la absorbancia obtenida con solución estándar preparada en las mismas condiciones. La determinación debe ser feita seis minutos después la preparación de la solución final.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**D.** Añadir a 2 mg de la muestra, 5 mL de ácido sulfúrico. Se desarrolla coloración violeta-rojiza. Añadir 2,5 mL de agua. Se desarrolla coloración amarilla.

**E.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 1,8 a 2,8. Determinar en solución a 1% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Límite de clorhidrato de 4-epianhidrotetraciclina.** Proceder conforme descrito en el método **C.** de *Determinación*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

*Solución (1):* utilizar la *Solución muestra* descrita en el método **C.** de *Determinación*.

*Solución (2):* solución de clorhidrato de 4-epianhidrotetraciclina SQR a 10 µg/mL en *Fase móvil*.

Inyectar, separadamente 20 µL de las *Soluciones (1)* y *(2)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El área de cualquier pico correspondiente a la 4-epianhidrotetraciclina en el cromatograma obtenido con la *Solución (1)* no es superior al área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)*. Como máximo 2,0 %.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,005% (50 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 60 °C, bajo presión reducida de no más que 5 mm de Hg, por 3 horas, hasta peso constante. Como máximo 2,0%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo:* *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

*Medios de cultivo:* medio de cultivo número 1 para mantenimiento del microorganismo, solución salina estéril para estandarización del inóculo, medio de cultivo número 1 para capa base y para preparación del inóculo.

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 20 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL con auxilio de 70 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. Agitar, completar el volumen de la solución con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, hasta concentraciones de 2 µg/mL, 4 µg/mL y 8 µg/mL, utilizando agua estéril.

*Solución estándar:* transferir, exactamente, cerca de 20 mg de clorhidrato de tetraciclina SQR para balón volumétrico de 100 mL con auxilio de 70 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. Agitar, completar el volumen de la solución con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, hasta concentraciones de 2 µg/mL, 4 µg/mL y 8 µg/mL, utilizando agua estéril.

*Procedimiento:* añadir 20 mL de medio número 1 en cada placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo a 2% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos*, adicionando a los cilindros, 0,2 mL de las soluciones recientemente preparadas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Preparar solución a 0,05% (p/v) de la muestra en ácido clorhídrico 0,01 M. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Diluir 3 mL de cada la solución para 100 mL con hidróxido de sodio 0,25 M. Homogeneizar y dejar en reposo por seis minutos. Preparar blanco en paralelo diluyendo 3 mL de ácido clorhídrico 0,01 M para 100 mL con hidróxido de sodio 0,25 M. Medir las absorbancias de las soluciones en 380 nm, utilizando el blanco para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 365 nm; columna de 150 mm de largo y 4,5 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 0,8 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de ácido oxálico 0,01 M, metanol y acetonitrilo (70:20:10).

*Solución muestra:* transferir 50 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de *Fase móvil*, dejar en ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir alícuota equivalente a 5,0 mL para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución a 0,1 mg/mL.

*Solución estándar:* transferir 25 mg de clorhidrato de tetraciclina SQR para balón volumétrico de 50 mL, añadir 35 mL de *Fase móvil*, dejar en ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir alícuota equivalente a 5 mL para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución a 0,1 mg/mL.

*Solución de resolución:* preparar solución conteniendo clorhidrato de tetraciclina SQR a 100 µg/mL y clorhidra-

to de 4-epianhidrotetraciclina SQR a 25 µg/mL utilizando *Fase móvil* como solvente.

Inyectar 20 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre 4-epianhidrotetraciclina y tetraciclina no es menor que 2. Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas bajo los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar y la Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes opacos, bien cerrados y al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antimicrobiano.

# CLORHIDRATO DE TETRACICLINA CÁPSULAS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 125,0% de la cantidad declarada de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y homogeneizar el contenido de las cápsulas. Utilizar cantidad de polvo equivalente a 25 mg de clorhidrato de tetraciclina, añadir 25 mL de metanol y dejar en reposo por 20 minutos. Filtrar y evaporar el filtrado en baño maría hasta residuo. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo obtenido, desecado en estufa a 60 °C, bajo presión reducida, hasta peso constante y disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de tetraciclina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método C. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Añadir a 2 mg del residuo obtenido en la prueba A. de *Identificación*, 5 mL de ácido sulfúrico. Se produce coloración violeta rojiza. La adición de 2,5 mL de agua a esa solución torna la coloración amarilla.

**D.** El residuo obtenido en la prueba A. de *Identificación* responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Como máximo 45 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba. Proceder conforme descrito en el método A. de *Determinación*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución*: agua, 900 mL

*Aparatos*: palas, 75 rpm

*Tiempo*: 60 minutos (90 minutos para cápsulas de 500 mg).

*Procedimiento*: después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en agua hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 276 nm (5.2.14), utilizando agua para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de tetraciclina SQR en la concentración de 0,0015% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia*: no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  se disuelven en 60 minutos (90 minutos para cápsulas de 500 mg).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de clorhidrato de 4-epianhidrotetraciclina.** Proceder conforme descrito en el método C. de *Determinación*. Preparar las soluciones como descrito a continuación

*Solución (1)*: utilizar la solución muestra descrita en el método C. de *Determinación*.

*Solución (2)*: solución de clorhidrato de 4-epianhidrotetraciclina SQR a 10 µg/mL en *Fase móvil*.

Inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones (1) y (2)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El área de cualquier pico correspondiente a la 4-epianhidrotetraciclina en el cromatograma obtenido con la *Solución (1)* no es superior al área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)*. Como máximo 3,0%.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 60 °C, bajo presión reducida de no más que 5 mm de Hg, por 3 horas, hasta peso constante. Como máximo 2,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo:* *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

*Medios de cultivo:* medio de cultivo número 1 para mantenimiento del microorganismo, solución salina estéril para estandarización del inóculo, medio de cultivo número 1 para capa base y para preparación del inóculo.

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 20 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL con auxilio de 70 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. Agitar, completar el volumen con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, hasta concentraciones de 2 µg/mL, 4 µg/mL y 8 µg/mL, utilizando agua estéril.

*Solución estándar:* transferir, exactamente, cerca de 20 mg de clorhidrato de tetraciclina SQR para balón volumétrico de 100 mL con auxilio de 70 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. Agitar, completar el volumen con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, hasta concentraciones de 2 µg/mL, 4 µg/mL y 8 µg/mL, utilizando agua estéril.

*Procedimiento:* añadir 20 mL de medio número 1 en cada placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo a 2% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, adicionando a los cilindros, 0,2 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la potencia de la muestra, en µg de clorhidrato de tetraciclina por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*. Agregué.

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Preparar solución a 0,05% (p/v) de la muestra en ácido clorhídrico 0,01 M. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Diluir 3 mL de cada la solución para 100 mL con hidróxido de sodio 0,25 M. Homogeneizar y dejar en reposo por seis minutos. Preparar blanco en paralelo diluyendo 3 mL de ácido clorhídrico 0,01 M para 100 mL con hidróxido de sodio 0,25 M. Medir las absorbancias de las soluciones en 380 nm, utilizando el blanco para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  en las cápsulas, en µg por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las lecturas obtenidas.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)* Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 365 nm; columna de 150 mm de largo y 4,5 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 0,8 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de ácido oxálico 0,01 M, metanol y acetonitrilo (70:20:10).

*Solución muestra:* transferir 50 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de *Fase móvil*, dejar en ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir alícuota equivalente a 5 mL para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución a 0,1 mg/mL.

*Solución estándar:* transferir 25 mg de clorhidrato de tetraciclina SQR para balón volumétrico de 50 mL, añadir 35 mL de *Fase móvil*, dejar en ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir alícuota equivalente a 5 mL para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución a 0,1 mg/mL.

*Solución de resolución:* preparar solución conteniendo clorhidrato de tetraciclina SQR a 100 µg/mL y clorhidrato de 4-epianhidrotetraciclina a 25 µg/mL utilizando como solvente la *Fase móvil*.

Inyectar 20 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre 4-epianhidrotetraciclina y tetraciclina no es menor que 2. Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  en las cápsulas a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

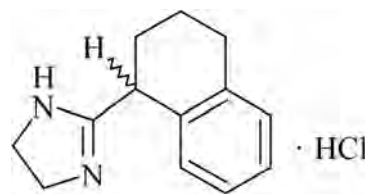
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes opacos, bien cerrados y al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE TETRIZOLINA Tetryzolini hydrochloridum



$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ ; 236,74

clorhidrato de tetrizolina; 08484

Clorhidrato de 4,5-dihidro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1H-imidazol (1:1)

[522-48-5]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 100,5% de  $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco, inodoro.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua y en etanol, muy poco soluble en cloroformo, prácticamente insoluble en éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

*Banda de fusión (5.2.2):* 253 °C a 259 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de tetrizolina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,025% (p/v) en agua, exhibe máximos en 264 nm y 271 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de clorhidrato de tetrizolina SQR.

**C.** La solución acuosa a 0,5% (p/v) responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Metales Pesados (5.3.2.3).** Disolver 0,4 g de la muestra en 23 mL de agua y añadir 2 mL de ácido acético diluido. Como máximo 0,005% (50 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,4 g de muestra, transferir para Erlenmeyer de 250 mL y disolver en 60 mL de ácido acético glacial, con calefacción, si necesario. Añadir 5 mL de anhídrido acético, 5 mL de acetato de mercurio SR y 1 gota de rojo de quinaldina SI. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV. Realizar ensayo en blanco y hacer a corrección necesaria. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 23,674 mg de  $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

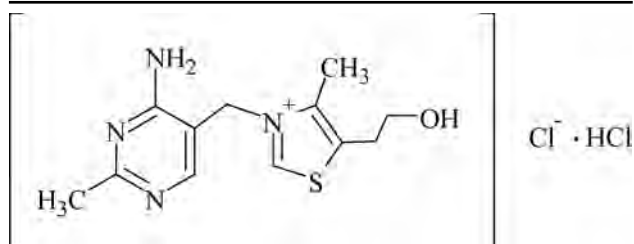
Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Adrenérgico (nasal).

## CLORHIDRATO DE TIAMINA

## Thiamini hydrochloridum



$C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ ; 337,27

clorhidrato de tiamina; 08511

Clorhidrato del cloruro de 3-[(4-amino-2-metil-5-pirimidinil)metil]-5-(2-hidroxiethyl)-4-metil-tiazólio (1:1:1) [67-03-8]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ , en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino o cristales blancos con olor característico. Cuando expuesto al aire, absorbe rápidamente cerca de 4% de agua.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, soluble en glicerol, poco soluble en etanol, insoluble en éter etílico y benceno.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada a 105 °C por 2 horas, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de tiamina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver 5 mg de la muestra en 4 mL de agua, añadir 2 mL de hidróxido de sodio SR, 1 mL de ferrocianuro de potasio SR y 5 mL de alcohol isobutilico. Agitar vigorosamente durante 2 minutos y dejar en reposo por 30 minutos. La capa alcohólica presenta intenso fluorescencia azul, más nítida cuando observada bajo luz ultravioleta. A fluorescencia desaparece por la acidificación, reapareciendo con la alcalinización de la mezcla.

**C.** Disolver 5 mg de la muestra en 1 mL de agua, añadir 1 mL de acetato de plomo SR y 1 mL de hidróxido de sodio SR. La mezcla desarrolla coloración amarilla. Calentar en baño maría durante algunos minutos. La coloración oscurece gradualmente, transformándose en precipitado negro, de sulfuro de plomo.

**D.** Disolver 0,1 g de la muestra en 10 mL de agua y dividir en 4 fracciones. Crear reacción, separadamente, cada fracción con 0,5 mL de las siguientes soluciones: a) cloruro mercurio SR (produce-si precipitado blanco); b) yodo SR (produce-si precipitado rojo amarillado); c) yoduro de potasio-mercurio SR (produce-si precipitado amarillo-cla-



ro); d) trinitrofenol SR (produce-se precipitado amarillo). Filtrar el precipitado producida con trinitrofenol SR, lavar el residuo con agua y desecar a 105 °C, durante 30 minutos. El sólido obtenido funde entre 206 °C y 208 °C, con oscurecimiento y descomposición, después aglomeración a 200 °C.

**E.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,7 a 3,4. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Absorción de luz.** La absorbancia de la solución acuosa a 10% (p/v), después filtración en embudo sinterizado de porosidad fina, medida en 400 nm, no excede a 0,025.

**Pureza cromatográfica.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*, excepto por utilizar flujo de la *Fase móvil* de 0,75 mL/minuto. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* disolver 10 mg de la muestra en *Fase móvil* y completar el volumen para 10 mL con el mismo solvente, para obtener solución a 1,0 mg/mL.

*Procedimiento:* inyectar 10 µL de la *Solución muestra* y registrar el cromatograma por, por lo menos, tres veces el tiempo de retención del pico principal. Medir las áreas bajo los picos. La suma de las área bajo los picos secundarios no es mayor que 1,0% del total de las áreas de todos los picos presentes en el cromatograma. No considerar picos relativos al solvente.

**Nitrato.** A 2 mL de solución a 2% (p/v), añadir 2 mL de ácido sulfúrico, enfriar y añadir 2 mL de sulfato ferroso SR. Ningún anillo castaño es producida en la unión de las de los capas.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Como máximo 0,03% (300 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 0,4 g de la muestra. Como máximo 5,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,2%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 0,15 g de la muestra en 5 mL de ácido fórmico anhidro. Añadir 65 mL de ácido acético anhidro y, con agitación, 10 mL de acetato mercurio SR. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto

final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 16,864 mg de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 150 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Solución A:* solución de 1-octanosulfonato de sodio a 0,005 M en ácido acético 1% (v/v).

*Solución B:* mezcla de metanol y acetonitrilo (3:2).

*Fase móvil:* mezcla de *Solución A* y *Solución B* (60:40).

*Solución estándar interno:* transferir 2 mL de benzoato de metilo para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con metanol y homogeneizar.

*Solución muestra:* pesar cerca de 0,2 g de la muestra, exactamente pesados, transferir para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar. Transferir 10 mL para balón volumétrico de 50 mL, añadir 5 mL de la *Solución estándar interno*, completar el volumen con *fase móvil* y homogeneizar.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de clorhidrato de tiamina SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 1 mg/mL. Transferir 20 mL para balón volumétrico de 50 mL, añadir 5 mL de la *Solución de estándar interno*, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

La eficiencia de la columna para el pico correspondiente a la tiamina no es menor que 1500 platos teóricos/columna. El factor de cola del pico correspondiente a la tiamina no es mayor que 2,0. La resolución entre los picos correspondientes a la tiamina y al benzoato de metilo no es menor que 4,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos correspondientes a la tiamina y al benzoato de metilo. Calcular el tenor de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$  en la muestra, a partir de las respuestas obtenidas para la relación tiamina/benzoato de metilo con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes no metálicos, bien cerrados, al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Vitamina del complejo B.

## CLORHIDRATO DE TIAMINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 92,5% y, como máximo, 107,5% de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ .

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El tiempo de retención del pico principal obtenido con la *Solución muestra*, obtenida en el método de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Disolver cantidad de polvo equivalente a 10 mg de clorhidrato de tiamina en 10 mL de agua y filtrar. Separar de los porciones de 2 mL del filtrado. Añadir solución de yodo a 1,27% (p/v) a la primera porción del filtrado. Se produce un precipitado marrón-rojizo. Añadir cloruro mercurio SR a la segunda porción del filtrado. Se produce un precipitado blanco que responde al prueba para cloruro (**5.3.1.1**).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con o *Medio de disolución*, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 246 nm (**5.2.14.**), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$  disuelto en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la solución de clorhidrato de tiamina SQR en la concentración de 0,002% (p/v), preparada con el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$  se disuelven en 45 minutos.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

### Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).

Cumplela prueba.

### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 150 mg de tiamina. Añadir, con agitación, 5 mL de ácido fórmico anhidro, 65 mL de ácido acético glacial y 10 mL de acetato de mercurio a 6% (p/v) en ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV corresponde a 16,860 mg de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 246 nm; columna de 125 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a octadecilsilano (5  $\mu$ m); flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* disolver 1 g de heptanosulfonato de sodio en una mezcla de 180 mL de metanol y 10 mL de trietilamina. Completar el volumen para 1000 mL con agua y ajustar el pH para 3,2 con ácido fosfórico.

*Solución estándar:* contiene clorhidrato de tiamina SQR a 0,06 mg/mL en ácido clorhídrico 0,005 M.

*Solución muestra:* para comprimidos conteniendo menos de 10 mg de clorhidrato de tiamina. Pesar y pulverizar los comprimidos. Disolver cantidad equivalente a 6 mg de clorhidrato de tiamina en 5 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y 50 mL de agua. Agitar por 20 minutos, diluir a 100 mL con agua y filtrar.

*Solución muestra:* para comprimidos conteniendo 10 mg o más de clorhidrato de tiamina. Pesar y pulverizar los comprimidos. Disolver cantidad equivalente a 30 mg de clorhidrato de tiamina en 25 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y 250 mL de agua. Agitar por 20 minutos, diluir a 500 mL con agua y filtrar.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de las *Soluciones muestra y estándar*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Mantener en recipientes no metálicos y al abrigo de la luz.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE TIAMINA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ . Solución estéril de clorhidrato de tiamina en agua para inyectable.

### IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación* B. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas A. y C.

**A.** Disolver volumen de la solución inyectable equivalente a 0,1 g de clorhidrato de tiamina en 10 mL de agua destilada y dividir en cuatro porciones. Hacer reaccionar, separadamente, cada fracción con 0,5 mL de cloruro mercurio SR, yodo SR, yoduro de potasio mercurio SR y trinitrofenol SR, produciendo-si, respectivamente, precipitados de coloración blanco, rojo amarillado, amarillo claro y amarillo.

**B.** Diluir porción de la solución inyectable con agua para concentración de 10 mg/mL de clorhidrato de tiamina. A 0,5 mL de esa solución, añadir 5 mL de hidróxido de sodio 0,5 M, entonces añadir 0,5 mL de ferrocianuro de potasio y 5 mL de alcohol isobutílico, agitar vigorosamente durante 2 minutos y dejar en reposo por 30 minutos. La capa alcohólica debe presentar fluorescencia azul, más nítida cuando observada bajo luz ultravioleta. Esta fluorescencia desaparece por la acidificación, volviendo por la alcalinización de la mezcla.

**C.** Responde a las reacciones de ion cloruro (5.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 2,5 a 4,5.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 3,5 UE/mg de clorhidrato de tiamina.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m); flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* preparar una mezcla filtrada y desgasificada de fosfato de potasio monobásico 0,04 M y metanol (55:45).

*Solución de estándar interno:* preparar una solución de metilparabeno en *Fase móvil* con concentración de 0,1 mg/mL.

*Solución muestra:* transferir volumen de solución inyectable equivalente para obtener solución conteniendo 0,5 mg/mL de clorhidrato de tiamina. Pipetear 10 mL de la solución resultante y 10 mL de la *Solución de estándar interno* para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y agitar.

*Solución estándar:* preparar una solución de clorhidrato de tiamina SQR en *Fase móvil* con concentración de 0,5 mg/mL. Pipetear 10 mL de la solución resultante y 10 mL de la *Solución de estándar interno* para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y agitar para obtener solución con concentración de 50  $\mu$ g/mL.

Inyectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención relativo son cerca de 0,3 para tiamina y 1,0 para metilparabeno. La resolución entre los picos de tiamina y metilparabeno no es menor que 6,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad, en mg, de clorhidrato de tiamina en cada mL del inyectable.

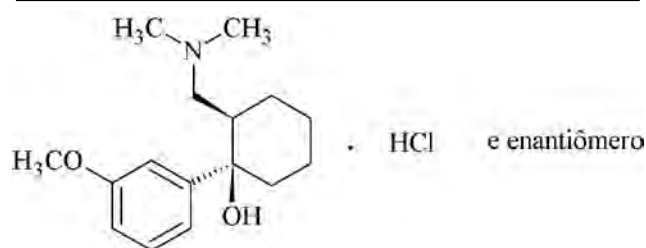
### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio tipo I, protegidos de la luz.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE TRAMADOL Tramadolihydrochloridum



$C_{16}H_{25}NO_2.HCl$ ; 299,84

clorhidrato de tramadol; 08807

Clorhidrato de (1*R*,2*R*)-*rel*-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol (1:1)

[36282-47-0]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$  en relación la sustancia anidra.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco, inodoro.

**Solubilidad.** Soluble en agua, etanol y metanol y muy poco soluble en acetona.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 180 °C a 184 °C.

**Poder rotatorio (5.2.8):** - 0,10 a + 0,10. Determinar en solución acuosa a 5% (p/v).

**IDENTIFICACIÓN**

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximo de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de tramadol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 250 nm a 300 nm, de la solución a 0,1 mg/mL, exhibe máximo de absorción en 270 nm, idéntico al observado en el espectro de clorhidrato de tramadol SQR.

**C.** Responde las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

**ENSAYOS DE PUREZA**

**Aspecto de la solución.** La solución a 5% (p/v) en agua es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**Acidez o Alcalinidad.** Disolver 1 g de la muestra en 20 mL de agua y añadir 0,2 mL de rojo de metilo SI y 0,2 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. Se desarrolla coloración roja. Añadir 0,4 mL de hidróxido de sodio 0,01 M. Se desarrolla coloración amarilla.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4), utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 270 nm; columna de base 250 mm y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (3 µm a 10 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

**Fase móvil:** utilizar mezcla de ácido tricloroacético a 0,2% (p/v) y acetonitrilo (705:295).

**Solución muestra:** disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en la *Fase móvil*, para obtener solución conteniendo 1,5 mg/mL.

**Solución estándar:** disolver cantidad exactamente pesada de clorhidrato de tramadol SQR en la *Fase móvil*, para obtener solución conteniendo 0,003 mg/mL.

**Solución de resolución:** transferir, exactamente, cerca de 5 mg de clorhidrato de tramadol sustancia relacionada A SQR ((1RS, 2SR)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol) y 4 mL de la *Solución muestra* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con la *Fase móvil*.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar* y registrar los cro-

matogramas. El tiempo de retención relativo es de 1,0 para o clorhidrato de tramadol (tiempo de retención: en torno de 5 minutos) y de cerca de 0,85 para o clorhidrato de tramadol sustancia relacionada A. La resolución entre los picos del clorhidrato de tramadol y del clorhidrato de tramadol sustancia relacionada A es de, por lo menos, 2,0. En el cromatograma obtenido con la *Solución muestra*, el área bajo el pico del clorhidrato de tramadol sustancia relacionada A no es mayor que la área obtenida con el pico principal de la *Solución estándar* (0,2%). Cualquier otra impureza registrada en el cromatograma de la *Solución muestra* no posee área mayor que 0,5 veces el área obtenida con el pico principal de la *Solución estándar* (0,1%).

**Metales Pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Disolver 2 g de la muestra en 20 mL de agua. Determinar en 12 mL de la solución obtenida y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para metales pesados*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,5%.

**Cenizas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1g de muestra. Como máximo 0,1%.

**DETERMINACIÓN**

Pesar, exactamente, cerca de 0,25 g de la muestra, disolver en 80 mL de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,984 mg de  $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ .

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**CLASE TERAPÉUTICA**

Analgésico.

---

**CLORHIDRATO DE TRAMADOL**  
**SOLUCIÓN INYECTABLE**


---

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ . Solución estéril en agua para inyectables.

**IDENTIFICACIÓN**

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) en la banda de 250 nm a 300 nm, de la solución muestra obtenida en *Determinación*, exhibe máximo de absorción en 270 nm, idéntico al observado en el espectro de la solución estándar.

**B.** Responde a las reacciones de ion cloruro (5.3.1.1).



## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 5,5 a 6,3.

## TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba. Utilizar el método de inoculación directa o filtración en membrana.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 7,0 UE/mL de clorhidrato de tramadol.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometria de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 50 mg de clorhidrato de tramadol para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua. Transferir 10 mL para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua, obteniendo concentración de 0,01% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 270 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$  en la solución inyectable, a partir de las lecturas obtenidas.

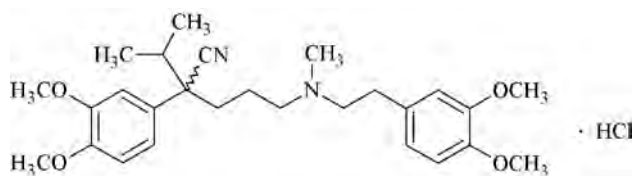
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio tipo I, en local fresco y protegido de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CLORHIDRATO DE VERAPAMILO Verapamili hydrochloridum



$C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ ; 491,06

clorhidrato de verapamilo; 09119

Clorhidrato de  $\alpha$ -[3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil] metilamino]propil]-3,4-dimetoxi- $\alpha$ -(1-metiletil)-bencenoacetonitrilo (1:1)

[152-II-4]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro o casi inodoro.

**Solubilidad.** Soluble en agua, muy soluble en cloroformo y poco soluble en etanol.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 140 °C a 144 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de verapamilo SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 210 nm a 340 nm, de la solución a 0,002% (p/v) en ácido clorhídrico 0,01 M, exhibe máximos en 229 nm y 278 nm. La razón entre los valores de absorbancia medidos en 278 nm y 229 nm es de 0,35 a 0,39.

**C.** A 2 mL de la solución acuosa de la muestra a 15% (p/v) añadir 0,2 mL de cloruro de mercurio(II) a 5% (p/v). Se produce precipitado blanco.

**D.** A 2 mL de la solución acuosa de la muestra a 1% (p/v) añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico 3 M y 0,2 mL de permanganato de potasio a 1,0% (p/v). Se produce precipitado violeta, que se disuelve rápidamente, resultando en solución de coloración amarillo pálido.

**E.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,5. Determinar en solución a 5% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 278 nm; columna de 125 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3  $\mu$ m a 5  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 0,9 mL/minuto.

**Tampón acetato:** solución acuosa de acetato de sodio 0,015 M, conteniendo ácido acético glacial a 3,3% (v/v).

**Fase móvil:** mezcla de *Tampón acetato*, acetonitrilo y 2-aminoheptano (70:30:0,5).

**Solución (1):** solución a 1,9 mg/mL de la muestra en *Fase móvil*.

**Solución (2):** solución de clorhidrato de verapamilo SQR a 5,6  $\mu$ g/mL en *Fase móvil*.

**Solución (3):** solución de clorhidrato de verapamilo SQR a 9,4  $\mu$ g/mL en *Fase móvil*.

*Solución de Resolución:* disolver cantidad suficiente de clorhidrato de verapamilo SQR y monoclóhidrato de  $\alpha$ -[2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]etil]-3,4-dimetoxi- $\alpha$ -(1-metiletil)benzoacetnitrilo (verapamilo compuesto relacionado B) SQR en *Fase móvil* obteniendo solución de resolución con concentración conocida de 1,9 y 1,5 mg/mL, respectivamente.

Los tiempos de retención son cerca de 0,88 para verapamilo compuesto relacionado B y 1,0 para verapamilo. La resolución entre el pico de verapamilo compuesto relacionado B y verapamilo no es menor que 1,5. El desvío estándar relativo para réplicas de las inyecciones no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu$ L de cada la solución y registrar los cromatogramas por, por lo menos, cuatro veces el tiempo de retención del pico principal y medir las áreas bajo los picos. La suma de las áreas bajo los picos, excepto el pico de verapamilo, obtenido con la *Solución (1)*, no es mayor que la área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (3)* (0,5%). El área de cualquier pico individual obtenido con la *Solución (1)*, excepto el pico principal, no es mayor que la área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,3%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 0,4 g de la muestra en 40 mL de ácido acético glacial, añadir 5 mL de anhídrido acético y 10 mL de acetato de mercurio a 6% (p/v) en ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV determinando el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 49,106 mg de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiarrítmico.

## CLORHIDRATO DE VERAPAMILO COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ .

## IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de *Identificación C.* y *D.* pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas *A.* y *B.*

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 25 mg de clorhidrato de verapamilo para embudo de separación. Añadir 25 mL de agua y agitar por 30 minutos. Añadir 1 mL de hidróxido de sodio *M* y extraer con 25 mL de cloroformo, agitando por 10 minutos. Filtrar a través de filtro conteniendo sulfato de sodio anhidro y evaporar hasta la sequedad. Secar a 105 °C por 2 horas. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de verapamilo SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,1 g de clorhidrato de verapamilo para un matraz. Añadir 10 mL de cloruro de metileno y homogeneizar. Filtrar, evaporar el filtrado hasta la sequedad y disolver el residuo en 10 mL de agua. A 2 mL de la solución resultante, añadir 0,2 mL de solución de cloruro de mercurio(II) a 5% (p/v). Se produce precipitado blanco.

**D.** A 2 mL de la solución obtenida en la prueba *C.* de *Identificación*, añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico 3 M y 0,2 mL de permanganato de potasio a 1,0% (p/v). Se produce precipitado violeta que se disuelve rápidamente produciendo una solución amarillo pálido.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Utilizar 900 mL de ácido clorhídrico 0,1 M como medio de desintegración. Como máximo 30 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* 900 mL de ácido clorhídrico 0,1 M.

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir, si necesario, en ácido

clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 278 nm y en 300 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  disuelta en el medio, por medio de la diferencia entre las medidas en 278 nm y en 300 nm, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clorhidrato de verapamilo SQR en la misma concentración, preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  se disuelven en 30 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Pureza Cromatográfica.** Proceder conforme descrito en el método B. de *Determinación*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir para balón volumétrico de 25 mL una cantidad de polvo suficiente para si preparar una solución de 1,9 mg/mL. Añadir 15 mL de *Fase móvil* y agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar el volumen con *Fase móvil*, homogeneizar y filtrar.

*Solución (2):* disolver cantidad, exactamente pesada, de clorhidrato de verapamilo SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 5,6 µg/mL.

*Solución (3):* disolver cantidad, exactamente pesada, de clorhidrato de verapamilo SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 9,4 µg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de cada la solución. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. La suma de las área bajo los picos obtenidos con la *Solución (1)*, excepto la del clorhidrato de verapamilo, no es mayor que la área bajo el pico obtenido con la *Solución (3)* (0,5%). Ningún pico presenta área mayor que la del pico obtenido con la *Solución (2)* (0,3%).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 4,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 100 mg de clorhidrato de verapamilo para balón volumétrico de 250 mL y disolver en ácido clorhídrico 0,01 M, con agitación. Completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Transferir 10 mL del filtrado para balón volumé-

trico de 100 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico 0,01 M. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 278 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,01 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 278 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 0,8 mL/minuto.

*Tampón acetato:* solución acuosa de acetato de sodio 0,01 M conteniendo ácido acético glacial a 3,3% (v/v).

*Fase móvil:* mezcla de *Tampón acetato*, acetonitrilo y dietilamina (65:35:1). Filtrar y desgasificar.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 35 mg de clorhidrato de verapamilo para balón volumétrico de 50 mL y añadir 30 mL de *Fase móvil*. Agitar, mecánicamente, por 15 minutos. Completar el volumen con *Fase móvil*, homogeneizar y filtrar, para obtener solución a 70 µg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de clorhidrato de verapamilo SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 70 µg/mL.

*Solución de resolución:* disolver cantidad de clorhidrato de verapamilo SQR y monoclóhidrato de  $\alpha$ -[2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]etil]-3,4-dimetoxi- $\alpha$ -(1-metiletil) bencenoacetonitrilo (verapamilo compuesto relacionado B) SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 70 µg/mL para cada compuesto.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,88 para verapamilo compuesto relacionado B y 1,0 para clorhidrato de verapamilo. La resolución entre los picos de verapamilo compuesto relacionado B y de clorhidrato de verapamilo no es menor que 1,5. El desvío estándar entre las réplicas de inyección no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORHIDRATO DE VERAPAMILO SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ .

### IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de *Identificación* C. y D. pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas A. y B.

**A.** Diluir un volumen de la muestra conteniendo el equivalente a 10 mg de clorhidrato de verapamilo en 5 mL ácido clorhídrico 0,1 M, extraer con 5 mL de éter etílico, descartar el extracto y alcalinizar la fase acuosa utilizando carbonato de potasio sesquihidratado. Extraer con 5 mL de éter etílico, filtrar la fase etérea a través de sulfato de sodio anhidro y evaporar hasta sequedad. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorhidrato de verapamilo SQR preparado de manera idéntica.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** En volumen de la solución inyectable conteniendo 5 mg de clorhidrato de verapamilo, añadir 0,2 mL de cloruro de mercurio(II) a 5% (p/v). Se produce precipitado blanco.

**D.** En volumen de la solución inyectable conteniendo 5 mg de clorhidrato de verapamilo, añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico 3 M y 0,2 mL de permanganato de potasio a 1,0% (p/v). Se produce precipitado violeta que disuelven rápidamente para formación de una solución amarillo pálido intenso.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba para inyectables de pequeños volúmenes.

**pH (5.2.19).** 4,0 a 6,5.

### ENSAIO DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*. Preparar las Soluciones como descrito a continuación:

*Solución (1):* solución de la muestra conteniendo 2,5 mg/mL de clorhidrato de verapamilo.

*Solución (2):* disolver cantidad, exactamente pesada, de clorhidrato de verapamilo SQR en *Fase móvil* para obtener una solución de concentración conocida de 5,6 µg/mL.

*Solución (3):* disolver cantidad, exactamente pesada, de clorhidrato de verapamilo SQR en *Fase móvil* para obtener una solución de concentración conocida de 9,4 µg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución (1)*, 10 µL de la *Solución (2)* y 10 µL de la *Solución (3)*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. La suma de las respuestas de los picos, excepto la del clorhidrato de verapamilo obtenido en la *Solución (1)*, no es mayor que la respuesta del pico obtenido con la *Solución (3)* (0,5%); y ningún pico es mayor que la respuesta del pico obtenido con la *Solución (2)* (0,3%).

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 16,7 UE/mg de clorhidrato de verapamilo.

### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir un volumen de solución conteniendo 5 mg de clorhidrato de verapamilo para balón volumétrico de 100 mL y disolver con ácido clorhídrico 0,01 M. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 278 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,01 M para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 118$ , en 278, en ácido clorhídrico 0,01 M.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo provisto de detector 278 nm, columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente, flujo de la *Fase móvil* de 0,8 mL/min.

*Tampón acetato:* solución acuosa de acetato de sodio 0,015 M, conteniendo ácido acético glacial a 3,3% (v/v)

*Fase móvil:* preparar una mezcla de *Tampón acetato*, acetonitrilo y dietilamina (65:35:1,0). Filtrar y desgasificar la mezcla.

*Solución muestra:* diluir la solución inyectable, cuantitativamente, si necesario, con *Fase móvil*, para obtener una solución de 70 µg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de clorhidrato de verapamilo SQR en *Fase móvil* para obtener concentración conocida de 70 µg/mL.

*Solución de resolución:* disolver cantidad de clorhidrato de verapamilo SQR y monoclóhidrato de  $\alpha$ -[2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]etil]-3,4-dimetoxi- $\alpha$ -(1-metiletil) bencenoacetonitrilo (verapamilo compuesto relacionado B) SQR en *Fase móvil*, para obtener una solución de concentración conocida de 70 µg/mL para cada compuesto.



Inyectar 10 µL de la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos. Los tiempos relativos de retención son de aproximadamente 0,88 para verapamilo compuesto relacionado B y 1,0 para clorhidrato de verapamilo SQR. La resolución entre el verapamilo compuesto relacionado B y o clorhidrato de verapamilo SQR no es menor que 1,5 y el desvío estándar entre las réplicas de inyección no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*. Calcular la cantidad de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  en la solución inyectable a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

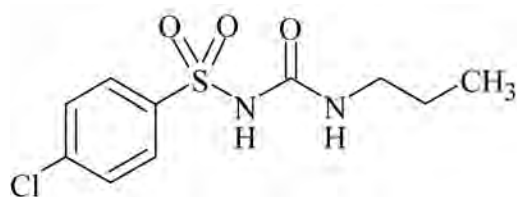
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CLOPROPAMIDA Chlorpropamidum



$C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ ; 276,74  
clorpropamida; 02505

4-Cloro-*N*-[(propilamino)carbonil]bencenosulfonamida  
[94-20-2]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$  con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona y cloruro de metileno, soluble en etanol. Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos.

**Constantes físico químicas.**

*Banda de fusión* (5.2.2): 126 °C a 130 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de la clorpropamida SQR, preparado de manera idéntica. Caso el espectro obtenido se muestre diferente, disolver el estándar y la

muestra en cloruro de metileno, evaporar hasta la sequedad y realizar un novo espectro utilizando el residuo.

**B.** Preparar una solución de la muestra a 0,01% (p/v) en metanol y diluir 10 mL de esta solución en 100 mL de ácido clorhídrico 0,01 *M*. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 220 nm a 350 nm, de la solución muestra exhibe máximo de absorción en 232 nm y la absorbancia en 232 nm es de 0,57 a 0,63.

**C.** Mezclar 0,1 g de la muestra con 2 g de carbonato de sodio anhidro y calentar hasta aparecer una fuerte coloración rojo que permanezca durante 10 minutos. Dejar enfriar y extraer el residuo con aproximadamente 5 mL de agua. Diluir para 10 mL con agua y filtrar. Acidificar 2 mL de la solución obtenida con ácido nítrico y añadir 0,4 mL de nitrato de plata SR. Mezclar y dejar en reposo. Un precipitado blanco caseoso debe ser formado. Dejar el precipitado decantar y lavarlo tres veces con 1 mL de agua. Proteger de la incidencia de la luz, descartando la solución sobrenadante por no encontrarse perfectamente límpida. Suspender el precipitado en 2 mL de agua y añadir 1,5 mL de amoníaco. El precipitado disuelven fácilmente con posible presencia de algunas partículas de tamaños mayores que se disuelven lentamente.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando placa de gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte y mezcla de amoníaco, ciclohexano, metanol y cloruro de metileno (11,5:30:50:100) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,5 g de la muestra en acetona y diluir para 10 mL con el mismo solvente.

*Solución (2):* disolver 15 mg de 4-clorobencenosulfonamida (clorpropamida impureza A) SQR en acetona y diluir para 100 mL con el mismo solvente.

*Solución (3):* disolver 15 mg de clorpropamida impureza B SQR en acetona y diluir para 100 mL con el mismo solvente.

*Solución (4):* diluir 0,3 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con acetona.

*Solución (5):* diluir 5 mL de la *Solución (3)* para 15 mL con acetona.

*Solución (6):* disolver 0,1 g de la muestra, 5 mg de 4-clorobencenosulfonamida (clorpropamida impureza A) SQR y 5 mg de clorpropamida impureza B SQR en acetona y diluir para 10 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma en 15 cm de la placa. Secar la placa en estufa a 110 °C durante 10 minutos. No fondo de la cuba cromatográfica colocar una mezcla conteniendo un volumen de ácido clorhídrico, un volumen de agua y de los

volúmenes de una solución 5% (p/v) de permanganato de potasio. Cerrar a cuba y esperar por 15 minutos. Colocar la placa en contacto con vapor de cloro por 2 minutos. Retirar la placa y colocarla en local de corriente de aire frío hasta que el exceso de cloro sea retirado y el área de cobertura abajo de los puntos de aplicación no presente coloración azul con una gota de almidón yodado SR1. Nebulizar con almidón yodado SR1. En el cromatograma obtenido con la *Solución (1)*, cualquier mancha correspondiente a la impureza A no es más intenso que la mancha obtenida con la *Solución (2)* (0,3%), cualquier mancha correspondiente a la impureza B no es más intenso que la obtenida en el cromatograma de la *Solución (3)* (0,3%), cualquier mancha, además de la mancha principal, y cualquier mancha correspondiente a las impurezas A y B no es más intenso que la mancha del cromatograma obtenido con la *Solución (4)* (0,3%); no más que de los manchas son más intensas que la mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución (5)* (0,1%). La prueba no es válida a menos que el cromatograma obtenido con la *Solución (6)* muestre tres manchas separadas claramente con valores de  $R_f$  aproximados de 0,4 para clorpropamida, 0,6 para impureza A y 0,9 para impureza B.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Preparar una solución a 10% (p/v) de la muestra en acetona o dioxano conteniendo, por lo menos, 15% (v/v) de agua. Proceder conforme descrito en *Método III*. Utilizar *Solución estándar de plomo (2 ppm Pb)*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa a 100 °C a 105 °C, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,4%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Disolver 0,25 g en 50 mL de etanol, previamente neutralizado en presencia de solución de fenoltaleína SI, y añadir 25 mL de agua. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV hasta la obtención de la coloración rosa. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 27,674 mg de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 240 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase Móvil:* preparar una mezcla de igual volumen de ácido acético glacial diluido (1:100) y acetonitrilo. Filtrar y desgasificar la mezcla.

**Nota:** no exceder la cantidad de 50% de acetonitrilo. Proceder con ajustes si necesario.

*Solución muestra:* transferir 50 mg de la muestra, exactamente pesada, para un balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y mezclen. Transferir 10 mL de esa solución para un segundo balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y mezclen.

*Solución estándar:* pesar y disolver precisamente una cantidad de clorpropamida SQR en la *Fase móvil*, y diluir adecuadamente, con *Fase móvil*, para obtener solución a 0,05 mg/mL.

Inyectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución estándar*. El tiempo de retención es cerca de 2,2 minutos para la clorpropamida. El factor de cola no es mayor que 1,5 y el desvío estándar relativo para las réplicas de inyección no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución muestra* y la *Solución estándar*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante.

## COLORPROPAMIDA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 1 g de clorpropamida, añadir 4 mL de acetona, filtrar y evaporar hasta la sequedad. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo obtenido, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clorpropamida SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de cloruro de metileno, metanol, ciclohexano y hidróxido de amonio (100:50:30:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* mezclen una cantidad de polvo del comprimido, equivalente a 100 mg de clorpropamida, con 20 mL de ácido clorhídrico M y extraer con 50 mL de cloroformo. Filtrar la solución y lavar o algodón con cloroformo en un

matraz. Evaporar o cloroformo en un baño maría hasta la sequedad. Secar el residuo a 105 °C por una hora. A partir del residuo obtenido, preparar una solución 1 mg/mL en acetona.

*Solución (2):* preparar una solución a 1 mg/mL de clorpropamida SQR en acetona.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa de la cuba cromatográfica y dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 60 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir, si necesario, con ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 230 nm, utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la solución de clorpropamida SQR de concentración conocida, preparada en ácido clorhídrico 0,1 M.

**Nota:** un volumen de etanol que no exceda 10% (v/v) puede ser adicionado en el preparo de la solución estándar para disolver la clorpropamida SQR.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$  se disuelven en 60 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,25 g de clorpropamida, agitar con 40 mL de metanol por

20 minutos, completar el volumen para balón volumétrico de 50 mL con el mismo solvente. Filtrar y diluir la muestra hasta la concentración de 0,001% (p/v), con ácido clorhídrico 0,1 M. Preparar solución de clorpropamida SQR en la misma concentración. Medir las absorbancias de las soluciones en 232 nm. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, se puede utilizar  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 598$ , en 232 nm.

**B.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía *Clorpropamida*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y triturar 20 comprimidos. Transferir una cantidad del polvo equivalente a 50 mg de clorpropamida para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 75 mL de *Fase móvil*, mezclar durante 10 minutos y completar el volumen con la *Fase móvil*. Filtrar, descartando los primeros 10 mL del filtrado. Pipetear 10 mL del filtrado y colocar en un segundo balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución muestra* y la *Solución estándar*.

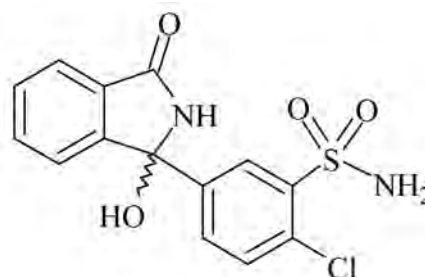
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLORTALIDONA Chlortalidonum



$C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ ; 338,77  
clortalidona; 02510

2-Cloro-5-(2,3-dihidro-1-hidroxi-3-oxo-1*H*-isomdól-1-il)-  
bencenosulfonamida  
[77-36-1]

Contiene, por lo menos, 98,0 % y, como máximo, 102,0% de  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco el blancoamarillento.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona y en metanol, poco soluble en etanol y práctica-

mente insoluble en cloruro de metileno. Soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

### Constantes físico químicas.

*Poder rotatorio específico (5.2.8)*:  $-0,15^\circ$  a  $+0,15^\circ$ . Determinar en solución a 1% (p/v) en metanol.

### IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de *Identificación* B., C., D. y E. pueden ser omitidas si fuese realizada la prueba A.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos números de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de clortalidona SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 340 nm, de solución a 0,01% (p/v) en etanol, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de clortalidona SQR. La razón entre los valores de absorbancia medidos en 284 nm y 275 nm está comprendida entre 0,73 y 0,88.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de agua y acetato de etilo (1,5:98,5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: solución a 1 mg/mL de la muestra en mezcla de agua y acetato de etilo (1,5:98,5).

*Solución (2)*: disolver 10 mg de clortalidona SQR en acetona y diluir para 10 mL en mezcla de agua y acetato de etilo (1,5:98,5).

*Solución (3)*: disolver 10 mg de clortalidona SQR y 10 mg de hidroclorotiazida SQR en acetona y diluir para 10 mL en mezcla de agua y acetato de etilo (1,5:98,5).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. La prueba solamente será válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (3)* presentar de los manchas nítidamente separadas.

**D.** Disolver cerca de 10 mg de la muestra en 1 mL de ácido sulfúrico. Se desarrolla coloración amarilla intenso.

**E.** Proceder conforme descrito en *Poder rotatorio específico*.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez.** Agitar 1 g de la muestra en 50 mL de la mezcla de acetona y agua libre de dióxido de carbono (1:1) con el au-

xilio de calefacción. Dejar enfriar. Como máximo 0,75 mL de hidróxido de sodio 0,1 M es gastado para neutralizar, determinando el punto final potenciométricamente.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de tolueno, xileno, hidróxido de amonio, dioxano y alcohol isopropílico (5:10:20:30:30), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: disolver 200 mg de la muestra en mezcla de agua y acetona (1:4) y diluir para 5 mL con la fase móvil.

*Solución (2)*: disolver 20 mg del ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico SQR y 20 mg de clortalidona SQR en mezcla de agua y acetona (1:4) y diluir para 50 mL con la fase móvil.

*Solución (3)*: Transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con mezcla de agua y acetona (1:4).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha correspondiente al ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (1%). Cualquier mancha secundaria, diferente de la mancha principal y de la mancha del ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (3)* (0,5%). La prueba solamente será válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (2)* presentar de los manchas nítidamente separadas.

**Cloruros (5.3.2.1).** Pulverizar 0,3 g de la muestra. Añadir 30 mL de agua, agitar por 5 minutos y filtrar. Utilizar 15 mL del filtrado para realizar *Ensayo límite para cloruro*. Preparar el estándar utilizando 10 mL de solución a 5 ppm de cloruro. Como máximo 350 ppm (0,035%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método IV*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 2 g de la muestra. Desecar en estufa, a 105 °C, por 4 horas. Como máximo 0,4%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Disolver cerca de 0,2 g, exactamente pesados, de la muestra en 50 mL de acetona. Titular con hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 M SV en atmósfera de nitrógeno. Determinar el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada



mL de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 M SV equivale a 33,877 mg de  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente, flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de fosfato dibásico de amoníaco 0,01 M y metanol (3:2). Ajustar el pH para 5,5  $\pm$  0,1, con ácido fosfórico.

*Solución de estándar interno*: disolver cantidad exactamente pesada de 2,7-naftalenodiol en metanol y diluir cuantitativamente para obtener solución a 1 mg/mL.

*Solución de ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico*: disolver cantidad exactamente pesada de ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico SQR en metanol y diluir cuantitativamente para obtener solución a 5  $\mu$ g/mL.

*Solución muestra*: disolver 50 mg de la muestra en metanol y diluir para 50 mL con el mismo el solvente. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL. Añadir 5 mL de la *solución de estándar interno* y 10 mL de metanol. Completar el volumen con agua y homogeneizar.

*Solución estándar*: disolver cantidad exactamente pesada de clortalidona SQR en metanol y diluir cuantitativamente para obtener solución a 1 mg/mL. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL. Añadir 5 mL de la *Solución de estándar interno* y 10 mL de la *Solución de ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico*. Completar el volumen con agua y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 25  $\mu$ L de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,5 para el ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico, 0,8 para la clortalidona y 1,0 para el 2,7-naftalenodiol. La resolución entre los picos de la clortalidona y del ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico y entre los picos de la clortalidona y del 2,7-naftalenodiol no es menor que 1,5. El factor de cola para los picos de la clortalidona y del ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Diurético.

## CLORTALIDONA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 92,0% y, como máximo, 108,0% de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de clortalidona para matraz y disolver en 10 mL de acetona. Calentar en baño maría por 5 minutos. Dejar enfriar y filtrar. Añadir 20 mL de agua al filtrado y calentar en baño maría por 5 minutos. Aplicar, gentilmente, corriente de aire sobre la solución para remover la acetona. Dejar enfriar en baño de hielo, filtrar y secar los cristales a 105 °C por 4 horas. El residuo seco responde al prueba A. de *Identificación* de la monografía de Clortalidona.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución de estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución*: agua, 900 mL

*Aparatos*: palas, 75 rpm

*Tiempo*: 60 minutos

*Procedimiento*: después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con agua, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 275 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clortalidona SQR en la concentración de 0,5% (p/v) en metanol. Realizar diluciones sucesivas de esa solución en agua hasta concentración adecuada.

*Tolerancia*: no menos que 70% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$  se disuelven en 60 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel

de sílice 60 F<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de tolueno, xileno, hidróxido de amonio, dioxano y alcohol isopropílico (5:10:20:30:30), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** pesar y pulverizar los comprimidos. Disolver cantidad del polvo equivalente a 100 mg de clortalidona en 5 mL de etanol. Dejar en ultrasonido por 15 minutos y centrifugar. Utilizar el sobrenadante limpio.

**Solución (2):** Transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con etanol.

**Solución (3):** disolver cantidad, exactamente pesada, del ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico SQR en etanol y diluir para obtener solución a 0,02% (p/v) en el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha correspondiente al ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (3)* (1%). Cualquier otra mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%).

## DETERMINACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Hervir, bajo reflujo, cantidad del polvo equivalente a 100 mg de clortalidona en 30 mL de metanol por 5 minutos. Agitar mecánicamente por 15 minutos. Dejar enfriar y filtrar. Lavar el residuo con metanol, juntar los lavados al filtrado y diluir para 100 mL con el mismo solvente. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, añadir 2 mL de ácido clorhídrico *M* y completar el volumen con metanol. Medir la absorbancia de la solución resultante en 275 nm, utilizando metanol para el ajuste del cero. Calcular el tenor de C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar el cálculo utilizando A (1%, 1cm) = 57,4, en 275 nm.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*, de acuerdo con el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Clortalidona*. Preparar las *Soluciones estándar y muestra* como descrito a continuación.

**Solución muestra:** pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 100 mg de clortalidona para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 50 mL de metanol y agitar mecánicamente por 30 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL, conteniendo 5 mL de la *Solución de estándar interno* y 10 mL de metanol. Completar el volumen con agua y homogeneizar.

**Solución estándar:** preparar como indicado en la monografía de *Clortalidona*. Substituir la *Solución de ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico* por 10 mL de metanol.

Inyectar réplicas de 25 µL de la *Solución estándar*. La resolución entre los picos de la clortalidona y del 2,7-naftalenodiol no debe ser menor que 1,5. El factor de cola para los picos de la clortalidona y del 2,7-naftalenodiol no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 25 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

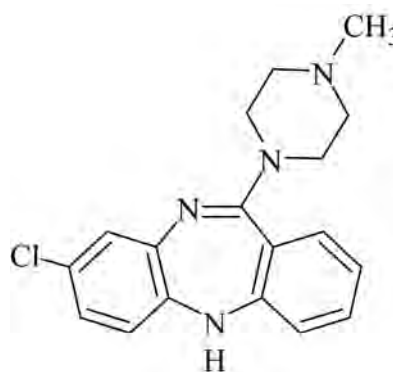
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLOZAPINA Clozapinum



C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>; 326,82

clozapina; 02540

8-Cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[b,y][1,4] diazepina  
[5786-21-0]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino amarillo.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en cloruro de metileno, soluble en etanol. Soluble en ácido acético diluido.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 182 °C a 186 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de la clozapina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución* (2), obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución* (1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice 0,25 mm, como soporte, y mezcla de cloroformo y metanol (3:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución* (1): disolver 0,1 g de la muestra en etanol y completar para 10 mL con cloroformo.

*Solución* (2): transferir 2,5 mg de clozapina SQR para un balón volumétrico de 25 mL. Disolver en cloroformo y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución* (3): transferir 3 mL de la *Solución* (2) para un balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con cloroformo. Porcentaje para comparación con la muestra 0,3%.

*Solución* (4): transferir 1 mL de la *Solución* (2) para un balón volumétrico de 5 mL y completar el volumen con cloroformo. Porcentaje para comparación con la muestra 0,2%.

*Solución* (5): transferir 1 mL de la *Solución* (2) para un balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con cloroformo. Porcentaje para comparación con la muestra 0,1%.

*Solución* (6): transferir 1 mL de la *Solución* (2) para un balón volumétrico de 20 mL y completar el volumen con cloroformo. Porcentaje para comparación con la muestra 0,05%.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm), y comparar la intensidad de alguna mancha secundaria observada en el cromatograma de la *Solución* (1) con aquella de la mancha principal del cromatograma de la *Solución* (2). Cualquier mancha del cromatograma de la *Solución* (1) con valor de  $R_f$  de 0,82 no corresponde a 11,11- (piperazina-1,4-diil)bis(8-cloro-5H-dibenzo[b,y][1,4]diazepina);  $R_f$  de 0,67 no corresponde a 8-cloro-5,10-di-hidro-11H-dibenzo[b,y][1,4]diazepina-11-ona y  $R_f$  de 0,10 no corresponde a 8-cloro-11-(1-piperazina-1-il)-5H-dibenzo[b,y][1,4]-diazepina) o más intenso del que la *Solución* (3), *Solución* (4) y *Solución* (5), respectivamente. Cualquier otra mancha secundaria del cromatograma de la *Solución* (1)

no es más larga o más intenso del que la mancha principal obtenida de la *Solución* (5). La suma de la intensidad de todas las manchas secundarias obtenidas de la *Solución* (1) corresponde no más del que 0,6%

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Preparar el estándar con 2 mL de solución a 10 ppm de plomo (Pb). Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa entre 100 °C a 105 °C, por 4 horas, hasta peso constante. Como máximo 0,5 %.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso* (5.3.3.5). Pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra, transferir para Erlenmeyer de 250 mL y disolver en 50 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 16,341 mg de  $C_{18}H_{19}ClN_4$ .

## EMBALAGEM E DETERMINACIÓN

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antipsicótico

**CLOZAPINA COMPRIMIDOS**

Contiene, por lo menos, 90% y, como máximo, 110% de la cantidad declarada de  $C_{18}H_{19}ClN_4$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución* (2), obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución* (1).

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de Dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 1000 mL. Añadir 640 mL de metanol, dejar en ultrasonido por 10 minutos, completar el volumen con agua. Proseguir conforme descrito en el método de *Determinación* a partir de "Homogeneizar...".

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* tampón acetato pH 4,0, 900 mL.

*Aparatos:* cestas, 100 rpm.

*Tiempo:* 45 minutos.

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir, si necesario, con *Medio de disolución* hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 290 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{18}H_{19}ClN_4$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de clozapina SQR en la concentración de 1,11% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 85% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{18}H_{19}ClN_4$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice 0,25 mm, y mezcla de *n*-heptano, cloroformo, etanol absoluto y hidróxido de amonio (30:30:30:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución diluyente:* preparar mezcla de cloroformo y metanol (4:1).

*Solución (1):* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir el equivalente a 125 mg de clozapina para balón volumétrico de 25 mL y disolver utilizando 20 mL de *Solución diluyente*. Agitar, mecánicamente, por 15 minutos y completar el volumen con *Solución diluyente*. Filtrar y homogeneizar.

*Solución (2):* solución a 5 mg/mL de clozapina SQR muestra en *Solución diluyente*.

*Solución (3):* transferir 1 mL de la *Solución (2)* para un balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con o cloroformo. Porcentaje para comparación con la muestra 0,5%.

*Solución (4):* transferir 1 mL de la *Solución (2)* para un balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con o cloroformo. Porcentaje para comparación con la muestra 0,4%.

*Solución (5):* transferir 3 mL de la *Solución (2)* para un balón volumétrico de 1000 mL y completar el volumen con cloroformo. Porcentaje para comparación con la muestra 0,3%.

*Solución (6):* transferir 1 mL de la *Solución (2)* para un balón volumétrico de 500 mL y completar el volumen con cloroformo. Porcentaje para comparación con la muestra 0,2%.

*Solución (7):* transferir 1 mL de la *Solución (2)* para un balón volumétrico de 1000 mL y completar el volumen con o cloroformo. Porcentaje para comparación con la muestra 0,1%.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta en el largo de onda corto, y comparar la intensidad de cualquier mancha secundaria observada en el cromatograma de la *Solución (1)* con aquella de la mancha principal del cromatograma de las *Soluciones (2), (3), (4), (5), (6) y (7)*. Ninguna otra mancha secundaria del cromatograma de la *Solución (1)* es más larga o más intenso del que la mancha principal obtenida en el cromatograma de la *Solución (3)* (0,5%); y la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias obtenidas de la *Solución (1)* corresponde a no más del que 2,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Por *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ultravioleta a 257 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de metanol, agua y trietilamina (800:200:0,75).

*Solución muestra:* pesar y pulverizar no menos que 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo, exactamente pesado, equivalente a 125 mg de clozapina, para balón volumétrico de 1000 mL, disolver en 640 mL de metanol, dejar en ultrasonido por 10 minutos, completar el volumen con agua y homogeneizar, obteniendo solución a 0,125 mg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de clozapina SQR en metanol, para obtener solución a 0,125 mg/mL. La composición final del solvente metanol:agua debe ser de cerca de 8:2.

*Solución de resolución:* transferir cerca de 10 mg de clozapina, exactamente, para un recipiente adecuado. Adicione 5 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, calentar por 2 horas a 90 °C. Transferir esa solución para balón volumétrico de 100 mL, añadir 15 mL de agua y completar el volumen con metanol. Homogeneizar. Transferir 10 mL de esa preparación



para un recipiente adecuado y añadir 10 mL de la *Solución estándar* y mezclen.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no debe ser menor que 1500 platos teóricos, el desvío estándar relativo para réplicas no es mayor que 2,0%. Inyectar 10 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre a clozapina y cualquier otro pico no debe ser menor que 1,5.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de clozapina  $C_{18}H_{19}ClN_4$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

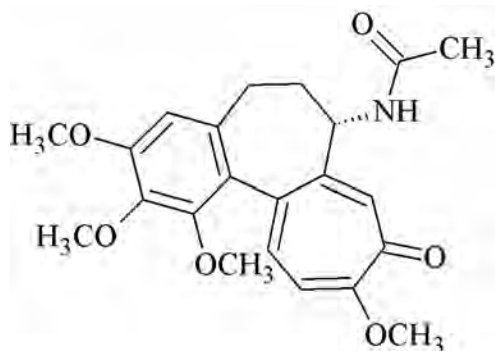
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente

### COLCHICINA Colchicinum



$C_{22}H_{25}NO_6$ ; 399,44  
colchicina; 02567

*N*-[(7*S*)-5,6,7,9-Tetrahidro-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxobenz[*a*]heptalen-7-il]acetamida  
[64-86-8]

Contiene, por lo menos, 94,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{22}H_{25}NO_6$ , en relación a la sustancia anidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo amorfo o cristalino amarillo-pálido, inodoro.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, fácilmente soluble en etanol y cloroformo, ligeramente soluble en éter de petróleo.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 142 °C a 150 °C (polvo); 157 °C (cristal).

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** -240° a -250°, determinado en solución a 1% (p/v) en etanol, en relación a la sustancia anidra.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver la muestra en 0,5 mL de cloroformo, dispersar en bromuro de potasio, mezclen y evaporar el solvente primeramente en una corriente de aire y después por calefacción a 80 °C por 60 minutos. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de colchicina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,001% (p/v) en etanol, exhibe máximos en 243 nm y 350 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de colchicina SQR.

**C.** Disolver 30 mg de muestra en 1 mL de etanol y añadir 0,15 mL de cloruro férrico SR. Se produce coloración marrón-rojiza.

**D.** Mezclar 1 mg de colchicina con aproximadamente 0,2 mL de ácido sulfúrico SR. Se produce coloración amarilla. Añadir 0,1 mL de ácido nítrico SR. La solución se torna azul verdosa, pasando rápidamente para rojo y, finalmente, amarillo casi incolora. Añadir algunas gotas de hidróxido de sodio SR. La solución se torna roja.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 0,5% (p/v) en agua es límpida (5.2.25), no presentando coloración más intenso (5.2.12) que una solución preparada por la dilución de 8,5 mL de la *Solución de referencia de color SC O* en 91,5 mL de ácido clorhídrico a 1% (p/v).

**Acidez o alcalinidad.** Añadir a 10 mL de solución muestra a 0,5% (p/v) en agua, 0,1 mL de azul de bromotimol SI. No ocurre alteración de color ni producción de coloración verde. No más que 0,1 mL de hidróxido de sodio 0,01 *M* es necesario para el cambio del indicador para coloración azul.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice  $HF_{254}$  como soporte, y mezcla de amoníaco concentrada, cloroformo y acetona (1:25:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 10 mg/mL de la muestra en cloroformo.

*Solución (2):* diluir 2 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con cloroformo.

*Solución (3):* diluir 5 mL de la *Solución (2)* para 10 mL con cloroformo.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso del que aquella obtenida en el cromatograma de la *Solución (2)* (2%) y no más que una mancha es más intenso del que aquella obtenida en el cromatograma de la *Solución (3)* (1%).

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 0,5 g de muestra. Como máximo 2,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 0,5 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulación en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,25 g de la muestra, disolver en una mezcla de 10 mL de anhídrido acético y 20 mL de tolueno y calentar, si necesario. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV y determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 39,940 mg de  $C_{22}H_{25}NO_6$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (3  $\mu$ m a 10  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de fosfato de potasio monobásico 0,5 M, agua y metanol (4,5:45:53). Ajustar el pH para (5,50  $\pm$  0,05) con ácido fosfórico.

*Solución muestra:* solución a 6  $\mu$ g/mL de la muestra en mezcla de metanol y agua (1:1). Preparar inmediatamente antes de usar.

*Solución estándar:* solución a 6  $\mu$ g/mL de colchicina SQR en mezcla de metanol y agua (1:1). Preparar inmediatamente antes de usar.

La eficiencia de la columna no debe ser menor que 4500 platos teóricos/metro. El tiempo de retención para colchicina está entre 5,5 y 9,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de las *Soluciones muestra y estándar*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{22}H_{25}NO_6$  a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Agente antigotoso.

## COLCHICINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{22}H_{25}NO_6$ .

## IDENTIFICACIÓN

Pesar y pulverizar los comprimidos. Triturar cantidad de polvo equivalente a 20 mg de colchicina con 20 mL de agua. Filtrar. Transferir el filtrado para embudo de separación. Extraer con 30 mL de cloroformo. Evaporar o cloroformo, hasta residuo, bajo calor suave. Proceder conforme descrito en la prueba A. de *Identificación* en la monografía de Colchicina utilizando el residuo obtenido.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 500 mL

*Aparatos:* cesta, 100 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* realizar la prueba, sin mucha demora, bajo poca luz, utilizando elementos de vidrio de bajo actinismo. Después la prueba, proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* en la monografía de *Colchicina*.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{22}H_{25}NO_6$  se disuelven en 30 minutos.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* en la monografía de *Colchicina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,6 mg de colchicina para balón volumétrico de 100 mL con auxilio de 50 mL de mezcla metanol y agua (1:1). Agitar mecánicamente por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Preparar inmediatamente antes de usar.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{22}H_{25}NO_6$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar y la Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CRATEGO

### Crataegi folium cum flore

*Crataegus* spp. – ROSACEAE

La droga vegetal es constituida por ramos floridos, secos, enteros o rasurados de *Crataegus monogyna* Jacq., *Crataegus oxyacantha* L., *Crataegus laevigata* (Poir.) DC., *Crataegus pentagyna* Waldst. et Kit., *Crataegus nigra* Waldst. et Kit., *Crataegus azarolus* L., incluyendo hojas y flores, conteniendo por lo menos 1,5% de flavonoides totales expresados como hiperósido ( $C_{21}H_{20}O_{12}$ ; 464,4), en relación a la droga seca.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Las hojas secas poseen olor característico y son insípidas.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Folhas simples, con tres o más lóbulos, partidas a lobadas, alternas, pilosas y con peciolo longo. Lâmina con base y ápice agudos, bordo serrilhado irregularmente, penínervia, con nervuras secundarias partindo en ângulo agudo en relación a la principal y terminando no bordo del limbo; nervuras de ordens superiores formam aréolas fechadas con poucas ramificações terminais. Flores pentâmeras, pequeñas, longamente pedunculadas. Cálice con lacínios de ápice agudo, formando con o hipanto una estrutura pilosa y de coloración pardo verdosa en las muestras secas. Corola con pétalas alvas, levemente pardas en las muestras deshidratadas; pétalas libres, de contorno arredondado y unha curta. Estames numerosos, con anteras visibles.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Hojas hipoestomáticas, de mesófilo dorsiventral. En vista frontal, la epidermis está recubierta por cutícula más espesa en la parte adaxial y presenta células fundamentales de dimensiones variadas y paredes anticlinales sinuosas, con sinuosidad más pronunciada en la parte abaxial. En sección transversal, la epidermis es uniestratificada, con células más voluminosas en la parte adaxial; los estomas son del tipo ciclocítico, con células de guarda reniformes típicas y con pronunciado espesamiento en la pared anticlinal interna; sobre las células subsidiarias la cutícula es estriada concéntricamente a las células de guarda. En am-

bas partes hay tricomas unicelulares, puntiagudos, largos y con pared muy espesa; en su base hay siete u ocho células epidérmicas dispuestas en roseta, recubiertas por pronunciado acúmulo de cutícula. El mesófilo presenta de los, o más raramente, tres estratos de parénquima en empalizada; el parénquima esponjoso presenta células alargadas con brazos cortos, pero que permiten la formación de amplios espacios intercelulares. Drusas con aristas erosionadas y/o disformes, de oxalato de calcio, son comunes por todo el clorénquima, mientras que cristales prismáticos (cúbicos y rómbicos) de tamaños variados se localizan en las proximidades de los haces vasculares. La nervadura principal, de sección transversal planoconvexa a cóncavoconvexa, se muestraprominente en la parte abaxial, contando con tres o cuatro estratos de colénquima anular en esa región. El haz vascular de la nervadura principal es del tipo colateral en arco abierto, con fibras lignificadas en ambos polos de tejidos conductores, estando el conjunto envuelto por un borde de células parenquimáticas. Tal haz puede ser único, o en número de de los o tres, dependiendo de la hoja analizada. Los haces vasculares de menor calibre también son colaterales, con calotas de fibras en ambos polos de tejidos conductores, envueltos por un borde parenquimático. El peciolo, en sección transversal, presenta contorno planoconvexo a cóncavoconvexo, con epidermis uniestratificada recubierta por cutícula espesa, seguida de cinco o seis estratos de colénquima anular, y tejidos conductores organizados en un único haz vascular en arco abierto con bordes poco elevados. En algunas muestras se verifica una pequeña flexión en los bordes del arco, compuesta apenas por el floema. Los pétalos presentan epidermis papilosa, recubierta por cutícula ornamentada con pequeñas proyecciones, también presentes en los sépalos y anteras. El mesófilo de los pétalos es homogéneo, compuesto por 10 a 12 estratos en la región central media y de los o tres estratos en los bordes y tercio superior. En las anteras, el endotecio presenta espesamientos anticlinales paralelos entre sí, a veces entrelazados en la diagonal. Los granos de polen son tricolpados y ornamentados con pequeñas papilas esféricas. En la parte interna de la base de los sépalos está el nectario floral.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las características establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: tricomas unicelulares con paredes espesas, fragmentados o íntegros; fragmentos de epidermis foliar con células dispuestas en roseta en la base de los tricomas; estomas ciclocíticos con células subsidiarias con cutícula estriada; células fundamentales de la epidermis con paredes sinuosas, con sinuosidad más o menos pronunciada, dependiendo de la muestra y de la parte foliar; fragmentos de mesófilo dorsiventral con drusas disformes y cristales prismáticos acompañando los haces vasculares.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando cromatoplaque de gel de sílice  $F_{254}$ , con espesor de 250 µm, como soporte y mezcla de ácido fórmico anhidro, agua, metiletilcetona y acetato

de etilo (10:10:30:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 20 µL de la *Solución (1)*, *Solución (2)* y de la *Solución (3)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: pesar, exactamente, cerca de 1 g de la droga molida (355 µm), añadir 10 mL de metanol, calentar bajo reflujo por cinco minutos, a la temperatura de 65 °C. Después enfriamiento a la temperatura ambiente, filtrar la solución obtenida en papel filtro, bajo presión reducida.

*Solución (2)*: disolver 1 mg de ácido clorogénico en 10 mL de metanol.

*Solución (3)*: disolver 1 mg de hiperósido en 5 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar en estufa a temperatura entre 100 °C a 105 °C por 15 minutos, y, todavía tibia, nebulizar con difenilborato de aminoetanol SR, seguido de una solución de macrogol 400 a 5% (p/v) en metanol. Dejar la placa secar al aire libre por 30 minutos y examinarla bajo luz ultravioleta (365 nm). Se observa la presencia de cuatro manchas fluorescentes en la *Solución (1)*, siendo la superior una mancha de coloración verde amarillenta; abajo una mancha de coloración amarillo anaranjada con Rf de 0,65, correspondiente al hiperósido; una mancha de coloración azul, correspondiente al ácido clorogénico con Rf de 0,53; y la mancha inferior de coloración verde amarillenta.

**B.** Calentar, bajo reflujo, cerca de 3 g de la droga pulverizada con 60 mL de agua destilada durante 15 minutos. Enfriar y filtrar. A 2 mL del extracto añadir de las gotas de ácido clorhídrico SR y gotear gelatina SR. El apareamiento de precipitado nítido indica reacción positiva para taninos totales.

**C.** A 2 mL del extracto obtenido de la prueba B. de *Identificación*, añadir 10 mL de agua destilada y de los a cuatro gotas de solución de cloruro férrico a 1% (p/v) en etanol. El desarrollo de coloración gris-oscuro, indica reacción positiva para taninos.

**D.** A 2 mL del extracto obtenido en la prueba B. de *Identificación*, añadir 0,5 mL de vanilina a 1% (p/v) en metanol y 1 mL de ácido clorhídrico. El desarrollo de coloración roja, indica reacción positiva para taninos condensados.

**E.** A 5 mL del extracto obtenido en la prueba B. de *Identificación*, añadir 10 mL de ácido acético 2 M y 5 mL de acetato de plomo SR. El apareamiento de precipitado blanquecino, indica presencia de taninos.

**F.** A 5 mL del extracto obtenido en la prueba B. de *Identificación*, añadir pequeños fragmentos de magnesio metálico y 1 mL de ácido clorhídrico. El apareamiento de coloración roja indica la presencia de agliconas flavonoidicas.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 8,0% de ramos lignificados y 2,0% de otros materiales estanhos.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 11,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 10,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.4.2.6).** Como máximo 12,0%.

## DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE ESPUMA (IE)

Transferir exactamente cerca de 1 g de la droga vegetal molida (180 µm), para Erlenmeyer conteniendo 50 mL de agua hirviendo. Mantener bajo ebullición moderada durante 15 minutos. Enfriar, filtrar en algodón para balón volumétrico de 100 mL. Completar el volumen, a través del filtro, hasta 100 mL. Distribuir el decocto obtenido en 10 tubos de ensayo con tapa (16 mm de diámetro por 16 cm de altura), en una serie sucesiva de 1 mL, 2 mL, 3 mL, hasta 10 mL, y ajustar el volumen del líquido, en cada tubo, a 10 mL con agua. Tapar los tubos y agitarlos vigorosamente con movimientos verticales por 15 segundos, con de los agitaciones por segundo. Dejar en reposo por 15 minutos y medir la altura de la espuma. En seguida, añadir en cada tubo 1 mL de ácido clorhídrico 2 M. Si la altura de la espuma de todos los tubos es inferior a 1 cm, el índice de espuma es menor que 100. Si, en cualquiera de los tubos, la altura de la espuma medida permanece, después de 10 minutos, igual o superior a 1 cm, la dilución del material vegetal en ese tubo (A) es el índice observado. Calcular el índice de espuma según la expresión:

$$IE = \frac{1000}{A}$$

en que

IE = índice de espuma;

A = volumen (mL) del decocto utilizado para preparación de la dilución en el tubo el cual a espuma fue observada.

El IE para el decocto debe ser por lo menos de 100.

## DETERMINACIÓN

### Flavonoides totales

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible (5.2.14)*. Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución stock*: pesar, exactamente, cerca de 0,4 g de la droga pulverizada (250 µm) y transferir para Erlenmeyer de 200 mL y añadir 40 mL de etanol a 60% (v/v). Colocar en baño maría a la 60 °C por 10 minutos con agitación frecuente. Enfriar y filtrar en algodón para balón volumétrico de 100 mL. Retornar el residuo insoluble y o algodón para el mismo Erlenmeyer, añadir 40 mL de etanol a 60% (v/v) y llevar, nuevamente al baño maría por 10 minutos con agitación frecuente. Filtrar la solución en algodón para el balón volumétrico como previamente descrito. Completar el volumen con etanol a 60% (v/v).



*Solución muestra:* transferir volumétricamente 5 mL de la *Solución stock* para balón de fondo redondo de 100 mL y evaporar hasta sequedad en evaporador rotatorio. Solubilizar el residuo en 8 mL de mezcla de solución metanol con ácido acético glacial (10:100) y transferir para balón volumétrico de 25 mL. Lavar el balón de fondo redondo con 3 mL de la mezcla de solución metanol con ácido acético glacial (10:100) y transferir para el balón volumétrico como previamente descrito. Añadir 10 mL de la *Solución reactivo*. Llevar al baño de hielo para enfriar, por 10 minutos. No permitir o congelamiento. Completar el volumen con ácido acético anhidro. Colocar inmediatamente en baño de hielo. Retirar 10 minutos antes de la lectura en espectrofotómetro.

*Solución blanco:* transferir volumétricamente 5 mL de la *Solución stock* para balón de fondo redondo de 100 mL y evaporar hasta sequedad en evaporador rotatorio. Solubilizar el residuo en 8 mL de la mezcla de solución metanol con ácido acético glacial (10:100) y transferir para balón volumétrico de 25 mL. Lavar el balón de fondo redondo con 3 mL de la mezcla de solución metanol con ácido acético glacial (10:100) y transferir para el balón volumétrico como previamente descrito. Añadir 10 mL de ácido fórmico anhidro. Llevar al baño de hielo para enfriar por 10 minutos. No permitir o congelamiento. Completar el volumen con ácido acético anhidro. Colocar inmediatamente

en baño de hielo. Retirar 10 minutos antes de la lectura en espectrofotómetro.

*Solución reactivo:* ácido bórico a 2,5% (p/v) y ácido oxálico a 2% (p/v) en ácido fórmico anhidro. Solubilizar con calefacción, en campana de extracción.

Medir la absorbancia de la *Solución muestra* después 30 minutos, en el largo de onda de 410 nm. Calcular el porcentaje del tenor de flavonoides totales expresados en hiperósido. Considerar, la absortividad específica del hiperósido igual a 405. Calcular el porcentaje del tenor de flavonoides totales según la expresión:

$$H = \frac{\text{Abs} \times 1,235}{m}$$

en que

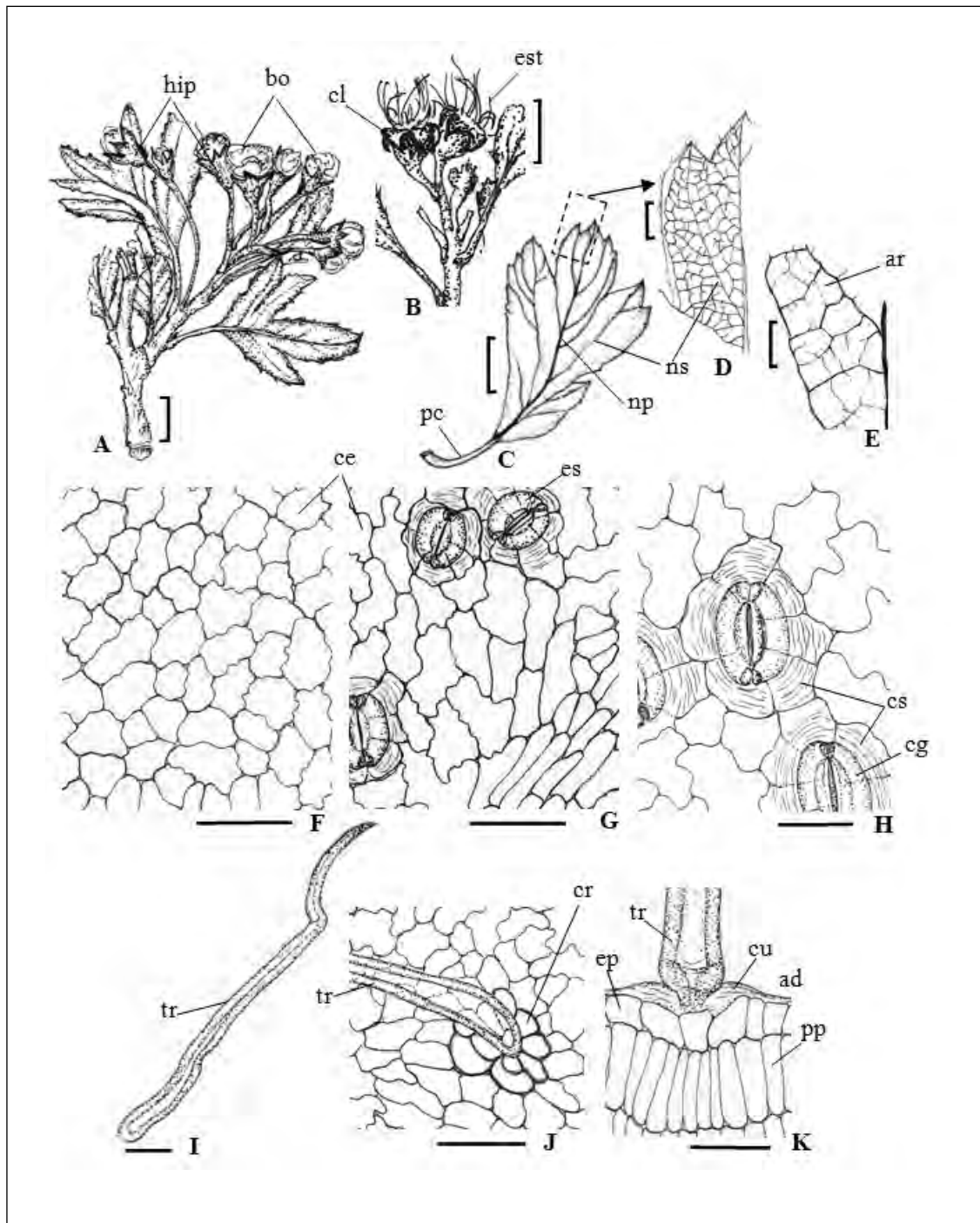
H = teor de flavonoides totales expresados en hiperosídeos;

Abs = absorbancia de la *Solución muestra*;

m = masa de la droga (g) considerando la determinación de agua.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

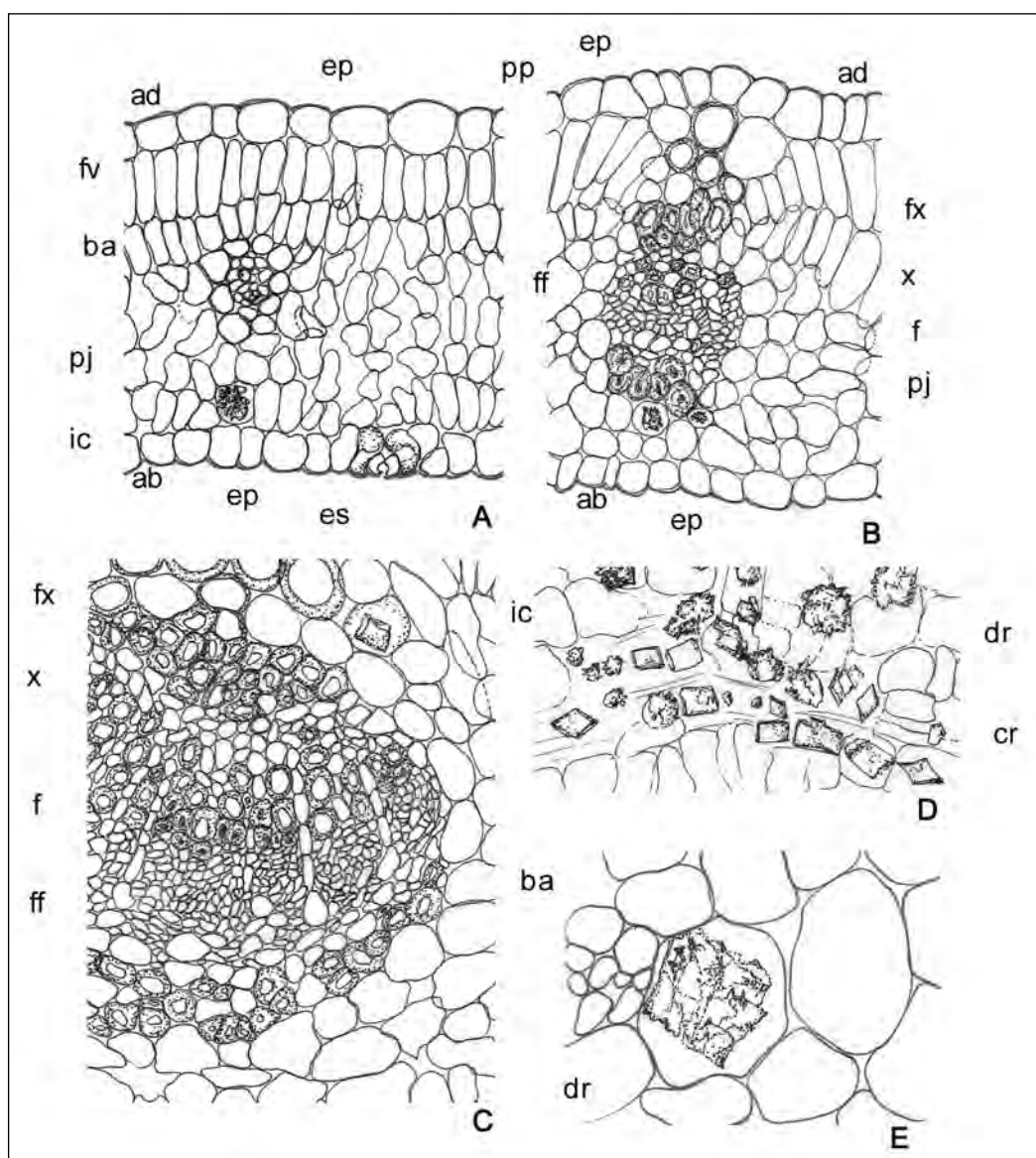
En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y del calor.



**Figura 1 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Crataegus* spp.**

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A, B, C** a 0,5 cm; en **D** a 1 mm; en **E** a 0,5 mm; en **F, G, I y J** a 50  $\mu$ m; en **H y K** a 25  $\mu$ m.

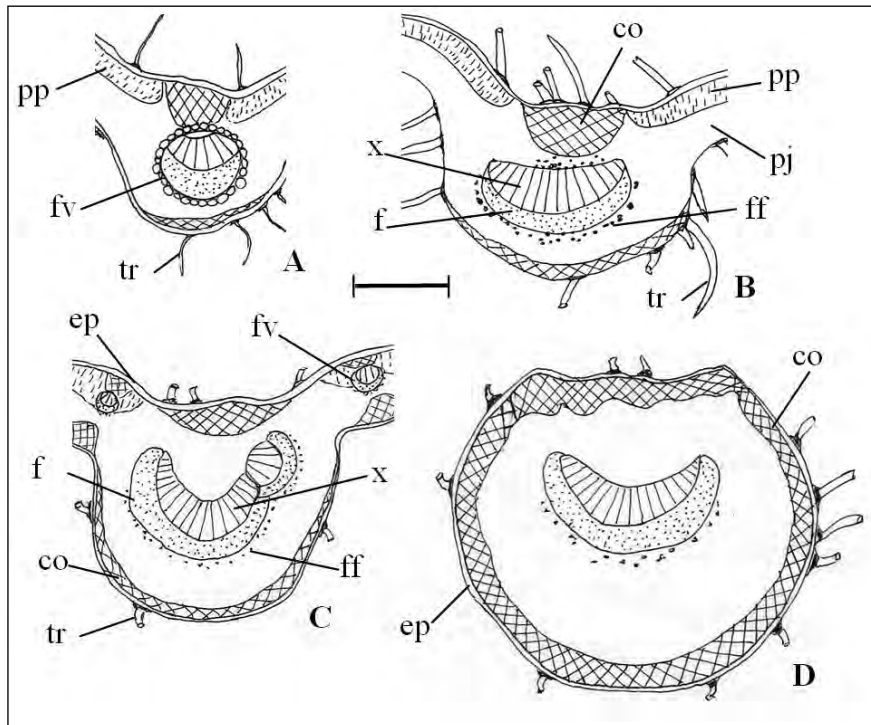
**A** – aspecto general de un ramo en la fase antes de la apertura de la flor: hipanto (hip); botón floral (bo). **B** – detalle parcial de un ramo después de la caída de las corolas: cáliz (cl); estambres (est). **C** – aspecto general de una hoja: peciolo (pc); nervadura principal (np); nervadura secundaria (ns). **D** – detalle parcial de la nerviación foliar en destaque en **C**: nervadura secundaria (ns). **E** – detalle parcial de las aréolas y terminaciones vasculares: aréola (aire). **F** y **G** – vista frontal de las partes adaxial y abaxial foliar, respectivamente: célula epidérmica común (ce); estoma (es). **H** – detalle de los estomas: célula de guarda (cg); célula subsidiaria (cs). **I** – tricoma tector foliar: tricoma (tr). **J** y **K** – detalles de la inserción del tricoma en vista frontal y transversal, respectivamente: tricoma (tr); células en roseta (cr); epidermis (ep); cutícula (cu); parte adaxial (ad); parénquima en empalizada (pp).



**Figura 2** – Seções transversais de la lámina foliar en *Crataegus* spp.

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **A, B, C y D** a 50  $\mu\text{m}$ ; en **E** a 25  $\mu\text{m}$ .

**A** – detalle del mesófilo medio con un haz vascular terciario: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); haz vascular (fv); borde del haz vascular (ba); parénquima esponjoso (pj); idioblasto cristalífero (ic); epidermis (ep); parénquima en empalizada (pp); estoma (es). **B** – detalle de un haz vascular secundario en las proximidades del borde foliar: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); epidermis (ep); parénquima en empalizada (pp); fibras del floema (ff); fibra del xilema (fx); xilema (x); floema (f); parénquima esponjoso (pj); epidermis (ep). **C** – detalle parcial del haz vascular de la nervadura principal: fibra del xilema (fx); xilema (x); floema (f); fibras del floema (ff); idioblasto cristalífero (ic); borde del haz vascular (ba). **D** – fragmento del polvo mostrando cristales próximos a los haces vasculares: idioblasto cristalífero (ic); drusa (dr); cristal prismático (cr). **E** – detalle de una drusa en un fragmento del polvo: drusa (dr).

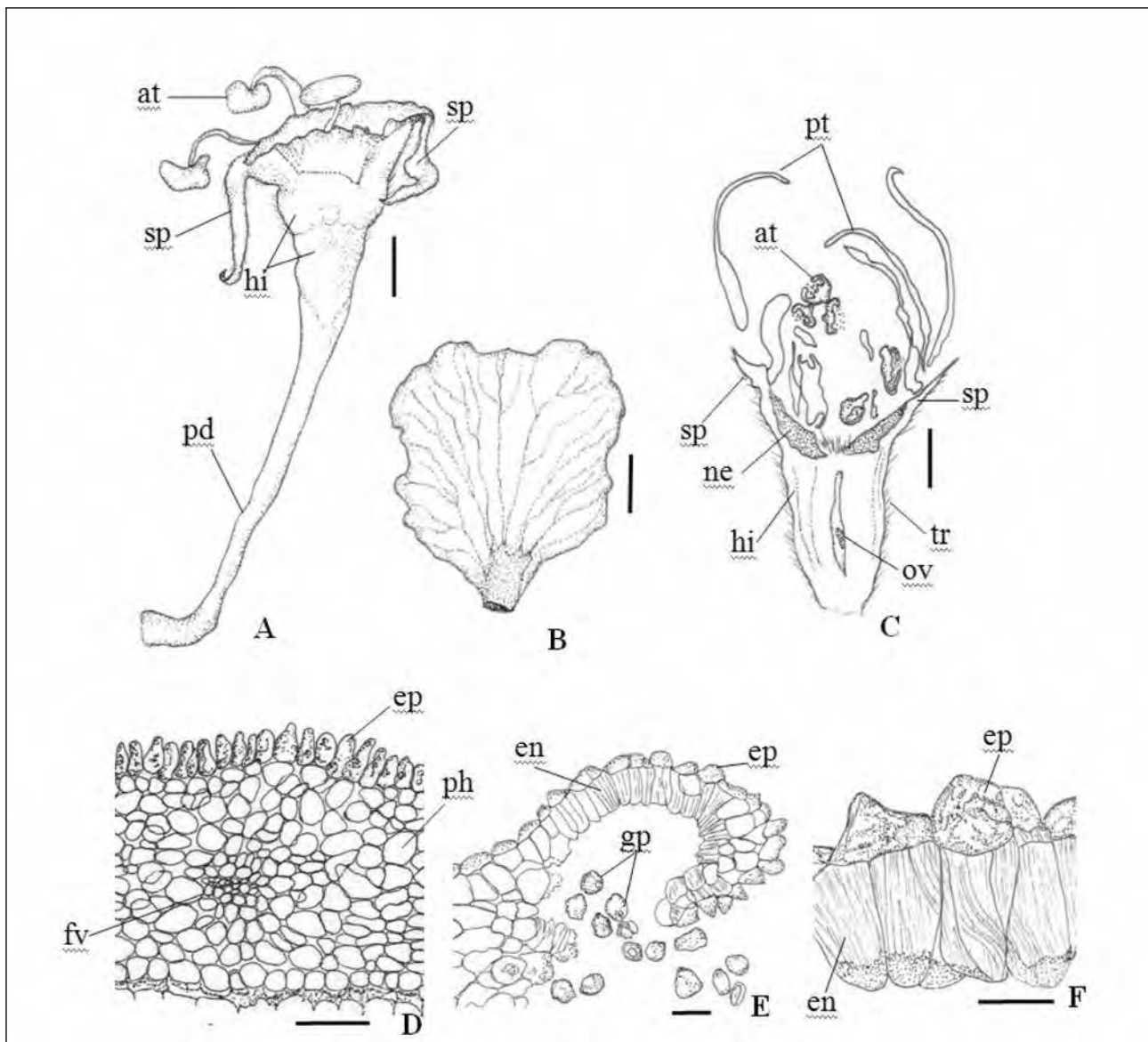


**Figura 3** – Diagramas de la distribución de los tejidos en la hoja y en el peciolo, en secciones transversales, en *Crataegus* spp.

Complemento de la explicación de la **Figura 3**. Las escalas corresponden en **A, B, C y D** a .250  $\mu\text{m}$ .

**A** – región apical de la nervadura principal: parénquima en empalizada (pp); haz vascular (fv); tricoma (tr). **B** – región mediana de la nervadura principal: xilema (x); floema (f); colénquima (co); parénquima en empalizada (pp); parénquima esponjoso (pj); fibras del floema (ff); tricoma (tr). **C** – región basal de la nervadura principal: epidermis (ep); haz vascular (fv); xilema (x); floema (f); colénquima (co); fibras del floema (ff); tricoma (tr). **D** – región mediana del peciolo: colénquima (co); epidermis (ep).





**Figura 4 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Crataegus* spp.**

Complemento de la explicación de la **Figura 4**. Las escalas corresponden en **A, B y C** a 1 mm; en **D y E** a 50  $\mu$ m; en **F** a 25  $\mu$ m.

**A** – aspecto general del hipanto, pedúnculo floral, algunos sépalos y anteras: antera (at); sépalo (sp); hipanto (hi); pedúnculo floral (pd). **B** – aspecto general de un pétalo. **C** – aspecto general de una flor en sección longitudinal mediana: antera (at); pétalo (pt); sépalo (sp); nectario (ne); hipanto (hi); óvulo (ov); tricoma (tr). **D** – detalle parcial de la base del pétalo en sección transversal: epidermis (ep); parénquima homogéneo (ph); haz vascular (fv). **E** y **F** – detalles parciales de la antera y pared de la teca, respectivamente, en secciones transversales: endotecio (en); epidermis (ep); grano de polen (gp).

## CURCUMA

### Curcumae longae rhizoma

*Curcuma longa* L. – ZINGIBERACEAE

La droga vegetal es constituida por los rizomas secos. Contiene, por lo menos, 2,5% de aceite volátil y, por lo menos, 2,5% de derivados del dicinamoilmetano expresados en curcumina (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>, 368,4).

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Curcuma domestica* Valetton

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga tiene olor suavemente aromático, lembrando o del gengibre; sabor picante y levemente amargo.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Rizomas principales ovalados, oblongos o redondeados, midiendo hasta 12 cm de largo y hasta 5 cm de diámetro; rizomas laterales cilíndricos y alargados, redondeados en las extremidades, midiendo de 6 cm a 15 cm de largo y de 1 cm a 4 cm de diámetro, generalmente portando pequeñas ramificaciones. Los rizomas poseen coloración amarillo-parda a amarillo acastañada, superficie lisa, con cicatrice-sanulares provenientes de las bases de los bordes foliares, cicatrices irregulares provenientes de las ramificaciones laterales y pequeñas cicatrices redondeadas, de raíces. Raíces laterales amarronadas, paleáceas, estriadas, parten de los rizomas. Pelos largos son visibles con auxilio de lente. Bordes fibrosos pueden acompañar el rizoma principal. La fractura es lisa, nítida y gelatinosa, amarillo-anaranjada a anaranjada, con puntos más claros dispersos, correspondientes a los haces vasculares. En sección transversal son claras de los zonas: el córtex y el cilindro central, separados por la endodermis. La región cortical es estrecha y más clara y la medula bien desarrollada y anaranjada.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

En vista frontal, la epidermis presenta células de variadas formas y de paredes rectilíneas y espesas, con algunas gotas lipídicas. Los estomas son anomocíticos. Los pelos son simples, uní a tricelulares, largos, de paredes espesas, muchas veces caducos y de base nítida, redondeada y espesa. El súber, visualizado por transparencia, presenta células cuadrangulares a rectangulares, de paredes espesas, con gotas lipídicas. En sección transversal, la cutícula es delgada y lisa. La epidermis está formada por células achatadas tangencialmente, la mayoría tabular, de paredes finas y los estomas localizan un poco arriba de las demás células epidérmicas. El súber está constituido por pocas capas de células rectangulares, mucho mayores que las de la epidermis, compactas, de paredes suberizadas, enhileradas radialmente y con gotas lipídicas. Las últimas capas del súber pueden presentarse colapsadas. El parénquima cortical está constituido por células de varias formas y tamaños, generalmente poligonales, voluminosas, con espacios inter-

celulares evidentes. Granos de almidón grandes, de variadas formas, con lamelación bien definida e hilo excéntrico están en el parénquima cortical en gran cantidad. Dispersos en el córtex hay idioblastos secretores de aceite, cada uno de ellos comúnmente constituido por una célula secretora generalmente circular, con una gran gota amarilla, y con células parenquimáticas dispuestas radialmente en torno de esta célula. Pequeños haces vasculares colaterales, células conteniendo compuestos fenólicos y pequeñas gotas lipídicas también son comunes en esta región. La endodermis es prácticamente continua y está formada por células pequeñas y achatadas, de diferentes formas, con paredes delgadas. El cilindro central está bastante desarrollado, presentando células parenquimáticas y células conteniendo compuestos fenólicos y gotas lipídicas. En las células del cilindro central hay menor cantidad de granos de almidón y mayor cantidad de idioblastos secretores. Pequeños haces vasculares de distribución anularse encuentran junto a la endodermis y haces de mayor desarrollo, de distribución aleatoria y en gran número, están más internamente.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. La observación microscópica del polvo se torna más clara, cuando utilizado hidrato de cloral. Son características: coloración amarilla oscura; fragmentos de la epidermis con pelos, en vista frontal; pelos aislados o parte de estos; fragmentos de la epidermis con estomas, en vista frontal; fragmentos de la epidermis con células mostrando gotas lipídicas; fragmentos de la epidermis mostrando la cicatriz de pelos, en vista frontal; fragmentos de la epidermis y del córtex, visualizado por transparencia, en vista frontal; fragmentos de epidermis y de súber, en sección transversal; fragmentos de súber, en vista oblicua; fragmentos de súber, en sección transversal; fragmentos de súber y de parénquima cortical, en sección transversal; células parenquimáticas aisladas o agrupadas; fragmentos de parénquima, en sección transversal; fragmentos de parénquima de reserva con células repletas de granos de almidón, en sección transversal; células parenquimáticas aisladas, repletas de granos de almidón, en sección transversal; masas de granos de almidón; granos de almidón aislados y/o agrupados; porciones de elementos de vaso agrupados, con espesamiento escalariiforme, en sección longitudinal; porciones de elementos de vaso aislados, con espesamiento reticulado, en sección longitudinal; porciones de elementos de vaso con espesamiento reticulado, en sección longitudinal, asociado a células parenquimáticas, en sección transversal; porciones de elementos de vaso con espesamiento reticulado y con espesamiento helicoidal, en sección longitudinal; porciones de elementos de vaso aislados, con espesamiento helicoidal, en sección longitudinal; gotas lipídicas aisladas.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Agitar 0,5 g de la muestra recientemente pulverizada con 5 mL de etanol durante 5 minutos y filtrar. Colocar gotas del filtrado sobre papel de filtro, que debe corar-se de amarillo. En seguida, umedecer el papel con gotas de solución saturada de ácido bórico. El color pasa a rojo ana-

ranjada. La adición posterior de hidróxido de amonio leva al desarrollo de coloración azul-oscura.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de cloroformo, etanol y ácido acético glacial (95:5:0,5) como fase móvil. Aplicar a la placa, en forma de banda, 10 µL de cada una de las soluciones descritas a continuación, recientemente preparadas.

*Solución (1)*: agitar 0,5 g de la muestra recientemente pulverizada con 5 mL de metanol, por 30 minutos, centrifugar durante 10 minutos a 2500 rpm. Filtrar.

*Solución (2)*: disolver 5 mg de curcumina SQR, demetoxicurcumina SQR y bisdemetoxicurcumina SQR en 5 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). La región del cromatograma obtenido con la *Solución (2)*, cuando examinado bajo luz ultravioleta (365 nm), presenta en la parte mediana, una mancha verde fluorescente, correspondiente a la demetoxicurcumina (Rf de aproximadamente 0,6); en el tercio superior se observa una mancha referente a la curcumina, también de coloración verde fluorescente (Rf de aproximadamente 0,7); y, en el tercio inferior, se observa mancha con la misma coloración de aquellas verificadas en Rf 0,7 y 0,6, referente a la bisdemetoxicurcumina (Rf de aproximadamente 0,4). Las mismas manchas deben ser visualizadas en la región del cromatograma obtenida con la *Solución (1)*, debiendo corresponder en posición a aquellas obtenidas con la *Solución (2)*.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF254, con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de tolueno y acetato de etilo (97:3) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 10 mL de la *Solución (1)* descrita en la prueba B. de *Identificación* y 10 µL de la *Solución (3)*, recientemente preparada, descrita a continuación.

*Solución (3)*: disolver 10 mg de timol en 10 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar la placa con vanilina sulfúrica SR. La región del cromatograma obtenido con la *Solución (3)*, después revelación con vanilina sulfúrica SR, presenta en la parte mediana de la placa, una mancha de coloración rojiza, correspondiente al timol (Rf de aproximadamente 0,6). En la *Solución (1)* no se observa mancha con Rf co-

rrespondiente al verificado para la *Solución (3)*. En el cromatograma obtenido para la *Solución (1)* también es posible verificar mancha de coloración rojiza, correspondiente al zingibereno (Rf de aproximadamente 0,8). En la parte inferior del cromatograma, pueden ser visualizadas otras manchas de coloración rojiza (superior) y roja (inferior), próximo al punto de aplicación.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 12,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 8,0%.

## DETERMINACIÓN

### Aceites volátiles

Proceder conforme descrito en *Determinación de aceites volátiles en drogas vegetales (5.4.2.7)*. Utilizar balón de fondo redondo de 500 mL conteniendo 200 mL de agua como líquido de destilación y 0,5 mL de xileno (que deben ser insertados en el tubo graduado). Reducir la muestra a polvo (500 µm) y proceder inmediatamente a la determinación en 5 g de la droga en polvo. Destilar por 4 horas.

### Derivados del dicinamoilmetano

Introducir 10 mg de la muestra en matraz de 50 mL, añadir 6 mL de ácido acético glacial y calentar en baño maría a 90 °C por 60 minutos. Añadir 0,2 g de ácido bórico y 0,2 g de ácido oxálico, calentar en baño maría (90 °C) durante 10 minutos. Enfriar y diluir con ácido acético glacial en balón volumétrico de 10 mL. Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con ácido acético glacial. Medir la absorbancia en 530 nm, luego después de su preparo utilizando ácido acético glacial para ajuste del cero. Utilizar como valor de absorbancia específica de la curcumina 2350. Calcular el tenor de derivados de dicinamoilmetano, expresado como curcumina, según la expresión:

$$DC\% = \frac{0,0426 \times A}{m}$$

en que

*DC %* = teor de derivados de dicinamoilmetano (% p/p);

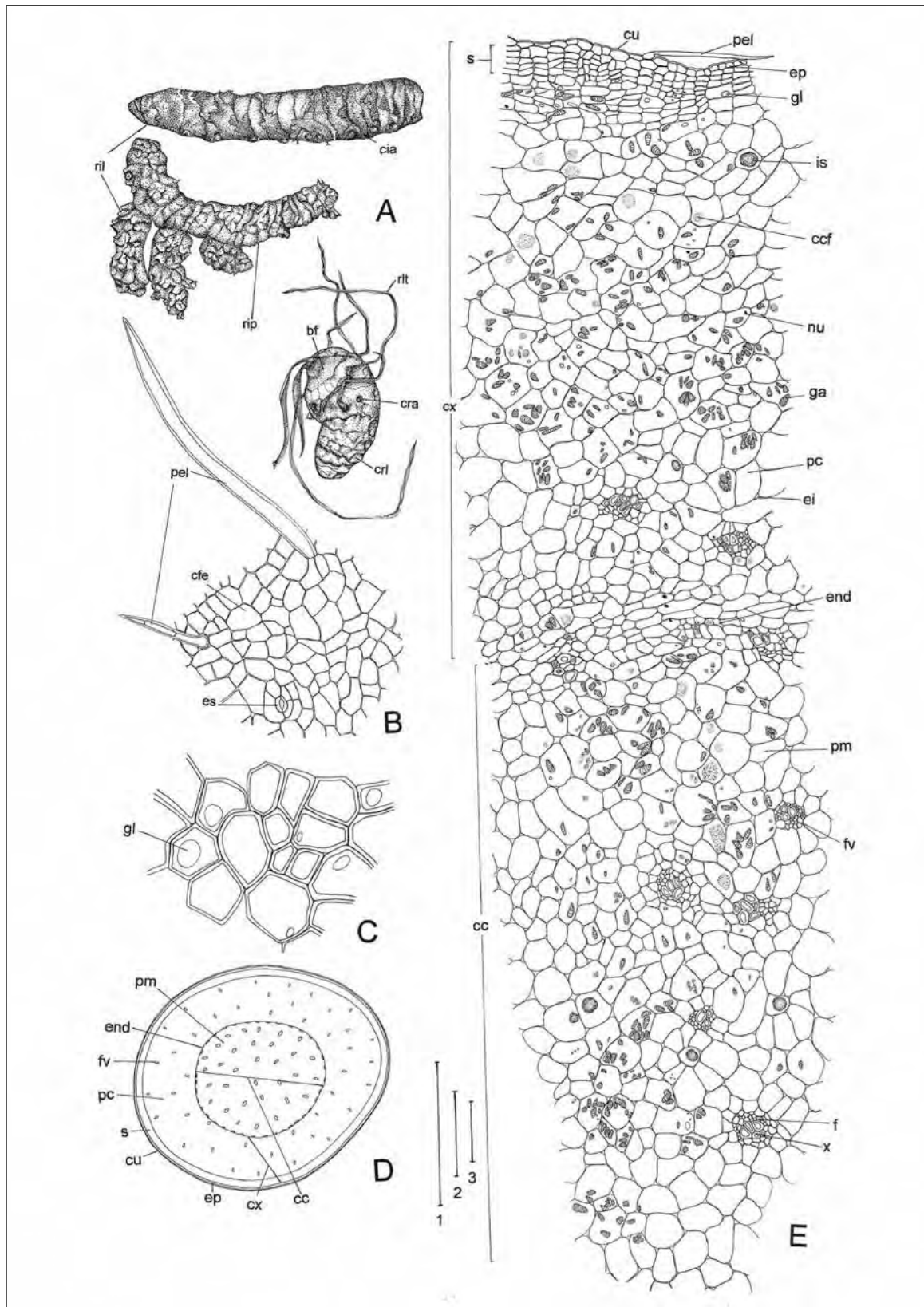
*A* = absorbancia medida;

*m* = masa de la muestra (g), considerando el tenor de agua.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente bien cerrado, al abrigo de la luz y calor.



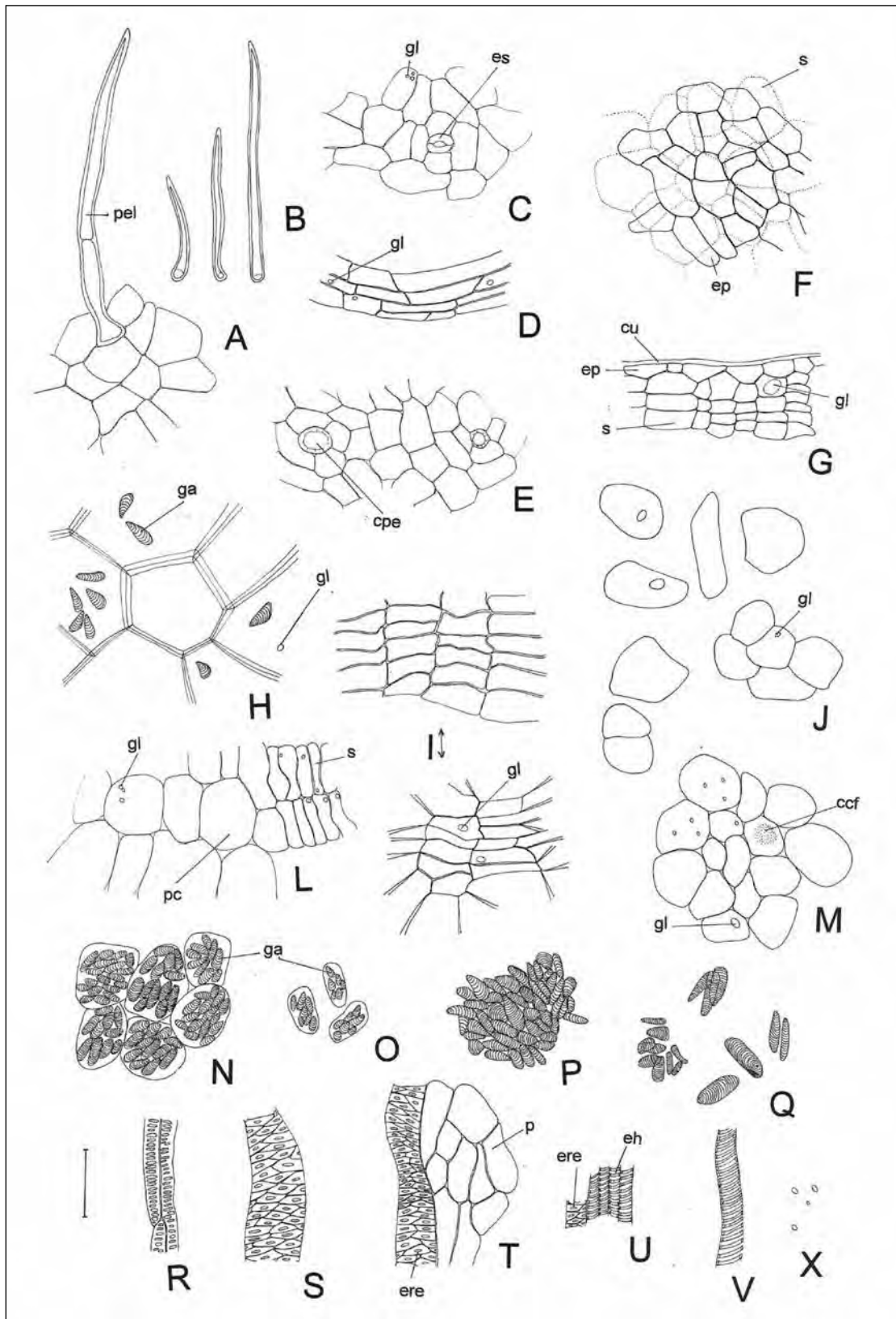


**Figura 1 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Curcuma longa* L.**

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** a 5 cm (regla 1); en **B**, **C** y **E** a 100 µm (regla 2); en **D** a 1,0 mm (regla 3).

**A** – aspectos generales de rizomas: borde foliar (bf); cicatriz anular proveniente de la base de la borde foliar (cia); cicatriz de ramificación lateral (crl); cicatriz de raíz (cra); rizoma lateral (ril); rizoma principal (rip); raíz lateral (rlt). **B** – detalle de porción de la epidermis, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); pelo (pel). **C** – detalle de porción del súber, en vista frontal: gota lipídica (gl). **D** – esquema del rizoma en sección transversal: cilindro central (cc); cutícula (cu); córtex (cx); endodermis (end); epidermis (ep); haz vascular (fv); parénquima cortical (pc); parénquima medular (pm); súber (s). **E** – detalle de porción del rizoma en sección transversal: cilindro central (cc); célula conteniendo compuesto fenólico (ccf); cutícula (cu); córtex (cx); espacio intercelular (ei); endodermis (end); epidermis (ep); floema (f); haz vascular (fv); grano de almidón (ga); gota lipídica (gl); idioblasto secretor (is); núcleo (nu); pelo (pel); parénquima cortical (pc); parénquima medular (pm); súber (s); xilema (x).





**Figura 2 – Aspectos microscópicos del polvo en *Curcuma longa* L.**

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. A escala corresponde a 100  $\mu$ m.

A – fragmento de epidermis, con pelo, en vista frontal: pelo (pel). B – pelos aislados. C – fragmento de epidermis con estoma, en vista frontal: estoma (es); gota lipídica (gl). D – fragmento de epidermis, en vista frontal: gota lipídica (gl). E – fragmento de epidermis con cicatrices de pelos, en vista frontal: cicatriz de pelo (cpe); gota lipídica (gl). F – fragmento de epidermis y del córtex, visto por transparencia, en vista frontal: epidermis (ep); súber (s). G – fragmento de epidermis y de súber, en sección transversal: cutícula (cu); epidermis (ep); gota lipídica (gl); súber (s). H – fragmento de súber, en vista oblicua: grano de almidón (ga); gota lipídica (gl). I – fragmentos de súber, en sección transversal: gota lipídica (gl). J – células parenquimáticas aisladas o agrupadas: gota lipídica (gl). L – fragmento de súber y de parénquima cortical, en sección transversal: gota lipídica (gl); parénquima cortical (pc); súber (s). M – fragmento de parénquima, en sección transversal: célula conteniendo compuesto fenólico (ccf); gota lipídica (gl). N – fragmento de parénquima

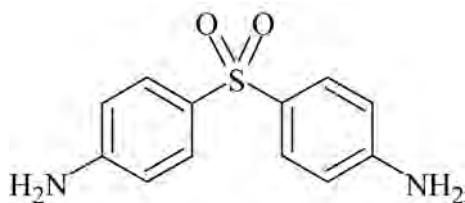
de reserva con células repletas de granos de almidón, en sección transversal: grano de almidón (ga). O – células parenquimáticas aisladas, repletas de granos de almidón, en sección transversal: grano de almidón (ga). P – masa de granos de almidón. Q – granos de almidón aislados y/o agrupados. R – porciones de elementos de vaso agrupados, con espesamiento escalariforme, en sección longitudinal. S – porción de elemento de vaso aislado, con espesamiento reticulado, en sección longitudinal. T – porción de elemento de vaso con espesamiento reticulado en sección longitudinal, asociado a células parenquimáticas, en sección transversal: elemento de vaso con espesamiento reticulado (ere); parénquima (p). U – porciones de elementos de vaso con espesamiento reticulado y con espesamiento helicoidal, en sección longitudinal: elemento de vaso con espesamiento helicoidal (eh); elemento de vaso con espesamiento reticulado (ere). V – porción de elemento de vaso aislado, con espesamiento helicoidal, en sección longitudinal. X – gotas lipídicas aisladas.

C



## DAPSONA

### Dapsonum



$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ ; 248,30

dapsona; 02686

4,4'-Sulfonilbisbenzenamina

[80-08-0]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ , con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o levemente amarillento, inodoro y con leve sabor amargo.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona y ligeramente soluble en etanol. Fácilmente soluble en ácidos minerales diluidos.

### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 175 °C a 181 °C.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra previamente desecada y dispersa en bromuro de potasio presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de dapsona SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de una solución a 0,0005% (p/v), en metanol, exhibe máximos en 260 nm y 295 nm y mínimos en 232 nm y 268 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de dapsona SQR.

**C.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas*. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la *Solución (4)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (5)*.

**D.** Responde a las reacciones de aminas aromáticas primarias (5.3.1.1).

### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de cloroformo-acetona (1:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa 10 µL de cada una de las siguientes soluciones, preparadas en metanol.

*Solución (1):* solución a 1% (p/v) de la muestra.

*Solución (2):* solución a 0,01% (p/v) de la muestra.

*Solución (3):* solución a 0,002% (p/v) de la muestra.

*Solución (4):* solución a 0,1% (p/v) de la muestra.

*Solución (5):* solución a 0,1% (p/v) de dapsona SQR.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar a la temperatura ambiente y nebulizar primeramente con solución de nitrito de sodio a 0,5% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M. Aguardar por 5 minutos y nebulizar con diclorhidrato de N-(1-naftil)etilenodiamina SR. Cualquier mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso del que la mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (2)* (1,0%) y no más que de los cualquier de esas manchas son más intensas del que la mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (3)* (0,2%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa en temperatura entre 100 °C y 105 °C, por 3 horas. Como máximo 1,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones por diazotación (5.3.3.1)*, utilizar el *Método 1* o el *Método 2*. Utilizar 0,25 g de la muestra. Cada mL de nitrito de sodio 0,1 M SV equivale a 12,415 mg de  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 50 mg de la muestra, añadir 40 mL de etanol y someter al ultrasonido por 10 minutos. Agitar durante 30 minutos y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. Filtrar en papel de filtro adecuado. Diluir, sucesivamente, en etanol, hasta concentración de 0,0005% (p/v). Preparar solución estándar de dapsona SQR en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 295 nm utilizando etanol para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados y opacos.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

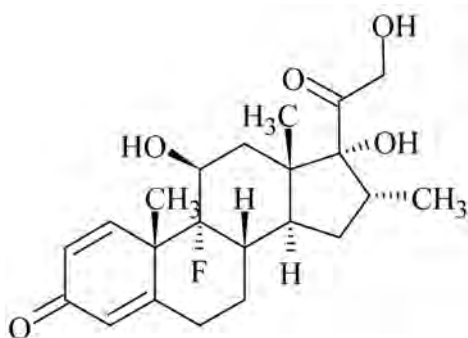
### CLASE TERAPÉUTICA

Quimioterápico.



## DEXAMETASONA

### Dexamethasolum



$C_{22}H_{29}FO_5$ ; 392,46  
dexametasona; 02817

(11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-Fluor-11,17,21-triidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona  
[50-02-2]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{22}H_{29}FO_5$ , calculado con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol y poco soluble en cloruro de metileno.

#### Constantes físico químicas.

**Temperatura de fusión (5.2.2):** 255 °C, con descomposición.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +72° a 80°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 1% (p/v) en dioxano.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de dexametasona SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice conteniendo un indicador de fluorescencia de intensidad máxima en 254 nm, como soporte, y mezcla de butanol saturado con agua, tolueno y éter etílico (5:10:85), como fase móvil. Aplicar separadamente, a la placa, 5  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** disolver 10 mg de la muestra en una mezcla de metanol y cloruro de metileno (1:9), en un balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con el mismo solvente.

**Solución (2):** disolver 25 mg de dexametasona SQR en una mezcla de metanol y cloruro de metileno (1:9), en un balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con el mismo solvente.

**Solución (3):** disolver 10 mg de betametasona SQR en *Solución (2)* y completar 10 mL con la misma solución.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examine la luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida *Solución (2)*. Nebulizar con solución etanólica de ácido sulfúrico. Calentar a 120 °C durante 10 minutos o hasta apareamiento de manchas y dejar enfriar. Examinar a la luz del día y la luz ultravioleta de 365 nm. La mancha principal, obtenida con la *Solución (1)*, corresponde en posición, color a la luz del día, fluorescencia a la luz ultravioleta de 365 nm y dimensiones, a la mancha principal obtenido con la *Solución (2)*. El ensayo só es válida si la *Solución (3)*, presentar de los manchas que pueden no estar totalmente separadas.

**C.** Solubilizar 2 mg de la muestra en 2 mL de ácido sulfúrico. Dentro de 5 minutos se desarrolla coloración roja acastañada fraca. Añadir la solución a 10 mL de agua y mezclen. La coloración desaparece.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a liquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con grupo fenilo químicamente ligada a partícula de sílice porosa (5 a 10  $\mu$ m), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

**Tampón formato pH 3,6:** transferir 1,32 g de formato de amonio para un balón volumétrico de 1000 mL, añadir agua y agitar hasta disolución. Ajustar con ácido fórmico para el pH de 3,6.

**Fase móvil:** mezcla de *Tampón formato pH 3,6* y acetonitrilo (67:33). Hacer los ajustes si necesarios.

**Solución (1):** disolver 180 mg de muestra, y diluir con acetonitrilo para 100 mL. Transferir 33 mL de la solución para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Tampón formato pH 3,6* y mezclen.

**Procedimiento:** inyectar 10  $\mu$ L de la *Solución (1)*. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de la dexametasona por la fórmula:

$$100(ri/rs)$$

*ri* es la respuesta del pico para cada impureza, y *rs* es la suma de la respuesta de todos los picos: no más del que 1,0% de alguna impureza individual es encontrada, y no más del que 2% de impurezas totales son encontradas. La eficiencia de la columna no es menor del que 5000 platos teóricos.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Desecar en estufa, a 105 °C por 3 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 0,25 g de la muestra. Como máximo 0,2%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Por *Espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra y disolver en etanol. Completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. Transferir 2,0 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con etanol. Preparar solución estándar de dexametasona en etanol, en la misma concentración final. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 238,5 nm, utilizando etanol para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{22}H_{29}FO_5$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 394$ , en 238,5 nm, en etanol.

**B.** Por *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* preparar adecuadamente solución metanol y agua (75:25).

*Solución muestra:* transferir 30 mg de la muestra, exactamente pesada, para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y mezclen.

*Solución estándar:* disolver una cantidad exactamente pesada de dexametasona SQR en metanol para obtener solución a 1 mg/mL. Transferir 3 mL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, obteniendo solución a 0,3 mg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, entre 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{22}H_{29}FO_5$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio

## DEXAMETASONA ELIXIR

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{22}H_{29}FO_5$ .

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice, como soporte, y mezcla de cloroformo, acetona y ácido acético glacial (80:40:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, la placa, 5  $\mu\text{L}$  de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 0,1 mg/mL de dexametasona en la muestra.

*Solución (2):* solución a 0,1 mg/mL de dexametasona SQR en mezcla de cloruro de metileno y metanol (1:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa. Evaporar el solvente. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 2,7 a 4,0.

**Determinación del alcohol (5.3.3.8).** Entre 3,8% y 5,7%. Alcool *n*-propílico como estándar interno.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo de microorganismos viables totales (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

Investigación y *Identificación* de patógenos (5.5.3.1.3). Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* preparar adecuadamente solución de metanol y agua (75:25).

*Solución muestra:* solución equivalente a 0,1 mg/mL de dexametasona, caso necesario diluir con la *Fase móvil*.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de dexametasona SQR en la *Fase móvil*, para obtener una concentración 0,1 mg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{22}H_{29}FO_5$  en la muestra, a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente

## DIAZEPAM COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 92,5% y, como máximo, 107,5% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 230 nm a 350 nm, de la solución muestra obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximos de absorción en 242 y 284 nm, idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (**5.2.17.1**), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de acetato de etilo y hexano (50:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2 µL de las soluciones descritas a continuación.

*Solución (1):* agitar con etanol, cantidad del polvo de comprimidos suficiente para preparar solución conteniendo 0,02% (p/v) de diazepam y filtrar.

*Solución (2):* preparar solución de diazepam SQR a 0,02% (p/v) en etanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar a la temperatura ambiente y examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 100 mL, añadir 5 mL de agua, agitar y Aguardar 15 minutos hasta su desintegración. Proseguir conforme descrito en el método **A.** de *Determinación*, a partir de “Añadir 70 mL de ácido clorhídrico 0,1 M...”.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con ácido clorhídrico 0,1 M, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 284 nm (**5.2.14**), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de diazepam SQR en la concentración de 0,002% (p/v), preparada en ácido clorhídrico 0,1 M.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (**5.2.17.1**), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de acetato de etilo y hexano (50:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de la *Solución (1)* y 5 µL de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* agitar cantidad del polvo de comprimidos correspondiente a 50 mg de diazepam con 5 mL de etanol y filtrar.

*Solución (2):* diluir un volumen de la *Solución (1)* para 50 volúmenes con etanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar a la temperatura ambiente y examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Ninguna mancha secundaria obtenida con la *Solución (1)* es más intenso que la mancha principal obtenida con la *Solución (2)* (2%).

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (**5.2.14**). Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 10 mg de diazepam para balón volumétrico de 100 mL y añadir 5 mL de agua, mezclen y dejar en reposo por 15 minutos. Añadir 70 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, agitar, mecánicamente, por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Realizar diluciones sucesivas hasta concentración de 0,002% (p/v), utilizando ácido

clorhídrico 0,1 M como solvente. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 284 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Realizar la lectura de las soluciones en como máximo 30 minutos. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a la temperatura de 30°C; flujo de la *Fase móvil* de 0,8 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de agua, acetonitrilo y metanol (4:4:2).

*Solución muestra*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 10 mg de diazepam para balón volumétrico de 50 mL, añadir 40 mL de *Fase móvil* y dejar en ultrasonido por 5 minutos. Agitar, mecánicamente, por 5 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con la *Fase móvil*, obteniendo solución a 20  $\mu$ g/mL.

*Solución estándar*: disolver cantidad exactamente pesada de diazepam SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con la *Fase móvil*, obteniendo solución a 20  $\mu$ g/mL.

Inyectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no es menor que 5000 platos teóricos. El factor de cola no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## DIAZEPAM SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$ .

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación C*. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas A. y B. La prueba de *Identificación A*. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B. y C.

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método **A.** de *Determinación*, presenta máximo de absorción en 368 nm y con la misma intensidad relativa de aquellos observados en el espectro de la solución estándar.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de cloroformo y metanol (10:1), como fase móvil. Aplicar separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: diluir la solución inyectable en metanol para obtener solución a 1 mg/mL.

*Solución (2)*: disolver cantidad, exactamente pesada, de diazepam SQR en metanol, para obtener solución de concentración 1 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). Nebulizar con ácido sulfúrico a 10% (p/v) en etanol absoluto, calentar la placa a 105 °C por 10 minutos. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenido en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen** (5.1.2). Cumplela prueba.

**pH** (5.2.19). 6,2 y 7,0.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad** (5.5.3.2.1). Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas** (5.5.2.2). Como máximo 11,6 UE/mg de diazepam.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (5.2.14). Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 10 mg de diazepam para embudo de separación y añadir 20 mL de tampón fosfato pH 7,0. Extraer con cuatro porciones de 20 mL de cloroformo, pasando los extractos en 5 g de sulfato de sodio anhidro. Reunir los extractos en balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con cloroformo. Homogeneizar. Evaporar alícuota de 10 mL, bajo corriente de nitrógeno, hasta sequedad. Disolver el residuo con 25 mL de ácido sulfúrico metanólico 0,05 M. Preparar solución estándar en las mismas condiciones de la solución muestra. Medir la



absorbancia de la solución muestra y solución estándar en 368 nm, utilizando ácido sulfúrico metanólico 0,05 M para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  en la solución inyectable a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\% \text{ 1 cm})=151$ , en 368 nm.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 300 mm de largo por 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ); flujo de la *Fase móvil* de 1,4 mL/minuto.

*Fase móvil:* preparar una solución filtrada y desgasificada de metanol y agua (65:35).

*Solución estándar interno:* preparar una solución de *p*-tolualdeído conteniendo cerca de 0,3  $\mu\text{L/mL}$  en metanol.

*Solución muestra:* transferir, exactamente, un volumen de la solución inyectable, equivalente a 10 mg de diazepam, para un balón volumétrico de 50 mL. Transferir 10 mL de la *Solución estándar interno* para la *Solución de la muestra* y diluir con metanol para el volumen final y homogeneizar.

*Solución estándar:* disolver una cantidad, exactamente pesada, de diazepam SQR en metanol y diluir con el mismo solvente para obtener una solución a 1 mg/mL. Transferir 5,0 mL de esa solución para un balón volumétrico de 25 mL, añadir 5 mL de la *Solución estándar interno*, diluir con metanol al volumen final y homogeneizar obteniendo una solución de diazepam SQR de concentración de 0,2 mg/mL.

Inyectar réplicas de 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución estándar*. El factor de cola para el pico del diazepam no es más que 2,5 y a resolución entre los picos de *p*-tolualdeído y diazepam no es menor que 3,5 y el desvío estándar para las réplicas de las inyecciones no es más que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu\text{L}$  de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos principales. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,5 para *p*-tolualdeído y 1,0 para o diazepam. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  en la solución inyectable a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar y la Solución muestra* a través de la fórmula:

$$50C/V(Ru/Rs)$$

en que C es la concentración en mg/mL de diazepam SQR en la *Solución estándar*; V es el volumen en mL de la solución inyectable tomada y Ru y Rs son las razones de las respuestas de los picos de diazepam para o *p*-tolualdeído obtenido de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente.

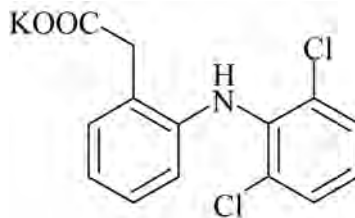
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio tipo I protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente

### DICLOFENACO POTÁSICO Diclofenacum kalicum



$C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ ; 334,24

diclofenaco potásico; 02929

Sal de potasio del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino] benzenoacético (1:1)

[15307-81-0]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o levemente amarillento, ligeramente higroscópico.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en agua, fácilmente soluble en metanol, soluble en etanol, muy poco soluble en acetona.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 295 °C a 300 °C, con descomposición.

## IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de *Identificación B., C. y D.* pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas A. y E. La prueba de *Identificación A.* puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B., C., D. y E.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14), de la muestra, desecada y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de diclofenaco potásico SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 350 nm, de solución a 0,001% (p/v) en hidróxido de potasio 0,1 M, exhibe máximos en 218 y 275 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de diclofenaco potásico SQR.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de hidróxido de amonio, metanol y acetato de etilo (10:10:80), como fase móvil. Aplicar, separada-

mente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: diluir 25 mg de muestra en metanol y completar el volumen para 5 mL con el mismo solvente.

*Solución (2)*: diluir 25 mg de diclofenaco potásico SQR en metanol y completar el volumen para 5 mL con el mismo solvente.

*Solución (3)*: diluir 10 mg de indometacina SQR con la *Solución (2)* y completar el volumen para 2 mL con metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. La prueba solamente será válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (3)* presentar de los manchas nítidamente separadas.

**D.** Disolver cerca de 10 mg de muestra en 10 mL de etanol. A 1 mL de esta solución añadir 0,2 mL de mezcla de ferricianuro de potasio 0,6% (p/v) y cloruro férrico a 0,9% (p/v) (1:1), recientemente preparada. Dejar en reposo, protegido de la luz, por 5 minutos. Añadir 3 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Dejar en reposo, protegido de la luz, por 15 minutos. Se desarrolla coloración azul y produce-si precipitado.

**E.** Disolver 0,5 g de la muestra en 10 mL de agua. Añadir 2 mL de ácido clorhídrico diluido, agitar por una hora y filtrar al vacío. Neutralizar con hidróxido de sodio 5 M. Responde la reacción 2 del ion potasio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 5% (p/v) en metanol es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12) y la absorbancia de la solución en ultravioleta, determinada en 440 nm, no es superior a 0,05.

**pH (5.2.19).** 7,0 a 8,5. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en el método B. de *Determinación*. Preparar las *Soluciones (1)* y *(2)* como descrito a continuación.

*Diluyente*: mezcla de agua y metanol (30:70).

*Solución (1)*: transferir 50 mg de muestra para balón volumétrico de 100 mL, diluir con *Diluyente* y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución (2)*: transferir 2 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Diluyente*. Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con el mismo solvente.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones (1)* y *(2)*, registrar los cromatogramas y medir las

áreas bajo los picos. Ningún pico secundario, obtenido con la *Solución (1)* presenta área superior al área bajo el pico principal obtenido en el cromatograma de la *Solución (2)* (0,2%). La suma de todas las áreas, de todos los picos, excepto el pico principal, en el cromatograma de la *Solución (1)* no es superior a 2,5 veces el área bajo el pico principal, obtenido en el cromatograma de la *Solución (2)* (0,5%). En el cromatograma de la *Solución (1)*, descartar cualquier pico cuya área sea menor que 0,25 veces el área bajo el pico principal obtenido en el cromatograma de la *Solución (2)*.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Pesar 2 g de la muestra. Incinerar entre 500 °C y 600 °C. Se el residuo no se presentar completamente blanco después a incineración, añadir cantidad suficiente de peróxido de hidrógeno para solubilizar. Calentar hasta completa evaporación. Repetir o procedimiento hasta obtener residuo completamente blanco y proseguir conforme descrito no *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa, entre 100 °C y 105 °C, por 3 horas. Como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver, exactamente, cerca de 0,3 g de muestra en 30 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 33,424 mg de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 mm); flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Tampón fosfato pH 2,5*: mezclen iguales volúmenes de ácido fosfórico a 0,05% (p/v) y fosfato de sodio monobásico a 0,08% (p/v). Si necesario ajustar el pH para 2,5 con ácido fosfórico.

*Fase móvil*: mezcla de *Tampón fosfato pH 2,5* y metanol (30:70).

*Diluyente*: mezcla de agua y metanol (30:70).

*Solución muestra*: disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en *Diluyente* para obtener solución a 40 µg/mL.

*Solución estándar*: disolver cantidad exactamente pesada de la diclofenaco potásico SQR en *Diluyente* para obtener solución a 40 µg/mL.

*Solución de resolución:* transferir 2,0 mg de dietilftalato, 10,0 mg de diclofenaco potásico SQR y 1,0 mg de 1-(2,6-diclorofenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (*Impureza A*) para balón volumétrico de 200 mL, completand el volumen con *Diluyente* y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,5 para o dietilftalato, 0,7 para la *Impureza A* y 1 para o diclofenaco potásico. La resolución entre dietilftalato y la *Impureza A* no es menor que 4,0; y entre a *Impureza A* y o diclofenaco potásico no es menor que 6,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas bajo los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio.

# DICLOFENACO POTÁSICO COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ . Los comprimidos pueden tener revestimiento azucarado o película, en este caso no debem cumplir con las pruebas de friabilidad y dureza.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad de polvo equivalente a 0,15 g de diclofenaco potásico, añadir 0,5 mL de ácido acético glacial y 15 mL de metanol. Dejar en ultrasonido por 15 minutos y agitar por más 1 minuto. Filtrar y recolectar el filtrado con 15 mL de agua. Filtrar el sólido formado bajo presión reducida, lavar con cuatro porciones de 5 mL de agua y secar a 105 °C por 2 a 3 horas. Solubilizar 50 mg de diclofenaco potásico SQR en 5 mL de metanol, añadir 0,5 mL de ácido acético glacial, 15 mL de agua y agitar. Filtrar el sólido formado bajo presión reducida, lavar con cuatro porciones de 5 mL de agua y secar a 105 °C por 2 a 3 horas. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo obtenido, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observadas en el espectro de diclofenaco potásico SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 350 nm, de la solución muestra obtenida en el método A. de *Determinación*, exhibe máximos en 218 y 275 nm, idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**C.** Proceder conforme descrito en la prueba C. de *Identificación* en la monografía de Diclofenaco potásico. Preparar la *Solución (1)* como descrito a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 50 mg de diclofenaco potásico para balón volumétrico de 10 mL, añadir 7 mL de metanol. Dejar en ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar;

**D.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* tampón fosfato pH 6,8 ± 0,05, 900 mL

*Aparatos:* palas, 40 rpm

*Tiempo:* 60 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con tampón fosfato pH 6,8 ± 0,05, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 276 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de diclofenaco potásico SQR en la concentración de 0,005% (p/v), preparada en tampón fosfato pH 6,8 ± 0,05.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$  se disuelven en 60 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en el método B. de *Determinación* en la monografía de *Diclofenaco potásico*. Preparar las *Soluciones (1)* y *(2)* como descrito a continuación.

*Diluyente*: mezcla de agua y metanol (30:70).

*Solución (1)*: pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 50 mg de diclofenaco potásico para balón volumétrico de 50 mL y añadir 30 mL de *Diluyente*. Dejar en ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente, para obtener una solución a 1 mg/mL. Homogeneizar y filtrar.

*Solución (2)*: transferir 2 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Diluyente*. Transferir 1 mL de esta solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con el *Diluyente*, para obtener una solución a 2 µg/mL. Homogeneizar.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones (1)* y *(2)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos. Ningún pico secundario, obtenido con la *Solución (1)* debe presentar área superior al área del pico principal obtenido en el cromatograma de la *Solución (2)* (0,2%). La suma de todas las áreas, de todos los picos, excepto el pico principal, en el cromatograma de la *Solución (1)* no debe ser superior a 2,5 veces el área del pico principal, obtenido en el cromatograma de la *Solución (2)* (0,5%). En el cromatograma de la *Solución (1)*, descartar cualquier pico cuya área sea menor que 0,25 veces el área del pico principal obtenido en el cromatograma de la *Solución (2)*.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2)**. Cumplela prueba.

Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3). Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de diclofenaco potásico para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de hidróxido de sodio 0,1 M. Dejar en ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para un balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar, a fin de obtener una solución a 50 µg/mL. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 276 nm, utilizando hidróxido de sodio 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* en la monografía de *Diclofenaco potásico*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación:

*Solución muestra*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 25 mg de diclo-

fenaco potásico para balón volumétrico de 25 mL, añadir 15 mL de *Diluyente*. Dejar en ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir 1 mL de esta solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con el *Diluyente*, para obtener una solución a 40 µg/mL. Homogeneizar.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## DIFOSFATO DE CLOROQUINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 93,0% y, como máximo, 107,0% de la cantidad declarada de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ .

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación A.* puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B. y C.

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad equivalente a 0,1 g de difosfato de cloroquina para embudo de separación y disolver en 10 mL de agua. Añadir 2 mL de hidróxido de sodio 2 M y extraer con de las porciones de 20 mL de cloroformo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con agua, secar con sulfato de sodio anhidro y evaporar hasta sequedad. El espectro de absorción en el infrarrojo (**5.2.14**) del residuo, disuelto en 2 mL de cloroformo, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de difosfato de cloroquina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de difosfato de cloroquina para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 70 mL de agua, dejar en ultrasonido por 10 minutos y completar el volumen con el mismo solvente (usar esa solución, también, en las pruebas B. y C. de *Identificación*). Filtrar. Diluir, sucesivamente, con agua hasta concentración de 0,001% (p/v). El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución resultante exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de difosfato de cloroquina SQR. La razón entre los valores de absorbancia medidos en 343 nm y 329 nm está comprendida entre 1,00 y 1,15.

**C.** Añadir 5 mL de ácido pícrico SR1 a la 20 mL de la primera solución obtenida en la prueba B. de *Identificación*.



Se forma precipitado amarillo. Filtrar y lavar el precipitado con agua hasta que la última agua de lavado sea incolora. Secar sobre gel de sílice. El residuo obtenido funde entre 205 °C y 210 °C.

D. La solución obtenida en la prueba B. de *Identificación* responde a las reacciones del ionfosfato (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* palas, 100 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir con agua hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 343 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de difosfato de cloroquina SQR en la concentración de 0,002% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$  se disuelven en 45 minutos.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Disolver cantidad del polvo equivalente a 0,5 g de difosfato de cloroquina en 20 mL de hidróxido de sodio *M*. Transferir, cuantitativamente, para embudo de separación de 250 mL y extraer con cuatro porciones de 25 mL de cloroformo. Reunir los extractos clorofórmicos y evaporar en baño maría hasta el volumen de 10 mL. Añadir 40 mL de anhídrido acético y titular con ácido perclórico 0,1 *M* SV determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 25,794 mg de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a

0,8 g de difosfato de cloroquina para balón volumétrico de 200 mL y añadir 100 mL de agua. Agitar mecánicamente por 10 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. Filtrar, descartando los primeros 50 mL del filtrado. Transferir 50 mL del filtrado para embudo de separación y añadir 5 mL de hidróxido de amonio 6 *M*. Agitar y extraer con cinco porciones de 25 mL de cloroformo. Reunir los extractos clorofórmicos y lavar con 10 mL de agua. Lavar la fase acuosa con 10 mL de cloroformo. Evaporar los extractos clorofórmicos combinados en baño maría hasta el volumen de 10 mL. Añadir 50 mL de ácido clorhídrico a 0,1% (v/v) y continuar a evaporar hasta que el olor del cloroformo no sea más perceptible. Transferir la solución resultante para balón volumétrico de 200 mL, lavando las paredes del frasco con ácido clorhídrico a 0,1% (v/v) y completar el volumen con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, en ácido clorhídrico a 0,1% (v/v), hasta concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando ácido clorhídrico a 0,1% (v/v) como solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 343 nm, utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

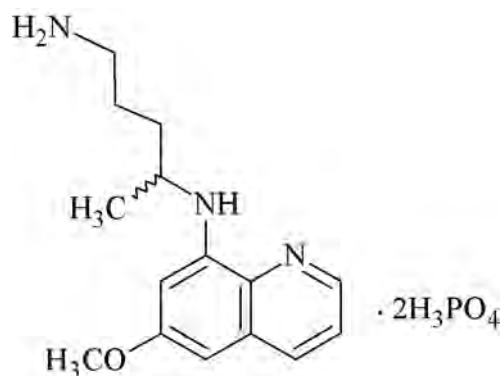
## EMBALAGEM Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y en temperatura controlada.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### DIFOSFATO DE PRIMAQUINA Primaquini diphosphas



$C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$ ; 455,34  
difosfato de primaquina; 07367  
Fosfato de *N*-(6-metoxi-8-quinolinil)-1,4-pentanodiamina (2:1)  
[63-45-6]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{15}H_{21}N_3 \cdot 2H_3PO_4$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino anaranjado, inodoro.

**Solubilidad.** Soluble en agua, prácticamente insoluble en cloroformo, etanol y éter etílico.

#### Características físico químicas.

*Banda de fusión (5.2.2):* 197 °C a 198 °C.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de difosfato de primaquina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El residuo obtenido por ignición de la muestra responde a las reacciones del ionfosfato (5.3.1.1), sin embargo, el precipitado obtenido con de la adición de nitrato de plata SR es blanco y o obtenido con de la adición de molibdato de amonio SR es amarillo.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,5 a 3,5. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 261 nm; columna de 200 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con gel de sílice (10 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 3 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de *n*-hexano, cloroformo, metanol y solución concentrada de amoníaco (45:45:10:0,1).

*Solución (1):* disolver, exactamente, cerca de 50 mg de difosfato de primaquina SQR en agua y diluir para 5 mL con el mismo solvente. A 1 mL de esa solución, añadir 0,2 mL de solución concentrada de amoníaco y mezclen con 10 mL de *la Fase móvil*. Utilizar la capa límpida inferior.

*Solución (2):* disolver, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra en agua y diluir para 5 mL con el mismo solvente. A 1 mL de esa solución, añadir 0,2 mL de solución concentrada de amoníaco y mezclen con 10 mL de *la Fase móvil*. Utilizar la capa límpida inferior.

*Solución (3):* diluir 3 mL de la *Solución (2)* para 100 mL con la *Fase móvil*.

*Solución (4):* diluir 1 mL de la *Solución (2)* para 10 mL con la *Fase móvil*. Diluir 1 mL de la solución resultante para 50 mL con la *Fase móvil*.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de cada la solución y registrar los cromatogramas por, por lo menos, o doble del tiempo de retención del pico principal. La suma de las áreas de todos los picos obtenidos con la *Solución (2)*, excepto la del pico del solvente, no es mayor que la

área bajo el pico principal, obtenido con la *Solución (3)* (3%). No considerar picos con área inferior a aquella presentada por el pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución (4)* (0,2%). La prueba solamente es válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (1)* presenta, antes del pico principal, un pico con área de aproximadamente 6% del pico de la primaquina; a resolución entre los de los picos es de, por lo menos, 2,0 y, en el cromatograma obtenido con la *Solución (4)*, la relación señal/ruido es superior a 5.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 1,0%.

#### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,2 g de la muestra y disolver en 40 mL de ácido acético glacial, calentandola moderadamente. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométrica-mente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 22,767 mg de  $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En frascos ámbar, herméticamente cerrados, al abrigo de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antimalárico.

### DIFOSFATO DE PRIMAQUINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 93,0% y, como máximo, 107,0% de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$ .

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Pulverizar los comprimidos y transferir, aproximadamente, 60 mg de primaquina para embudo de separación. Añadir 10 mL de agua, 2 mL de hidróxido de sodio 2 M y extraer con de los porciones de 20 mL de cloroformo, agitando por 10 minutos. Filtrar a través de filtro conteniendo sulfato de sodio anhidro, evaporar, hasta la sequedad, y disolver el residuo en 2 mL de cloroformo. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la solución obtenida presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de difosfato de primaquina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver cantidad de comprimidos, finamente pulverizados, conteniendo equivalente a 25 mg de difosfato de primaquina, en 10 mL de agua y filtrar. El filtrado, después neutralización con 2 mL de ácido nítrico 2 M, responde a las reacciones del ionfosfato (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* palas, 100 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 300 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con grupos octadecilsilano químicamente ligados a sílice porosa o partículas de cerámica (3 mm a 10 mm); flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Solución acuosa de 1-pentanosulfonato de sodio:* añadir aproximadamente 961 mg de 1-pentanosulfonato de sodio y 1 mL de ácido acético glacial a 400 mL de agua y homogeneizar.

*Fase móvil:* mezcla filtrada y desgasificada de metanol y *Solución acuosa de 1-pentanosulfonato de sodio* (60:40).

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de difosfato de primaquina SQR en ácido clorhídrico 0,1 M para obtener solución a 0,003% (p/v).

*Solución muestra:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir, si necesario, con medio de disolución, hasta concentración adecuada.

*Procedimiento:* Inyectar, separadamente, 20 mL de las *Soluciones estándar y muestra*, filtradas, de concentraciones conocidas y disueltas en el medio de disolución, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{15}H_{21}N_3O_2H_3PO_4$  disuelta en el medio a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{21}N_3O_2H_3PO_4$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 4%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar y pulverizar finamente 20 comprimidos. Disolver cantidad del polvo equivalente a 0,15 g de difosfato de primaquina en 20 mL de agua. Transferir, cuantitativamente, para embudo de separación de 250 mL. Añadir 5 mL de hidróxido de sodio 2 M y extraer con cuatro porciones de cloroformo de 25 mL cada. Combinar los extractos clorofórmicos y evaporar hasta volumen de aproximadamente 10 mL. Añadir 40 mL de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 M SV determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 22,768 mg de  $C_{15}H_{21}N_3O_2H_3PO_4$ .

## EMBALAGEM Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticamente cerrados y al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## DIGOXINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{41}H_{64}O_{14}$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas* en la monografía de *Digoxina*, utilizando las siguientes soluciones.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,5 mg de digoxina para un tubo de centrifuga y añadir 2 mL de mezcla de cloroformo y metanol (2:1). Agitar por 10 minutos y centrifugar. Decantar y usar el sobrenadante limpio.

*Solución (2):* solución de digoxina SQR a 0,25 mg/mL en mezcla de cloroformo y metanol (2:1).

Desarrollar el cromatograma. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 10 mL conteniendo 7 mL de mezcla de etanol y agua (1:1) y Aguardar la desintegración total del comprimido. Dejar en ultrasonido por 30 minutos y completar el volumen con el mismo diluyente. Homogeneizar y filtrar. Proseguir conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*. Preparar *Solución estándar* en la misma concentración de la *Solución muestra*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M; 500 mL

*Aparatos:* cestas, 120 rpm

*Tiempo:* 60 minutos

*Solución estándar:* transferir, el equivalente a 25 mg de digoxina SQR para balón volumétrico de 500 mL y disolver con pequeña cantidad de etanol. Completar el volumen con etanol a 80% (v/v) y homogeneizar. Transferir una alícuota de 10 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con etanol a 80% (v/v). Transferir alícuotas de esa solución para balón volumétrico de 50 mL para preparar curva estándar equivalente a 20%, 40%, 60%, 80% y 100% de la cantidad declarada de digoxina en 500 mL y completar el volumen con o *Medio de disolución*.

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar a través de filtro de porosidad inferior a 0,8 mm y descartar los primeros 10 mL. Transferir, para frascos individuales con tapa, en duplicado, 1 mL de la solución muestra, 1 mL de la solución de la curva estándar y 1 mL del *Medio de disolución* para el preparado del blanco y añadir, rápidamente, las siguientes reactivos: 1 mL de solución de ácido ascórbico a 0,2% (p/v) en metanol, 5 mL de ácido clorhídrico y 1 mL de peróxido de hidrógeno metanólico. Agitar después de la adición de cada reactivo. Cerrar los frascos y después 2 horas medir a fluorescencia de las soluciones en largo de onda de excitación de 372 nm y de emisión de 485 nm. Para verificar la estabilidad del fluorímetro, repetir la lectura de fluorescencia en las soluciones de la curva estándar. Corregir las lecturas por el blanco y analizar los resultados graficando

curva estándar de fluorescencia en función del porcentaje de disolución.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{41}H_{64}O_{14}$  se disuelven en 60 minutos. Se existirá la necesidad de realización del estagio  $E_2$  (5.1.5) o criterio de aceptación de la promedio de 12 unidades es igual o mayor del que Q y ninguna unidad presenta resultados inferiores a Q - 5%.

*Atención.* Las cubas de disolución deben ser lavadas, sucesivamente, antes de la prueba, con ácido clorhídrico, agua y etanol y cuidadosamente secas. Estas precauciones son tomadas para prevenir contaminaciones por partículas metálicas provenientes de materiales de limpieza.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 1,25 mg de digoxina, añadir 3 mL de agua y agitar. Dejar en reposo por 10 minutos y agitar ocasionalmente. Añadir 25 mL de ácido acético glacial, agitar por 1 hora y filtrar. Transferir 4 mL del filtrado para balón volumétrico de 25 mL y añadir 1 mL de dimetilsulfóxido. Completar el volumen con reactivo de xantidrol, homogeneizar y dejar en reposo, al abrigo de la luz, por 4 horas. Preparar solución estándar en las mismas condiciones, utilizando los mismos solventes. Preparar el blanco utilizando los mismos solventes. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 545 nm, utilizando el blanco para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{41}H_{64}O_{14}$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* en la monografía de *Digoxina*. Preparar *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 1 mg de digoxina para balón volumétrico de 25 mL. Añadir 15 mL de la mezcla de etanol y agua (1:1) y dejar en ultrasonido por 30 minutos. Completar el volumen y homogeneizar, para obtener solución a 40 mL/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 mL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{41}H_{64}O_{14}$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.



**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

---

**DIOXIDO DE SILICIO**  
**Silica**


---

SiO<sub>2</sub>; 60,08  
 dióxido de silicio; 09428  
 Sílica  
 [7631-86-9]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de SiO<sub>2</sub>, en relación a la sustancia incinerada.

**DESCRIPCIÓN**

**Características físicas.** Polvo blanco, amorfo, fino y higroscópico.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua y ácidos minerales, excepto ácido fluorhídrico. Insoluble en etanol, y otros solventes orgánicos. Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos a caliente.

**IDENTIFICACIÓN**

Transferir, aproximadamente, 5 mg de la muestra para crisol de platino. Mezclar con cerca de 200 mg de carbonato de potasio anhidro. Incinerar hasta incandescencia por 10 minutos y enfriar. Disolver la sustancia fundida en 2 mL de agua destilada, calentar si necesario, y añadir, lentamente, 2 mL de molibdato de amonio SR. Se desarrolla coloración amarilla intenso.

**ENSAYOS DE PUREZA**

**pH (5.2.19).** 4,0 a 8,0. Determinar en suspensión a 5% (p/v).

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar el *Método I*. Transferir 4 g de la muestra para crisol de platino, añadir 5 mL de ácido nítrico, 35 mL de ácido fluorhídrico y evaporar en baño maría. Enfriar. Añadir 5 mL de ácido perclórico, 10 mL de ácido fluorhídrico, 10 mL de ácido sulfúrico y evaporar en placa calefactora. Se observa humo intenso. Enfriar cuidadosamente y transferir para matraz de 100 mL con auxilio de algunos mililitros de ácido clorhídrico. Evaporar hasta la sequedad y enfriar. Añadir 5 mL de ácido clorhídrico, diluir con agua para aproximadamente 40 mL, y calentar para disolver cualquier residuo presente. Enfriar, transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua. Utilizar 25 mL de esta solución y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para arsénico*. Como máximo 0,0003% (3 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Hervir 5 g de la muestra en 50 mL de agua bajo reflujo por 2 horas, enfriar y filtrar. Utilizar 7

mL del filtrado y 2 mL de ácido clorhídrico estándar 0,01 M. Proceder conforme *Ensayo límite para cloruro*. Como máximo 0,1% (1000 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Transferir 16,7 mL de la solución obtenida en el ensayo para *Arsénico*, para matraz de 100 mL y neutralizar con hidróxido de amonio utilizando papel de tornasol como indicador. Ajustar el pH entre 3 y 4 utilizando ácido acético 6 M. Filtrar, utilizando papel de filtración rápido. Lavar con agua hasta el volumen del filtrado alcance 40 mL. Proceder conforme descrito en *Ensayo límite para metales pesados*, utilizando 2 mL de *Solución estándar de plomo (10 ppm Pb)*. Como máximo 0,003% (30 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Utilizar 10 mL del filtrado obtenido en el ensayo para *Cloruros* y 10 mL de ácido sulfúrico estándar 0,005 M. Proceder conforme *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,5% (5000 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa a 145 °C, por 4 horas. Como máximo 5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Incinerar, exactamente, cerca de 1 g de la muestra, previamente desecada, a 1000 °C por 1 hora. Como máximo 8,5%.

**DETERMINACIÓN**

Transferir, exactamente, cerca de 1 g de la muestra para crisol de platino, incinerar a 900 °C, por 1 hora, enfriar en desecador y pesar. Humedecer, cuidadosamente, con agua y añadir, en pequeñas cantidades, cerca de 10 mL de ácido fluorhídrico. Evaporar en baño maría hasta la sequedad y enfriar. Añadir 10 mL de ácido fluorhídrico, 0,5 mL de ácido sulfúrico y evaporar hasta la sequedad. Aumentar lentamente la temperatura hasta volatilización de los ácidos. Incinerar a 900 °C. Enfriar en desecador y pesar. Cada 1 g del residuo equivale a 1 g de SiO<sub>2</sub>.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**CATEGORÍA**

Adyuvante farmacotécnico

---

**DIPIRONA COMPRIMIDOS**


---

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>S.H<sub>2</sub>O.

**IDENTIFICACIÓN**

**A.** Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Añadir a 0,5 g del polvo, algunas gotas de peróxido de hidrógeno concentra-

do. Se desarrolla una coloración azul, que desaparecerá rápidamente pasando a roja intenso (reacción fuertemente exotérmica).

**B.** Mezclar 0,5 g del polvo de los comprimidos con algunas gotas de persulfato de potasio a 10% (p/v). Desarrolla coloración amarillo intenso después 5 minutos de reacción.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitaria (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 500 mL.

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en ácido clorhídrico 0,1 M, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 258 nm, utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la solución de dipirona SQR en concentración conocida, preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos del que 70% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$  se disuelven en 45 minutos.

## DETERMINACIÓN

Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Pesar cantidad del polvo equivalente a 0,35 g de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$  y transferir, cuantitativamente, para Erlenmeyer. Añadir 25 mL de agua, 5 mL de ácido acético glacial y agitar hasta dispersión homogénea. Titular con yodo 0,05 M SV, en temperatura abajo de 15 °C, utilizando 1 mL de almidón SI, como indicador. Cada mL de yodo 0,05 M SV equivale a 17,570 mg de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ .

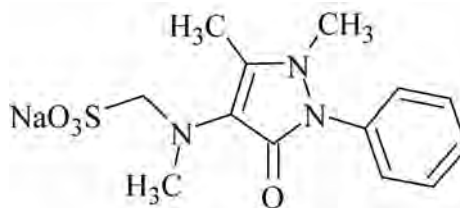
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## DIPIRONA SODICA MONOIDRATADA Dipyroneum natricum monohydricum



$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ ; 351,35

dipirona sódica monohidratada; 09564

Sal de sodio del ácido 1-[(2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)metilamino]metanosulfónico

hidratado (1:1:1)

[5907-38-0]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$  con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, casi blanco y inodoro.

**Solubilidad.** Soluble en agua y metanol, poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en éter etílico, acetona, benceno y cloroformo.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** A 2 mL de la solución oral, añadir 2 mL de peróxido de hidrógeno 30 % (p/p). Se desarrolla coloración azul, que desaparece rápidamente, pasando a rojo intenso.

**B.** A 2 mL de la solución oral, añadir 2 mL de persulfato de potasio 10% (p/v). Se desarrolla coloración amarilla intenso.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 2,5 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono y completar el volumen para 50 mL con el mismo solvente. La solución se presenta límpida (5.2.25). Inmediatamente después la preparación, comparar 5 mL de la solución de la muestra con 5 mL de la *Solución estándar de color*, descrita a continuación. El color no es más intenso que la de la solución estándar de color (5.2.12).

*Solución estándar de color:* mezclen 0,75 mL de la *Solución (1)*, 0,25 mL de la *Solución (2)*, 0,25 mL de la *Solución (3)* y 48,75 mL de la *Solución (4)*.

*Solución (1):* disolver 4,51 g de cloruro férrico con 3,2 mL de ácido clorhídrico M y completar el volumen con agua para 100 mL.

*Solución (2):* disolver 6,5 g de cloruro cobaltoso con 3 mL de ácido clorhídrico 6 M y completar el volumen con agua para 100 mL.

*Solución (3):* disolver 6,242 g de sulfato cúprico pentahidratado con agua y completar el volumen para 100 mL.

*Solución (4):* ácido clorhídrico 1% (p/v).

**Acidez o alcalinidad.** Añadir 0,1 mL de fenolftaleína SI a 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto* de la *solución*. El color de la solución no sufre alteración. El cambio del indicador para rosa consume como máximo 0,1 mL de hidróxido de sodio 0,02 M en relación al blanco.

**Impurezas solubles en cloroformo.** Pesar 1 g de muestra, añadir 10 mL de cloroformo, dejar en reposo durante 30 minutos. Filtrar y lavar de los veces con 5 mL de cloroformo. Evaporar en baño maría y secar a 105 °C hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Proceder conforme descrito en *Método I*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Como máximo 0,1% (1000 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,25 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, hasta peso constante. Por lo menos 4,9% y como máximo 5,3%.

#### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente cerca de 0,35 g de la muestra y disolver en 50 mL de agua. Añadir 3 mL de ácido acético 6% (v/v) y titular con yodo 0,05 M SV en temperatura abajo de 20 °C, utilizando almidón SI. Cada mL de yodo 0,05 M SV equivale a 16,67 mg de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Analgésico y antipirético.

## DIPIRONA SOLUCIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ .

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** A 2 mL de la solución oral, añadir 2 mL de peróxido de hidrógeno 30% (p/p). Se desarrolla coloración azul, que desaparece rápidamente, pasando a rojo intenso.

**B.** A 2 mL de la solución oral, añadir 2 mL de persulfato de potasio 10% (p/v). Se desarrolla coloración amarilla intenso.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 5,5 a 7,0.

**Prueba de goteo (5.1.8).** Dipirona solución oral acondicionada en recipientes con gotero integrado cumplela prueba.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

#### DETERMINACIÓN

Transferir volumen de la solución oral correspondiente a 5 g de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$  para balón volumétrico de 200 mL. Completar el volumen con agua y homogeneizar. Transferir 10 mL de la solución para Erlenmeyer, añadir 50 mL de agua, 5 mL de ácido acético glacial y homogeneizar. Titular con yodo 0,05 M SV, en temperatura abajo de 15°C, utilizando almidón SI como indicador. Cada mL de yodo 0,05 M SV equivale a 17,57 mg de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

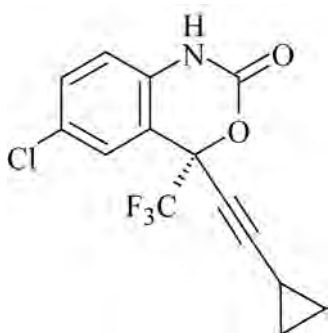
En recipientes bien cerrados, protegido de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## EFAVIRENZ

### Efavirenzum



$C_{14}H_9ClF_3NO_2$ ; 315,67

efavirenz; 03308

(4S)-6-Cloro-4-(2-ciclopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluormetil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona  
[154598-52-4]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en metanol y diclorometano.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 136 °C a 141 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** -86° a -98°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 0,3% (p/v) en metanol.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de efavirenz SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 350 nm, de la solución a 0,001% (p/v) en metanol, exhibe máximos en 206 nm, 247 nm y 293 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de efavirenz SQR.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 250 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo ciano (5  $\mu$ m), mantenida a 30°C; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Eluyente (A):* mezcla de agua, metanol y ácido trifluoracético (90:10:0,05).

*Eluyente (B):* mezcla de agua, metanol y ácido trifluoracético (10:90:0,05).

*Fase móvil:* utilizar el gradiente de elución descrito a continuación

Tiempo (minutos)	Eluyente A (% v/v)	Eluyente B (% v/v)	Condición
0-16	60 → 50	40 → 50	Gradiente lineal
16-23	50 → 35	50 → 65	Gradiente lineal
23-28	35 → 30	65 → 70	Gradiente lineal
28-29	30 → 20	70 → 80	Gradiente lineal
29-31	20	80	Isocrático
31-32	20 → 60	80 → 40	Gradiente lineal

Equilibrar la columna en las condiciones iniciales por 30 minutos. Proceder corrida en blanco utilizando el gradiente descrito, antes de inyectar la *Solución (1)*, la *Solución (2)* y la *Solución (3)*. Al final de cada corrida, reequilibrar la columna por lo menos 8 minutos antes de iniciar nueva corrida.

*Diluyente:* mezcla de agua y acetonitrilo (1:1).

*Solución (1):* solución a 500  $\mu$ g/mL de la muestra en *Diluyente*.

*Solución (2):* solución a 500  $\mu$ g/mL de efavirenz SQR en *Diluyente*.

*Solución (3):* diluir la *Solución (2)* con *Diluyente* para obtener solución de efavirenz SQR a 1,25  $\mu$ g/mL.

Inyectar réplicas de 35  $\mu$ L de la *Solución (2)*. La eficiencia de la columna no es menor que 30000 platos teóricos/metro. Inyectar réplicas de 35  $\mu$ L de la *Solución (3)*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 5,0%. Inyectar réplicas de 35  $\mu$ L de la *Solución (1)*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,93 para (4S)-6-cloro-4-[(1-E)-ciclopropiletinil]-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (impureza *trans*-alqueno), si presente, y 1,0 para efavirenz. La resolución entre los picos no es menor que 1,7.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 35  $\mu$ L de cada la solución, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el porcentaje de Impureza *trans*-alqueno, si presente, en la muestra, según la expresión:



$$1,1 \times 100 \times (C_{S3} \cdot A_t / C_{S1} \cdot A_e)$$

en que

1,1 = factor de cuantificación para Impureza *trans*-alqueno;

$C_{S1}$  = concentración de la muestra, en mg/mL, en la Solución (1);

$C_{S3}$  = concentración del efavirenz SQR, en mg/mL, en la Solución (2);

$A_t$  = área bajo el pico correspondiente a la impureza *trans*-alqueno en el cromatograma obtenido con la Solución (1);

$A_e$  = área bajo el pico correspondiente al efavirenz en el cromatograma obtenido con la Solución (3).

Como máximo 0,15% de Impureza *trans*-alqueno. La suma de las áreas de todos los picos obtenidos con la Solución (1), excepto los correspondientes al efavirenz y la la impureza *trans*-alqueno, no es mayor que la área bajo el pico principal obtenido con la Solución (3) (0,5% de otras impurezas). No considerar los picos relativos al solvente.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 2 g de la muestra. Desecar en estufa a 60 °C, bajo presión reducida, por 3 horas. Como máximo 1,0%.

**Agua (5.2.20).** Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,2%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar exactamente, cerca de 50 mg de muestra y disolver en metanol. Completar el volumen para 50 mL con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, en metanol, hasta concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones muestra y estándar resultantes, en 247 nm, utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 252 nm; columna de 250 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* preparar un sistema isocrático con fase móvil compuesta por acetonitrilo, agua y ácido ortofosfórico (70:30:0,1).

*Diluyente:* mezcla de acetonitrilo, agua y ácido ortofosfórico (70:30:0,1).

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 40 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL. Completar el volumen con *Diluyente* y homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Diluyente*, obteniendo una solución a 20 µg/mL.

*Solución estándar:* transferir, exactamente, cerca de 40 mg de efavirenz SQR para balón volumétrico de 100 mL. Completar el volumen con *Diluyente* y homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Diluyente*, obteniendo una solución a 20 µg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antirretroviral

## EFAVIRENZ COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Triturar cantidad de polvo equivalente a 0,3 g de efavirenz con 10 mL de éter etílico por 1 minuto. Filtrar en embudo de vidrio sinterizado, aplicando vacío, si necesario. Lavar con de los porciones de 5 mL de éter etílico y combinar los extractos etéreos en matraz de 50 mL. Evaporar bajo corriente de aire a la temperatura ambiente. Desecar el residuo en estufa a 60 °C por 30 minutos y enfriar a la temperatura ambiente. Añadir 3 mL de heptano, calentar en baño maría a 70 °C y disolver el residuo con auxilio de espátula. Cubrir la boca del matraz con vidrio de reloj, enfriar en baño de hielo a -10 °C por 5 minutos y dejar en reposo a la temperatura ambiente por 25 minutos. Filtrar bajo vacío, lavar el residuo con tres porciones de 2 mL de heptano y dividir finamente el residuo con auxilio de espátula, manteniendo vacío por 10 minutos. Desecar en estufa a 80 °C, bajo presión reducida, por 6 horas. El residuo responde al prueba A. de *Identificación* de la monografía de Efavirenz.

B. El residuo obtenido en la prueba A. de *Identificación* funde en torno de 138 °C.

C. Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,1 g de efavirenz para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 70 mL de metanol, dejar en ultrasonido por 5 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar, descartando los primeros mililitros del filtrado, y diluir con metanol hasta concentración de 0,002% (p/v). El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 350 nm, exhibe máximos en 206 nm, 247 nm y 293 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de efavirenz SQR.

D. El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba. Como máximo 60 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* laurilsulfato de sodio a 1% (p/v), 900 mL

*Aparatos:* palas, 100 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con medio de disolución hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 247 nm (5.2.14), utilizando *Medio de disolución* para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de efavirenz SQR en la concentración de 0,0012% (p/v) con *Medio de disolución*.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAIO DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas* en la monografía de *Efavirenz*. Preparar la *Solución (1)* como descrito a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,25 g de efavirenz

para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 70 mL de *Diluyente*, dejar en ultrasonido por 5 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y dejar en reposo por 15 minutos. Filtrar, si necesario, y diluir con el mismo solvente para obtener solución a 250 µg/mL. Como máximo 0,15% de Impureza *trans*-alqueno y 1,0% de otras impurezas.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,15 g de efavirenz para balón volumétrico de 100 mL y añadir 70 mL de etanol absoluto. Dejar en ultrasonido por 5 minutos. Filtrar, si necesario, y diluir hasta concentración de 0,0075% (p/v) utilizando el mismo solvente. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes a 293 nm utilizando etanol absoluto para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito en el método B. de *Determinación* de la monografía de *Efavirenz*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación:

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 40 mg de efavirenz para balón volumétrico de 100 mL, añadir 40 mL de *Diluyente* y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Diluyente*, obteniendo solución a 20 µg/mL.

*Procedimiento:* inyectar separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

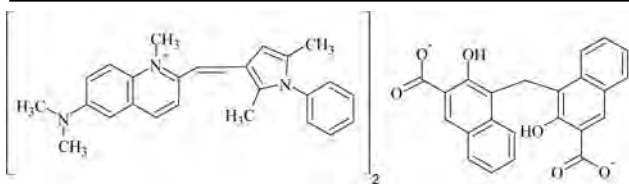
En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## EMBONATO DE PIRVINIO

### Pyrvinii embonas



$(C_{26}H_{28}N_3)_2 \cdot C_{23}H_{14}O_6$ ; 1151,40  
embonato de pirvinio; 03346

4,4'-Metilenobis[3-hidroxi-2-naftalenocarboxilato] de  
6-(dimetilamino)-2-[2-(2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-il)  
etenil]-1-metil-quinolinio (1:2)  
[3546-41-6]

Contiene, por lo menos, 96,0% y, como máximo, 104,0%  
de  $(C_{26}H_{28}N_3)_2 \cdot C_{23}H_{14}O_6$ , en relación a la sustancia anidra.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, anaranjado claro  
o rojo anaranjado a casi negro.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, poco soluble  
en cloroformo y en metoxietanol, muy poco soluble en me-  
tanol, prácticamente insoluble en éter etílico. Fácilmente  
soluble en ácido acético glacial.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la  
muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máxi-  
mos de absorción solamente en los mismos largos de onda  
y con las mismas intensidades relativas de aquellos obser-  
vados en el espectro de embonato de pirvinio SQR, prepa-  
rado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta y visible  
(5.2.14), en la banda de 200 nm a 800 nm, de la solución  
muestra obtenida en *Determinación*, exhibe máximos de  
absorbancia en torno de 358 nm y en torno de 505 nm. La  
razón entre los valores de absorbancia medidos está com-  
prendida entre 1,93 y 2,07.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20).** Determinar en 0,2 g de la muestra, em-  
pleando mezcla de 10 mL de metanol y 10 mL de cloroformo  
como solvente. Como máximo 6,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la  
muestra. Como máximo 0,5%.

#### DETERMINACIÓN

**Nota:** utilizar frascos de baixo actinismo para las solu-  
ciones, bien como proteger las soluciones de exposición  
desnecesária a la luz fuerte. Hacer o determinación sin  
interrupções prolongadas.

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometria de  
absorción no visible (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca  
de 0,25 g de la muestra y disolver en 125 mL de ácido acé-  
tico glacial. Completar el volumen para 250 mL con me-  
tanol y homogeneizar. Diluir, sucessivamente, en metanol,  
hasta concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución  
estándar en la misma concentración, utilizando los mismos  
solventes. Medir las absorbancias de las soluciones resul-  
tantes en 505 nm, utilizando metanol para ajuste del cero.  
Calcular el tenor de  $(C_{26}H_{28}N_3)_2 \cdot C_{23}H_{14}O_6$  en la muestra a  
partir de las lecturas obtenidas.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos y opacos.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Anti-helmíntico (oxiurose).

## ENDRO

### Anethi fructus

*Anethum graveolens* L. – APIACEAE

La droga vegetal es constituida por los frutos, que son dia-  
quenios (esquizocarpos), conteniendo, por lo menos, 2,0%  
de aceite volátil.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Posee olor aromático y  
sabor característico.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

El fruto es un diaquenio ovalado, dividido en de los meri-  
carpos comprimidos dorsalmente, de 0,30 cm a 0,60 cm de  
largo y 0,12 cm a 0,30 cm de ancho, castaño a castañocla-  
ro, con de los estilopodios y ápice de los estilos retrorsos.  
En la desecación, los mericarpos están usualmente separa-  
dos y, porregla, no están acompañados por los carpóforos;  
puede haber restos del estilopodio y del cáliz. Cada me-  
ricarpo presenta de los aristas marginales prolongadas en  
un ala circundante, larga, membranácea, más clara, ama-  
rillenta y tres aristas dorsales, longitudinales, filiformes, cas-  
tañoclaras a amarillentas, poco elevadas, pero evidentes,  
todas primarias. Laparte comisural es achatada y un poco  
cóncava por la desecación, mostrando nítidamentela línea  
del carpóforo. La cutícula de cada mericarpo estárecubier-  
ta por una cera epicuticular formada por cortos filamentos  
distribuidos al azar. Esos filamentos son más densos en la  
partecomisural, lo que la torna blanquecina. El mericarpo,  
en sección transversal, es plano convexo, dejando visibles  
seis canales secretores elípticos, cuatro de ellos grandes y  
estrechos, distribuidos en la porción dorsal y de los, ra-  
ramente más grandes, en la parte comisural o ventral. En  
cada arista dorsal hay haces vasculares. Aquellos corres-

pondientes a las alas son levemente mayores que los demás. El endospermo es oleoso y cóncavo en la partecomisural.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

En sección transversal, el mericarpo, achatado dorsalmente, muestra tres aristasprimarias dorsales, estrechas, y de los aristasprimarias laterales, alargadas. El epicarpio es constituido por cutícula estriada, formada por filamentos de cera dispuestos al azar y por una capa incolora de células epidérmicas achatadas y de paredes finas, excepto la periclinal externa, que es más espesa. El mesocarpio está formado externamente por algunas capas de células parenquimáticas achatadas, de paredes más finas, cuando comparadas con las de las capas más internas, que muestran evidentes puntas. En la región del mesocarpio, correspondiente a las aristasprimarias, tanto marginales cuanto dorsales, se localizancordones de fibras, con algunos elementos vasculares, ni siempre visibles. Los cordones de fibras correspondientes a las aristas dorsales son menos desarrollados que aquellos correspondientes a las aristas marginales aladas. En la región entre las aristas y en la región comisural, están los canales secretores, esquizógenos, de forma elíptica y estrecho alargada en el sentido tangencial. El epitelio secretor es formado por células achatadas tangencialmente y de paredes espesas. En la porción del canal secretor dirigido para el epicarpio y abajo de este, hay esclereidas de paredes espesas, cuadradas o rectangulares, con numerosas y conspicuas puntas. La porción más interna del mesocarpio está compuesta por de los a tres capas de células amarilloacastañadas, muy achatadas tangencialmente, de paredes espesas, cuando comparadas con las del epicarpio. El endocarpio está compuesto por una capa de células lignificadas. Entre el pericarpio y la semilla, en la partecomisural, hay una cámara alladode la rafe. El endocarpio está formado por una única capa de células, colapsadas, de color castaño y paredes finas. El endospermo es abundante, compuesto por células de paredes espesas, las más externas más alargadas y completamente llenadas por granos de almidón. Gotas de aceite esféricas e inúmeros cristales de oxalato de calcio de diferentes formas, también están presentes. Las capas más internas de ese tejido poseen forma más poliédrica y generalmente menor cantidad de granos de almidón. Las células con granos de almidón, cuando sometidas al lugol, se tornanrojizas y las gotas de aceite, aisladas en el material, se colorean de amarillo anaranjado. Las gotas de aceite pueden ocupar gran parte del volumen celular.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: color castaño; porciones de la epidermis del epicarpio, cuyas células tienen cutícula cubierta por filamentos de cera dispuestos al azar; porciones del mesocarpio con células poligonales a rectangulares de paredes con puntas evidentes; porciones del endocarpio con células de paredes sinuosas; cristales diminutos de diferentes formas, principalmente drusas, están abundantemente y agregados; cristales aislados en forma de prismas, principalmente rom-

boédricos, en general mayores que los cristales agregados; agrupamientos de fibras asociados a los haces vasculares; elementos traqueales de espesamiento helicoidal y/o anillado, u ocasionalmente, reticulado o puntudo; porciones del endospermo constituido por tejido parenquimático de paredes espesas, con células repletas de granos de almidón; esclereidas como descritos; canales secretores, o porciones de estos, con células del epitelio secretor.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de tolueno y acetato de etilo (93:7), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 10 µL de la *Solución (1)*, de la *Solución (2)* y de la *Solución (3)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: agitar, por 10 minutos, 0,5 g de la droga pulverizada con 10 mL de cloruro de metileno. Filtrar. Concentrar el filtrado en baño maría, hasta residuo, en temperatura no superior a 60 °C. Resuspender el residuo en 10 mL de tolueno.

*Solución (2)*: diluir 2 µL del aceite volátil, obtenido en *Determinación de Aceites volátiles*, en 1 mL de tolueno.

*Solución (3)*: diluir 2 µL de carvona en 1 mL de tolueno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Una de las manchas principales obtenidas con la *Solución (1)* corresponde en posición y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*, atribuida a la carvona (Rf de aproximadamente 0,60). El cromatograma también presenta una mancha intenso con Rf en torno de 0,80, correspondiente al dilapiol. Nebulizar la placa con vanilina sulfúrica SR y dejar en estufa entre 100 °C y 105 °C, durante cinco minutos. La mancha correspondiente a la carvona presenta coloración rosa, y la correspondiente al dilapiol presenta coloración marrón.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2)**. Como máximo 2,0%.

**Agua (5.4.2.3)**. Como máximo 11,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4)**. Como máximo 7,0%.

## DETERMINACIÓN

### Aceites volátiles

Proceder conforme descrito en *Determinación de aceites volátiles en drogas vegetales (5.4.2.7)*. Utilizar balón de 250 mL conteniendo 100 mL de agua como líquido de destilación y 0,5 mL de xileno. Reducir los frutos desecados a polvo grueso. Proceder inmediatamente a la determinación del aceite volátil, a partir de 25 g de la droga en polvo. Destilar durante 4 horas.



**Carvona**

*Emplear un de los métodos a continuación.*

**A.** Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución (1):* transferir para frasco de vidrio cerrado, de aproximadamente, 150 mm x 25 mm, 1,5 g del aceite volátil logo después su extracción y añadir 10 mL de la *Solución (2)*, previamente preparada, descrita a continuación.

*Solución (2):* disolver 7 g de clorhidrato de hidroxilamina en 90 mL de etanol a 90% (v/v), calentar suavemente si necesario. Añadir 1,6 mL de amarillo de dimetila SI y hidróxido de potasio *M* en etanol a 90% (v/v), en cantidad suficiente solamente hasta producir color amarilla sin formar precipitado no fondo del frasco, y diluir con etanol a 90% (v/v) para la obtención de 100 mL.

Titular la *Solución (1)* con hidróxido de potasio *M* diluido en etanol a 90% (v/v), hasta que la color rosa cambie para amarilla intenso. Colocar el tubo en baño maría la temperatura entre 70 °C y 80 °C y, en intervalos de cinco minutos, neutralizar con hidróxido de potasio *M* en etanol a 90% (v/v). Después 40 minutos, completar la titulación hasta atngir la misma color amarilla de la *Solución (2)*. Repetir o procedimiento utilizando como color estándar para la determinación del punto final de la titulación, la solución titulada en la primera determinación, con adición de 0,5 mL de hidróxido de potasio *M* en etanol a 90% (v/v). Calcular el contenido de carvona de la segunda determinación. Cada mL de hidróxido de potasio *M* en etanol 90% (v/v), equivale a 151,4 mg de carvona, C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O.

El aceite volátil debe presentar, por lo menos, 43,0% de carvona.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas, utilizando mezcla de nitrógeno, aire

sintético y hidrógeno (1:1:10) como gases auxiliares a la llama del detector ; columna cromatográfica capilar de 30 m de largo y 0,25 mm de diámetro interno, llenada con polidifenildimetilsiloxano, con espesor de la película de 0,25 µm; temperatura de la columna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total de 80 minutos); temperatura del inyector a 220 °C; temperatura del detector a 250 °C; helio a 80 kPa de presión, como gas de arrastre; flujo del gas de arrastre de 1 mL/minuto.

*Solución muestra:* diluir o aceite volátil obtenido en *Determinación de aceites volátiles* en éter etílico (2:100).

*Procedimiento:* inyectar 1 µL de la *Solución muestra* en el cromatógrafo a gas, utilizando división de flujo de 1:50. La carvona y o dilapiol presentan tiempos de retención lineal (Índice de Kóvats) de 1236 y 1615, respectivamente. Las concentraciones relativas son obtenidas por integración manual o electrónica.

Calcular el Índice de Kóvats (IK), según la expresión:

$$IK = 100 \times n + \frac{100 \times (tr_z - tr_x)}{(tr_{z+1} - tr_z)}$$

en que

n = número de átomos de carbono del alcano de menor peso molecular;

tr<sub>x</sub> = tiempo de retención del compuesto "x" (intermedio a tr<sub>z</sub> y tr<sub>z+1</sub>);

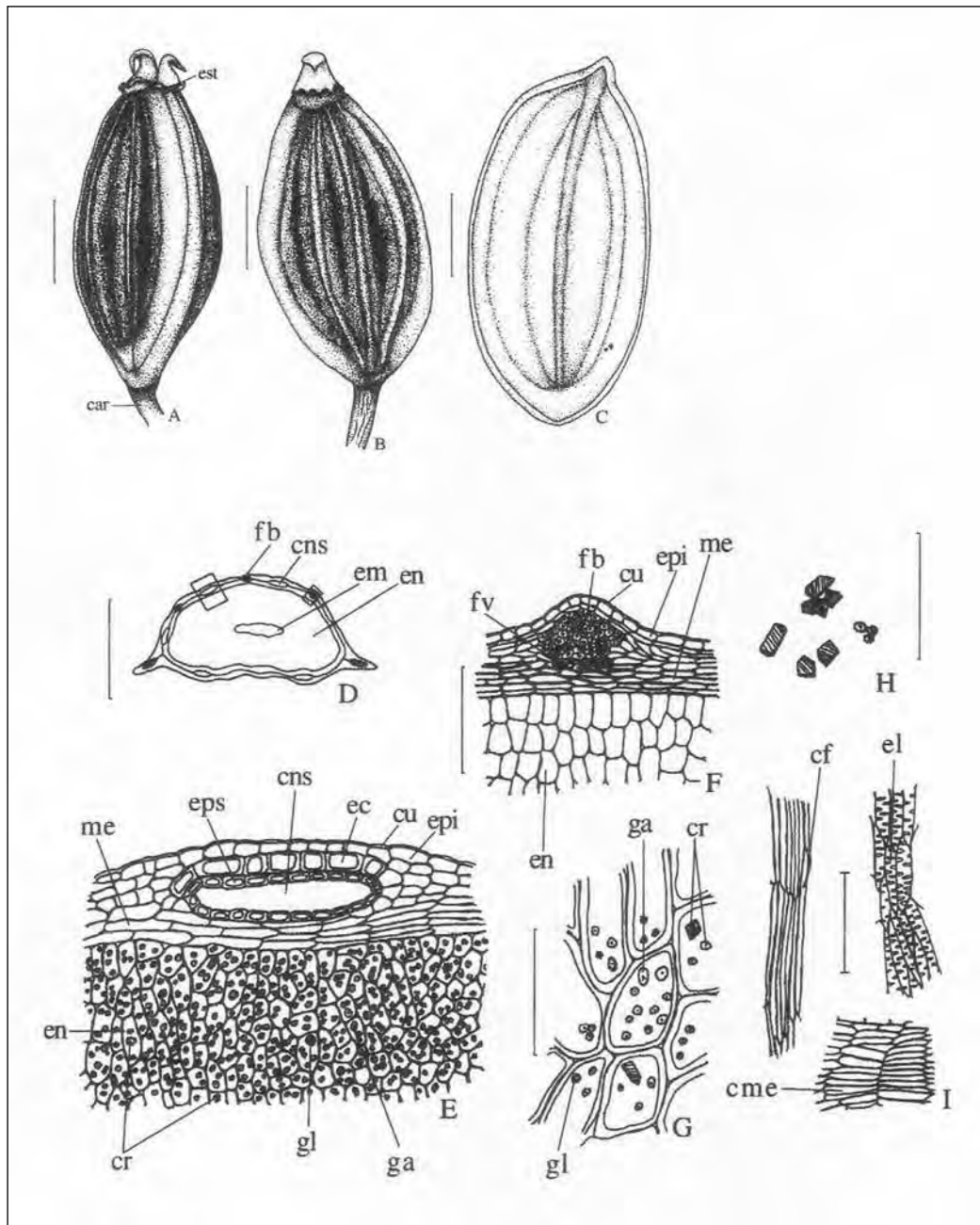
tr<sub>z</sub> = tiempo de retención del alcano con "n" carbonos;

tr<sub>z+1</sub> = tiempo de retención do alcano con "n +1" carbonos.

O óleo volátil deve apresentar, no mínimo, 30,0% de carvona e 30,0% de dilapiol.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes, bien cerrados, al abrigo de la luz y calor.



**Figura 1 – Aspectos macroscópicos e microscópicos en *Anethum graveolens* L.**

Complemento de la leyenda de la **Figura 1**. Las escalas correspondem: en **A, B, C, D**. a 1 mm; en **E, F, I** a 100  $\mu$ m; en **G e H** a 50  $\mu$ m.

A - diaquenio en vista lateral: carpóforo (car); estilopodio (est). B - mericarpo en vista frontal. C - vista de la partecomisural del mericarpo. D - aspecto general de un mericarpo en sección transversal: fibras (fb); canal secretor (cns); embrión (em); endospermo (en). E - detalle de la sección transversal del mericarpo, como señalado en D: mesocarpo (me); endospermo (en); cristales (cr); gota lipídica (gl); grano de almidón (ga); epitelio secretor (eps); canal secretor (cns); esclereida (ec); cutícula (cu); epicarpio (epi). F - detalle de la sección transversal del mericarpo en la región de una arista dorsal, como señalado en D: haz vascular (fv); fibras (fb); cutícula (cu); epicarpio (epi); mesocarpo (me); endospermo (en). G - detalle de células del endospermo: gota lipídica (gl); grano de almidón (ga); cristales (cr). H - cristales de diferentes formas. I - detalles del polvo: cordón de fibras (cf); detalle de elementos traqueales en vista longitudinal (el); detalle de células del mesocarpo con paredes espesas (cme).

## ESPARADRAPO

Consiste en tejido de diversos orígenes uniformemente revestido en una de las partes, por una capa adhesiva sensible a la presión.

El esparadrappo tiene la superficie adhesiva plana, uniforme y exenta de grumos; presenta reacción neutra y está exento de sustancias tóxicas o irritantes. El lado opuesto al de la mezcla adhesiva puede ser revestido por una capa fina de sustancias impermeables al agua. En general es presentado enrollado en bandas continuas de diversas dimensiones. El esparadrappo debe estar exento de impurezas y contaminación.

### CARACTERÍSTICAS

**Dimensión.** Determinar el largo del esparadrappo. El resultado obtenido no debe ser inferior a 98% del largo inscrito en la etiqueta. Determinar el ancho del esparadrappo en 5 puntos diferentes a lo largo de su largo. La media de los resultados no debe presentar diferencia superior 1,6 mm del ancho inscrito en la etiqueta.

**Resistência a la tracción (5.7.1).** Determinar la resistencia a la tracción de la cinta después de desenrollar y condicionar durante un período mínimo de cuatro horas en atmósfera estándar de  $65 \pm 2\%$  de humedad relativa, a  $21 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1,1 \text{ }^\circ\text{C}$ , usando dispositivo tipo péndulo. Proseguir conforme descrito en *Resistencia a la tracción*. El promedio con tres determinaciones entiras de 2,5 cm de ancho no debe ser inferior a 20 kg.

**Adherencia a la superficie.** A partir de la muestra fabricada en tejido, cortar una banda de 2,54 cm de ancho y, aproximadamente, 15 cm de largo. A una de las extremidades de la cinta, de superficie igual a  $12,90 \text{ cm}^2$ , 2,54 cm de ancho por 5,08 cm de largo, aplicar presión equivalente a 850 g contra una superficie limpia de vidrio, plástico o acero inoxidable. Ejercer la presión con auxilio de un rollo de caucho, por de los veces consecutivas a una velocidad de 30 cm por minuto. Ajustar la temperatura de la superficie y de la cinta en  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  (5.7.1) y conducir la prueba inmediatamente conforme descrito en *Resistencia a la tracción*. Usar un dispositivo tipo péndulo, siendo la ruptura efectuada paralelamente al urdimbre y a la superficie. El valor promedio de por lo menos 10 pruebas deberá ser, por lo menos, 18 kg.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Aplicable cuando el esparadrappo es declarado estéril. Cumplela prueba.

### EMBALAGEM E ACONDICIONAMENTO

En embalajes bien cerrados, protegidos de la luz y calor excesivo.

El esparadrappo, cuando declarado estéril o esterilizado, deberá ser acondicionado de modo que su esterilidad sea mantenida contra contaminación posterior.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## ESPINHEIRA SANTA Mayteni folium

*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek – CELASTRA-CEAE ; 09912

La droga vegetal es constituida por las hojas secas de la especie, conteniendo por lo menos, 2,0 % de taninos totales, expresados en pirogalol ( $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$ ; 126,11), de los cuales como mínimo 2,8 mg/g equivalen a epicatequina ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_6$ ; 290,3).

### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Las hojas secas son inodoras, levemente amargas y astringentes.

### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Hojas simples, enteras, de formato ovallanceolado cuando jóvenes, pasando a elíptico lanceolado con la madurez. Lámina con 2,1 cm a 9,0 cm (raramente hasta 15,0 cm) de largo, y 1,0 cm a 3,1 cm (raramente hasta 7,0 cm) de ancho, coriáceas a subcoriáceas, glabras, con ápice mucronado, base aguda a obtusa, penninervias, con nervadura principal prominente en la parte abaxial. La nerviación es del tipo craspedódroma mixta, con nervaduras secundarias partiendo en ángulo agudo con relación a la principal, terminando en el margen de la lámina, o ramificándose en las proximidades de él, o además siguiendo en dirección al margen, donde se reúnen con el superior subsiguiente, formando arcos. En el margen foliar, tanto las nervaduras secundarias cuanto las que de ellas parten, se unen con la nervadura marginal, formando proyecciones puntiagudas, de 9 a 14 unidades por hoja, dispuestas más frecuentemente, en la mitad apical de la lámina. Las aréolas son predominantemente rectangulares, con terminaciones ramificadas. Pecíolo corto, con 0,2 cm a 0,5 cm de largo. En las muestras secas, la parte adaxial del limbo se muestra relativamente más oscura que la abaxial, blanquecina.

### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

La hoja es hipoestomática y de mesófilo dorsiventral. Los estomas son del tipo laterocítico, con 1 a 3 células subsidiarias para cada célula de guarda, situados poco arriba, o en la misma altura de las demás células epidérmicas. El espesamiento interno de las células de guarda es prominente y, debido a la espesa cutícula foliar, sobre el poro estomático, se forman proyecciones, originando un atrio supraestomático. Las demás células epidérmicas, en ambas partes de la lámina, son poligonales, de dimensiones variadas, con paredes anticlinales rectas, mayores en la parte adaxial. En sección transversal se observa epidermis uniestratificada, con paredes espesas, recubierta por capa de cutícula también espesa, formando brida cuticular, alcanzando, en promedio,  $7,8 \text{ }\mu\text{m}$  en la parte adaxial y  $4,8 \text{ }\mu\text{m}$  en la parte opuesta, siempre más prominente en la región de la

nervadura principal, donde hay ornamentaciones cuticulares en la forma de estrías y papilas. En las células epidérmicas están presentes estiloides de pequeñas dimensiones (hojas jóvenes) o cristales prismáticos rectangulares (hojas maduras), ambos de oxalato de calcio. El parénquima en empalizada es formado por 2 estratos de células largas y finas, en empalizada típica, o además, por 2 a 3 estratos de células cúbicas o poco alargadas, dependiendo de la muestra analizada. El parénquima esponjoso es formado por 6 a 9 estratos de células con expansiones braciiformes cortas, con formación de amplios espacios intercelulares, más compactado en dirección a la región abaxial. En el mesófilo son comunes células conteniendo compuestos fenólicos, aisladas o en grupos, con destaque para aquellas pertenecientes al parénquima en empalizada, además de estiloides y cristales prismáticos de pequeñas dimensiones. En la nervadura principal, biconvexa en sección transversal, hay de 3 a 4 capas de colénquima angular junto a la parte adaxial y 2 a 3 en la parte opuesta, las cuales reaccionan positivamente al cloruro férrico SR (sustancias fenólicas). El haz vascular de la nervadura principal es único, del tipo colateral en arco abierto, circundado por un borde de células parenquimáticas de paredes delgadas, y con calotas de fibras sobre ambos polos de tejidos conductores, también presentes en los haces de menor orden. La distribución de los tejidos en los haces vasculares no es constante, pudiendo variar de acuerdo con la porción de la lámina y el grado de madurez del órgano. El floema presenta cristales rómbicos de oxalato de calcio, esclereidas y células conteniendo compuestos fenólicos. Las fibras que lo acompañan presentan pared celular espesa, con puntas simples. Hojas maduras pueden presentar haz vascular bicolateral o concéntrico (anficribal), siempre circundado por esclerenquima. En la región del margen foliar, el haz vascular, que constituye la nervadura marginal, se encuentra envuelto por 250 a 280 fibras de paredes muy espesas. El peciolo presenta contorno circular a plano convexo, en sección transversal y, en dirección a la porción distal de la hoja, hay aletas laterales y una leve convexidad en la porción adaxial. La epidermis del peciolo es uniestratificada, cubierta por espesa capa de cutícula. Tanto las células epidérmicas, cuanto la de los estratos subyacentes, presentan pequeños cristales de oxalato de calcio y contenido denso, de coloración marrón, que reacciona positivamente al cloruro férrico SR. El parénquima posee espesamientos en celulosa, colenquimatoso, pudiendo contener estiloides, semejantes a los de la lámina, y cristales prismáticos de pequeñas dimensiones. Braquiesclereidas aisladas, con pared muy espesa y puntas simples, están al azar en el parénquima fundamental. El haz vascular es único, concéntrico, cilíndrico a levemente cóncavo convexo, circundado por un borde esclerenquimático compuesto por fibras aisladas o en grupos de 2 a muchos elementos. Algunas células parenquimáticas del floema y las de los rayos parenquimáticos reaccionan positivamente al cloruro férrico SR.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: polvo inodoro, levemente refrescante; coloración verde amarillenta; fragmentos de epidermis con paredes

periclinales rectas, recubiertas por cutícula espesa y conteniendo pequeños estiloides o cristales prismáticos en abundancia; fragmentos de epidermis con estomas laterocíticos; fragmentos de parénquima en empalizada con 2 o 3 estratos celulares, completamente distendidos o no; fragmentos de fibras de grueso calibre con puntas simples.

## IDENTIFICACIÓN

A. Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice  $F_{254}$ , con espesor de 250  $\mu\text{m}$ , como soporte, y mezcla de acetato de etilo, ácido fórmico y agua (90:5:5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución (1)* y 3  $\mu\text{L}$  de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: pesar exactamente cerca de 5 g de la droga molida, añadir 50 mL de agua y calentar bajo reflujo durante 15 minutos. Después enfriamiento a la temperatura ambiente, filtrar la solución obtenida en algodón, bajo presión reducida, transferir para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua destilada.

*Solución (2)*: pesar cerca de 1 mg de epicatequina SQR y disolver en 1 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar en campana de extracción. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). El cromatograma obtenido con la *Solución (1)* presenta una mancha de coloración bordó, en la misma altura que el obtenido en el cromatograma de la *Solución (2)* ( $R_f$  de aproximadamente 0,82). En seguida, nebulizar la placa con vanilina sulfúrica SR y dejar en estufa a 110 °C, durante 10 minutos. Después de la visualización deberán ser observadas en la *Solución (1)* de los manchas de coloración bordó con  $R_f$  de aproximadamente 0,82 para epicatequina y 0,72 para banda bordó que aparece abajo.

B. A 2 mL del extracto obtenido en el preparo de la *Solución (1)* en la prueba A. de *Identificación*, añadir de las gotas de ácido clorhídrico SR y gotear gelatina SR hasta precipitación. El apareamiento de un precipitado nítido indica reacción positiva para taninos totales.

C. A 2 mL del extracto obtenido en el preparo de la *Solución (1)* en la prueba A. de *Identificación*, añadir 10 mL de agua y de los a cuatro gotas de solución de cloruro férrico a 1% (p/v) en etanol. El desarrollo de coloración gris-oscura, indica reacción positiva para taninos totales.

D. A 2 mL del extracto obtenido en el preparo de la *Solución (1)* en la prueba A. de *Identificación*, añadir 0,5 mL de vanilina a 1% (p/v) en metanol y 1 mL de ácido clorhídrico. El desarrollo de coloración roja, indica reacción positiva para taninos condensados.

E. A 5 mL del extracto obtenido en el preparo de la *Solución (1)* en la prueba A. de *Identificación*, añadir 10 mL de ácido acético 2 M y 5 mL de acetato de plomo SR. El apareamiento de precipitado blanquecino, indica presencia de taninos.



## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 12%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 8%.

**Cenizas sulfatadas (5.4.2.6).** Como máximo 12%.

## DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE ESPUMA (IE)

Transferir exactamente cerca de 1 g de la droga vegetal molida (180  $\mu\text{m}$ ), para Erlenmeyer conteniendo 50 mL de agua hirviendo. Mantener bajo ebullición moderada durante 15 minutos. Enfriar, filtrar en algodón para balón volumétrico de 100 mL. Completar el volumen, a través del filtro, hasta 100 mL. Distribuir el decocto obtenido en 10 tubos de ensayo con tapa (16 mm de diámetro por 16 cm de altura), en una serie sucesiva de 1 mL, 2 mL, 3 mL, hasta 10 mL, y ajustar el volumen del líquido en cada tubo a 10 mL con agua. Tapar los tubos y agitarlos vigorosamente con movimientos verticales durante 15 segundos, con 2 agitaciones por segundo. Dejar en reposo por 15 minutos y medir la altura de la espuma. Después de, añadir en cada tubo 1 mL de ácido clorhídrico 2 M, sila altura de la espuma de todos los tubos es inferior a 1 cm, el índice de espuma es menor que 100. Si, en cualquiera de los tubos, la altura de la espuma medida permanece igual o superior a 1 cm, la diluición del material vegetal en ese tubo (A) es el índice observado. Calcular el índice de espuma según la expresión:

$$\text{IE} = \frac{1000}{A}$$

en que

A = volumen (mL), del decocto usado para preparación de la diluición en el tubo en el cual la espuma fue observada.

El índice de espuma es de por lo menos 250.

## DETERMINACIÓN

**Taninos totales**

**Nota:** efectuar todas las operaciones de extracción y diluición al abrigo de la luz.

Preparar las soluciones descritas a continuación.

**Solución stock:** pesar 0,750 g de la droga pulverizada (250  $\mu\text{m}$ ) y transferir para un Erlenmeyer de 250 mL con boca esmerilada. Añadir 150 mL de agua destilada. Calentar en baño maría durante 30 minutos a la temperatura de 60 °C. Enfriar en agua corriente y transferir para un balón volumétrico de 250 mL. Lavar o Erlenmeyer y transferir las aguas de lavado con todo contenido de droga vegetal para el mismo balón volumétrico. Completar el volumen con agua destilada. Dejar decantar y filtrar el líquido sobrenadante en papel de filtro. Descartar los primeros 50 mL del filtrado.

**Solución muestra para polifenoles totales:** diluir 5 mL del filtrado en balón volumétrico de 25 mL con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esa solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada en balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v). Determinar la absorbancia en 760 nm ( $A_1$ ) después 30 minutos, utilizando agua destilada para ajuste del cero.

**Solución muestra para polifenoles no adsorbidos por polvo de piel:** para 10 mL del filtrado, añadir 0,1 g de polvo de piel SQR y agitar mecánicamente en Erlenmeyer de 125 mL durante 60 minutos. Filtrar en papel de filtro. Diluir 5 mL desse filtrado en balón volumétrico de 25 mL con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esta solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada en balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v). Determinar la absorbancia en 760 nm ( $A_2$ ) después 30 minutos, utilizando agua destilada para ajuste del cero.

**Solución estándar:** disolver inmediatamente antes del uso 50 mg de pirogalol en balón volumétrico de 100 mL con agua destilada. Transferir volumétricamente 5 mL de la solución para balón volumétrico de 100 mL y completar con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esa solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada en balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v). Determinar la absorbancia en 760 nm ( $A_3$ ) después 30 minutos, utilizando agua destilada para ajuste del cero.

Calcular el tenor en porcentaje de taninos (droga seca), expresados en pirogalol, según la expresión:

$$\text{TT} = \frac{62,5 \times (A_1 - A_2) \times m_2}{A_3 \times m_1}$$

en que

$A_1$  = absorbancia de la *Solución muestra para polifenoles totales*;

$A_2$  = absorbancia de la *Solución muestra para polifenoles no adsorbidos en polvo de piel*;

$A_3$  = absorbancia de la *Solución estándar*;

$m_1$  = masa de la muestra utilizada en el ensayo (g), considerando la determinación de agua;

$m_2$  = masa de pirogalol (g).

**Epicatequina**

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 210 nm; pré-columna empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ); flujo de la *Fase móvil* de 0,8 mL/minuto.

**Eluyente A:** mezcla de agua y ácido trifluoracético a 0,05 % (v/v).

*Eluyente B*: mezcla de acetonitrilo y ácido trifluoroacético a 0,05% (v/v).

*Gradiente de la Fase móvil*: adoptar sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 13	82 → 75	18 → 25	gradiente lineal
13 – 16	75 → 66	25 → 34	gradiente lineal
16 – 20	66 → 58	34 → 42	gradiente lineal
20 – 23	58 → 35	42 → 65	gradiente lineal
23 – 25	35 → 82	65 → 18	gradiente lineal
25 – 28	82	18	isocrática

*Solución muestra*: pesar exactamente cerca de 5 g de la droga vegetal pulverizada (250 µm) en balón de fondo redondo de 100 mL y boca esmerilada, añadir 50 mL de agua destilada, llevar a reflujo durante 15 minutos. Después enfriamiento a la temperatura ambiente, filtrar la solución obtenida bajo presión reducida. Extraer el filtrado con tres porciones de 50 mL de acetato de etilo en embudo de separación de 250 mL. Para total separación de las fases, dejar en reposo a la temperatura de -18 °C durante 5 minutos. Reunir las fases orgánicas. Filtrar a través de papel de filtro conteniendo 5 g de sulfato de sodio anhidro, bajo presión reducida. Evaporar la fase orgánica en evaporador rotatorio bajo presión reducida hasta residuo. Resuspender el residuo con 5 mL de mezcla de metanol y agua (2:8). Extraer en cartucho de extracción en fase sólida, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (55 µm, 70 Å), previamente acondicionada con 8 mL de mezcla de metanol y agua (2:8), para balón de 100 mL. Diluir 10 mL de metanol y agua (2:8) para el mismo balón y completar el volumen (S<sub>1</sub>) con metanol y agua (2:8). Transferir volumétricamente 5 mL de la S<sub>1</sub> para balón volumétrico 25 mL y completar el volumen con metanol y agua (1:1) (S<sub>2</sub>). Filtrar

a S<sub>2</sub> (membrana de PTFE de porosidad 0,5 µm) y inyectar en el cromatógrafo.

*Solución estándar de epicatequina*: disolver cantidad exactamente pesada de epicatequina SQR en metanol y agua (1:1), para obtener solución a 0,4 mg/mL.

*Solución para curva analítica de epicatequina*: diluir alícuotas de 50 µL, 200 µL, 350 µL, 500 µL y 600 µL de la *Solución estándar de epicatequina* en balón volumétrico de 2 mL, con metanol y agua (1:1), para obtener concentraciones de 10 µg/mL; 40 µg/mL; 70 µg/mL; 100 µg/mL y 120 µg/mL.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de las soluciones para curva analítica y de la *Solución muestra* en quintuplicado, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El tiempo de retención relativo es cerca de 8,0 minutos para epicatequina. Calcular el tenor de epicatequina en la muestra a partir de la ecuación lineal de la recta obtenida con la curva analítica del estándar. El resultado está expresado por el promedio de las determinaciones en mg/g de droga vegetal, siguiendo la expresión:

$$EC = \frac{VLR \times 500}{1000 \times m}$$

en que

EC = epicatequina;

VLR = valor obtenido (µg/mL) de epicatequina/mL en S<sub>2</sub>, a partir da ecuación da reta;

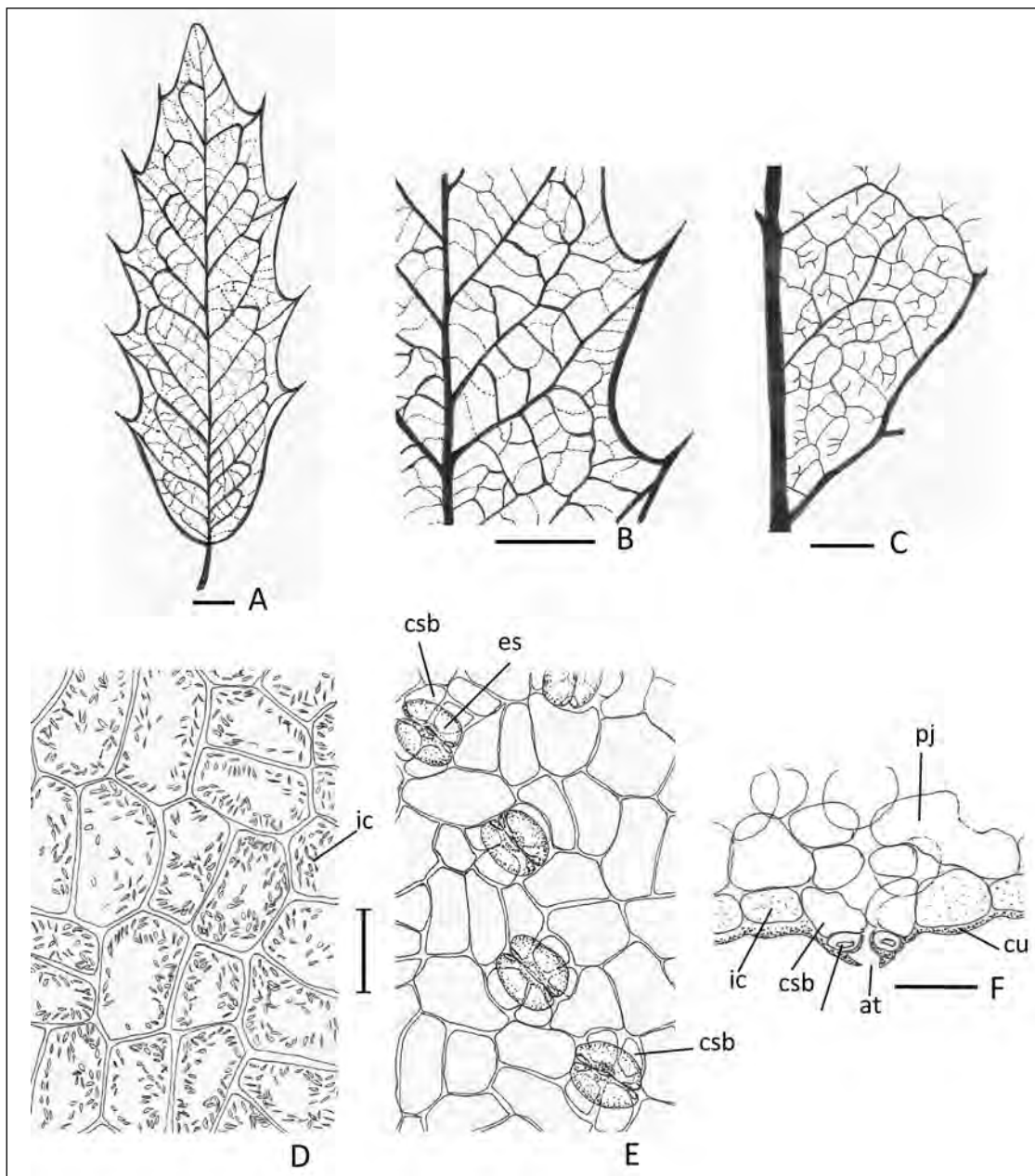
500 = fator de diluição;

1000 = valor de conversión de µg para mg;

m = massa (g) de droga vegetal considerando a determinación de agua.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y del calor.

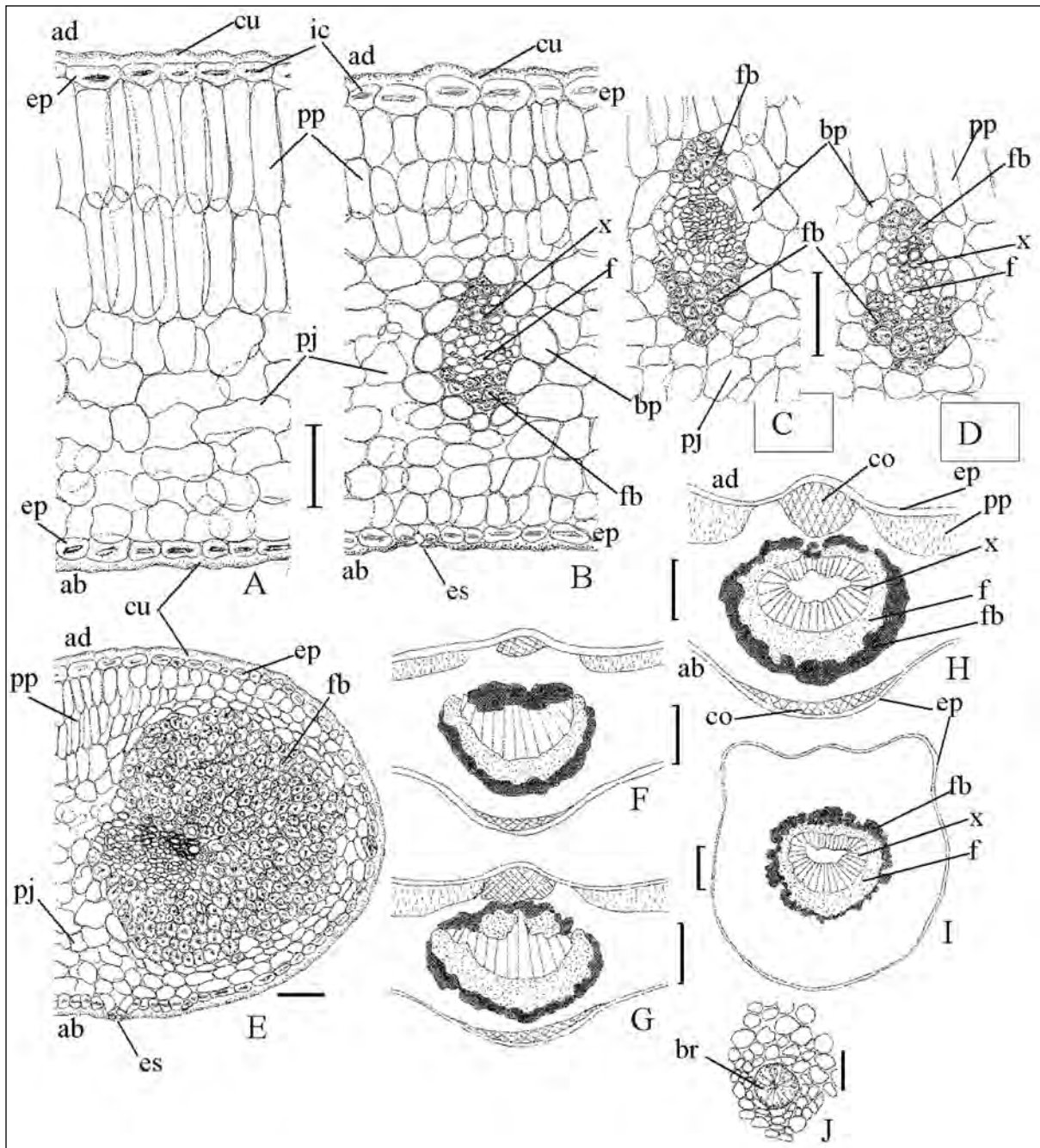


**Figura 1 – Aspectos macroscópicos e microscópicos en *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek**

Complemento de la explicación de la Figura 1. Las escalas corresponden en A y B a 5 mm; en C a 1 mm; en D, E y F a 30 µm.

A - aspecto general de la lámina foliar. B - detalle de la nerviación foliar en la parte adaxial, en vista frontal. C - detalle de porción de la lámina foliar, en la parte adaxial, en vista frontal, mostrando las aréolas y terminaciones xilemáticas: aréola (ar). D y E - detalle parcial de la epidermis dirigida para la parte adaxial y abaxial, respectivamente, en vista frontal: idioblasto cristalífero (ic); célula subsidiaria (csb); estoma (es). F - detalle parcial de la lámina foliar, en sección transversal, mostrando un estoma: parénquima esponjoso (pj); cutícula (cu); atrio supraestomático (at); célula de guarda (cg); célula subsidiaria (csb); idioblasto cristalífero (ic).





**Figura 2 – Aspectos microscópicos en *Maytenus ilicifolia* Mart. ej Reissek**

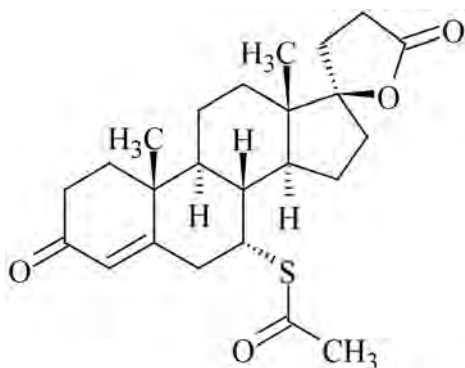
Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **A** y **B** a 50  $\mu\text{m}$ ; en **C** y **D** a 75  $\mu\text{m}$ ; en **E** a 35  $\mu\text{m}$ ; en **F** a 120  $\mu\text{m}$ ; en **G** a 180  $\mu\text{m}$ ; en **H** y **I** a 200  $\mu\text{m}$ ; en **J** a 50  $\mu\text{m}$ .

**A** y **B** – detalles parciales del mesófilo de muestras distintas, en secciones transversales: parte adaxial (ad); parte abaxial (ab); epidermis (ep); cutícula (cu); idioblasto cristalífero (ic); parénquima en empalizada (pp); parénquima esponjoso (pj); xilema (x); floema (f); borde parenquimática (bp); fibras (fb); estoma (es). **C** y **D** – detalle de un haz vascular secundario en la porción basal y en la porción media de la lámina foliar, respectivamente, en sección transversal: fibras (fb); borde parenquimático (bp); parénquima esponjoso (pj); parénquima en empalizada (pp); xilema (x); floema (f). **E** – detalle del borde foliar, en sección transversal, mostrando la nervadura marginal: parte adaxial (ad); parte abaxial (ab); epidermis (ep); parénquima en empalizada (pp); parénquima esponjoso (pj); fibras (fb); estoma (es). **F**, **G** y **H** – esquemas del aspecto general de las de la porción media de la nervadura principal, en secciones transversales, mostrando variaciones en la distribución del floema, xilema y fibras: parte adaxial (ad); parte abaxial (ab); colénquima (co); epidermis (ep); parénquima en empalizada (pp); xilema (x); floema (f); fibras (fb). **I** – esquema del aspecto general del peciolo, en sección transversal: epidermis (ep); fibras (fb); xilema (x); floema (f). **J** – detalle de una braquisclereida del peciolo, en sección transversal: braquisclereida (br).



## ESPIRONOLACTONA

### Spirolactonum



$C_{24}H_{32}O_4S$ ; 416,57  
 espironolactona; 03561  
 $\gamma$ -Lactona del ácido (7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-7-(acetiltio)-17-hidroxi-3-oxopregn-4-eno-21-carboxílico  
 [52-01-7]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 103,0% de  $C_{24}H_{32}O_4S$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, beige claro a castaño-amarillento. Estable al aire.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en benceno y cloroformo, soluble en acetato de etilo y en etanol absoluto, poco soluble en metanol.

#### Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** entre  $-33^\circ$  y  $-37^\circ$ , con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 1% (p/v) en cloroformo.

**Banda de fusión (5.2.2):**  $198^\circ\text{C}$  a  $207^\circ\text{C}$ , con descomposición. Ocasionalmente puede presentar fusión preliminar en cerca de  $135^\circ\text{C}$  seguida por resolidificación.

#### IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación A.* puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B. y C.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, en solución a 5% (p/v) en cloroformo, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de espironolactona SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método A. de *Determinación*, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de espironolactona SQR. Las absorptividades respectivas, calculadas en el largo de onda de absorbancia máxima en torno de 238 nm, no difieren más que 3%.

**C.** Disolver 100 mg de la muestra en una mezcla de 10 mL de agua y 2 mL de hidróxido de sodio SR. Hervir la mezcla por 3 minutos, enfriar, añadir 1 mL de ácido acético glacial y 1 mL de acetato de plomo SR. Se forma precipitado de sulfuro de plomo de color castaña a negro.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y acetato de butila como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5  $\mu\text{L}$  de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** disolver 0,2 g de la muestra en cloroformo y completar para 10 mL con el mismo solvente.

**Solución (2):** diluir 0,5 mL de la *Solución (1)* para 50 mL con cloroformo.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con ácido sulfúrico/metanol SR, calentar la placa a  $105^\circ\text{C}$  por 10 minutos y examinar inmediatamente. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* (2%), diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (1 %).

**Compuestos mercapto.** Agitar 2 g de la muestra con 30 mL de agua, filtrar, en seguida añadir 3 mL de almidón SI a 15 mL del filtrado, y titular con yodo 0,005 M SV. Hacer ensayo en blanco para la corrección necesaria. É consumido como máximo 0,10 mL de yodo 0,005 M SV.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a  $105^\circ\text{C}$ , por 2 horas. Como máximo 0,5%.

#### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra y disolver en metanol. Completar el volumen para 250 mL con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, con metanol hasta concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 238 nm, utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{24}H_{32}O_4S$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 230 nm; columna de 150 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de metanol y agua (60:40), filtrada y desgasificada.

*Solución muestra:* transferir aproximadamente 50 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con una mezcla de acetonitrilo y agua (50:50). Homogeneizar. Transferir 2 mL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con una mezcla de acetonitrilo y agua (50:50), obteniendo concentración de 100 µg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de espirolactona SQR en mezcla de acetonitrilo y agua (50:50), para obtener solución a 500 µg/mL. Diluir, sucesivamente, mezcla de acetonitrilo y agua (50:50), para obtener solución a 100 µg/mL.

*Procedimiento:* Inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{24}H_{32}O_4S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar y la Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

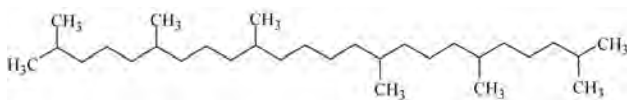
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Diurético.

### ESQUALANO Squalanum



$C_{30}H_{62}$ ; 422,81  
esqualano; 09701  
2,6,10,15,19,23-Hexamiltetracosano  
[111-01-3]

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido oleoso límpido y incolora.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona, fácilmente soluble en hexano y poco soluble en etanol. Miscible con aceites.

## Constantes físico químicas.

*Densidad relativa (5.2.5):* 0,807 a 0,810.

*Índice de refracción (5.2.6):* 1,4510 a 1,4525.

## IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en cloruro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de esqualano SQR, preparado de manera idéntica.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Índice de acidez (5.2.29.7).** Como máximo 0,2.

**Índice de saponificación (5.2.29.8).** Como máximo 2,0.

**Índice de yodo (5.2.29.10).** Como máximo 4,0.

**Pureza cromatográfica.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas; columna capilar de 30 m de largo y 0,25 mm de diámetro interno, llenada con polidimetilsiloxano, con espesor de la película de 0,25 µm; la temperatura de la columna deberá ser mantenida en 60 °C durante 3 minutos y entonces programar el incremento de temperatura de la orden de 6 °C por minuto hasta 290 °C; temperatura del inyector de 280 °C y temperatura del detector de 300 °C; utilizar nitrógeno como gas de arrastre; flujo del gas de arrastre de 2 mL/minuto.

*Solución muestra:* preparar solución muestra a 1,5% (p/v).

*Solución estándar:* preparar solución de esqualano SQR a 1,5% (p/v).

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 1 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. La suma de las áreas bajo los picos secundarios, excepto la del pico principal, no es superior a 3,0% del área total de los picos obtenidos. No incluir en los cálculos los picos relativos al solvente.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y la temperatura de 8 °C a 15 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente, especificando en el rótulo el origen (vegetal o animal).

## CATEGORÍA

Adyuvante.

## ESTEARATO DE MACROGOL 40

### Macrogoli stearas 40



$C_{18}H_{36}O_2 \cdot (C_2H_4O)_n$ , 09890  
 $\alpha$ -(1-Oxooctadecil)- $\omega$ -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiil)  
 [9004-99-3]

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Sólido blanco escamoso.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en la agua, soluble en etanol, en éter etílico y en acetona y insoluble en aceites minerales y vegetales.

#### IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en aceite mineral, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro del estearato de polioxila 40 SQR, preparado de manera idéntica.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Temperatura de congelamiento (5.2.4).** Por lo menos 37 °C y como máximo 47 °C.

**Índice de acidez (5.2.29.7).** Como máximo 2,0.

**Índice de saponificación (5.2.29.8).** Entre 25 y 35.

**Índice de hidroxila (5.2.29.12).** Entre 25 y 40.

**Agua (5.2.20).** Como máximo 3,0%.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Como máximo 0,001%.

**Polietilenoglicóis libres.** Pesar, exactamente, 6 g de muestra y transferir para embudo de separación de 500 mL, conteniendo 50 mL de acetato de etilo. Disolver completamente y añadir 50 mL de solución de cloruro de sodio a 29% (p/v), agitar vigorosamente por 2 minutos y dejar en reposo por 15 minutos. Sila separación está incompleta, insertar cuidadosamente el embudo de separación en baño de vapor, en pequeños intervalos de tiempo. Repetir ese procedimiento cuantas veces sean necesarias para asegurar la completa separación de fases. Enfriar y separar la fase inferior, acuosa, para un segundo embudo de separación de 500 mL, extraerla fase superior nuevamente con 50 mL de solución de cloruro de sodio a 29% (p/v), repitiendo el procedimiento descrito anteriormente. Al segundo embudo de separación conteniendo las fases acuosas añadir 50 mL de acetato de etilo, agitar vigorosamente por 2 minutos y dejar en reposo por 15 minutos. Separar la fase inferior, acuosa, para un tercerembudo de separación de 500 mL,

y extraer con de los porciones de 50 mL de cloroformo, agitando por 2 minutos cada vez. Repetir el procedimiento del baño de vapor para obtener la completa separación de fases. Transferir las porciones de cloroformo para un vaso de matraz de 150 mL y evaporar en el baño de vapor hasta aparente sequedad. Añadir al residuo 15 mL de cloroformo y filtrar, colectando el filtrado en un matraz de 150 mL. Lavar el filtro con pequeñas porciones de cloroformo, colectando en el mismo matraz de 150 mL que fue colectado el filtrado y evaporar hasta que no se perciba más olor de cloroformo o acetato de etilo. Desechar la temperatura de 60 °C en estufa a vacío por 1 hora. Enfriar en desecador y pesar. Como mínimo 17% y como máximo 27% de polietileno glicoles libres.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CATEGORÍA

Ayudante farmacotécnico, tensoactivo.

## STEVIA

### Steviae folium

*Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni – ASTERACEAE

La droga vegetal es constituida por las hojas secas, conteniendo, por lo menos, 12,0% de carbohidratos totales y 4,0% de esteviosídeo ( $C_{38}H_{60}O_{18}$ ; M 804,87).

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Olor fraco, sabor dulce en el inicio de la masticación, amargo no final.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Hojas simples, con hasta 6,0 cm de largo y hasta 2,5 cm de ancho, verde oscuras en la parte adaxial y más claras en la abaxial, quebradizas cuando secas, de disposición opuesta, alternas apenas cuando junto a la inflorescencia, membranosas, espatuladas a lanceoladas, sésiles, de ápice agudo, base atenuada y margen serrillado a partir del tercio basal en dirección al ápice foliar, con 3 nervaduras longitudinales, la principal más desarrollada. Venación actinódroma. La hoja estárecubierta por tricomas tectores en ambas partes. Flores, cuando presentes, blancas, todas iguales, reunidas en capítulos y protegidas por un envoltorio de 5 o 6 brácteas. Los capítulos son agrupados en panículas terminales corimbiformes. Fruto, cuando presente, del tipo aquenio, con 4 o 5 ángulos longitudinales y superficie pilosa, acompañado del papus formado por una sola hilera de cerdas.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

La epidermis foliar, en vista frontal, exhibe células de paredes sinuosas, con sinuosidad más acentuada en la parte abaxial. En la región de las nervaduras, las células son alargadas y de paredes periclinales rectilíneas. Estomas del tipo anomocítico, en mayor número en la parte abaxial. Tricomas tectores pluricelulares uniseriados, de los tipos, son encontrados en toda la superficie de la lámina foliar, en ambas partes, los mayores con base alargada y ápice agudo, siendo las células basales más voluminosas, los menores con diámetro uniforme de la base hasta el ápice, siendo ese, menos afilado. Tricomas glandulares están en toda la extensión de la lámina, en las de los partes; se localizan en pequeñas depresiones de la epidermis, tienen pedicelo pluricelular y uniseriado y cabeza redondeada y unicelular. En algunos locales de la epidermis son visibles estrías epicuticulares. En sección transversal, la lámina tiene organización dorsiventral y es anfiestomática, con estomas situados en el mismo nivel o ligeramente arriba de las demás células epidérmicas. Las paredes periclinales internas y anticlinales que delimitan el poro estomático son espesas. El parénquima en empalizada es formado por una o de los capas. Cuando de los capas, estas abarcan la mitad del espesor de la lámina. El parénquima esponjoso presenta varios estratos, dispuestos irregularmente. Los haces vasculares secundarios son colaterales, circundados por un borde parenquimático clorofilado. La nervadura principal, en sección transversal, se muestra más prominente en la parte abaxial. Las células de la epidermis, en esa región, son isodiamétricas, y el colénquima es lagunar. El sistema vascular es representado por un haz vascular colateral, involucrado parcialmente por fibras esclerenquimáticas junto al xilema y al floema, en forma de calotas. En sección transversal, la base foliar muestra forma semicircular abierta, ligeramente cóncava en la parte adaxial y convexa en la abaxial. La epidermis presenta células poliédricas a cuadrangulares, con cutícula ornamentada. Los estomas están localizados arriba del nivel de las demás células epidérmicas y están apenas en los bordes. El colénquima está formado por una o de los capas de células, en ambas partes. El parénquima fundamental llena la mayor parte de esta región y el colénquima los bordes. El sistema vascular está constituido de cinco a siete haces vasculares colaterales, siendo el central el mayor y los demás disminuyen gradualmente hasta los más periféricos.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: fragmentos de epidermis con células de paredes anticlinales sinuosas y estomas anomocíticos; fragmentos de regiones de las nervaduras con células epidérmicas alargadas; tricomas tectores y glandulares como descritos arriba.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice  $F_{254}$  con espesor de 250  $\mu\text{m}$ , como soporte, y acetato de etilo, metanol y

ácido acético glacial (60:40:5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución* (1) y 5  $\mu\text{L}$  de la *Solución* (2), preparadas como descrito a continuación.

*Solución* (1): pesar cerca de 0,25 g de hojas molidas y colocar en balón de fondo redondo. Añadir 10 mL de mezcla de agua y etanol (1:1). Calentar, bajo reflujo, por 1 hora. Filtrar a través de papel de filtro. Transferir el filtrado para balón volumétrico de 10 mL, enfriar y completar el volumen con mezcla de agua y etanol (1:1). Diluir 50 mL de la solución obtenida con 150 mL de metanol.

*Solución* (2): disolver cantidad, exactamente pesada, de esteviosoide en metanol, para obtener solución a 1 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con anisaldehído SR y dejar en estufa entre 100 °C y 110 °C durante 5 minutos. La mancha principal obtenida con la *Solución* (1) corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución* (2), de Rf de aproximadamente 0,50. La mancha correspondiente al esteviosoide presenta coloración verde fugaz.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** No más que 2,0%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 13,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 9,5%.

## DETERMINACIÓN

### Carboidratos totales

*Solución muestra concentrada:* pesar 2 g de hoja de stevia molida. Extraer, por infusión, con 80 mL de agua caliente, por tres veces y filtrar. Reunir los filtrados y completar el volumen para 250 mL. Transferir 5 mL del extracto para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua.

*Solución muestra:* transferir 0,6 mL de la *Solución muestra concentrada* para tubo de ensayo, añadir 0,6 mL de fenol a 5% (p/v) y 3 mL de ácido sulfúrico. Dejar en reposo por 10 minutos.

*Solución blanco:* transferir 0,6 mL de agua para tubo de ensayo, añadir 0,6 mL de fenol a 5% (p/v) y 3 mL de ácido sulfúrico. Dejar en reposo por 10 minutos.

*Solución estándar:* transferir 0,6 mL de glucosa estándar a 0,01% (p/v) en agua, para tubo de ensayo, añadir 0,6 mL de fenol a 5% (p/v) y 3 mL de ácido sulfúrico. Dejar en reposo por 10 minutos.

Medir la absorbancia de la solución muestra y de la solución estándar en 490 nm (5.2.14), utilizando la *Solución blanco* para ajuste del cero. Calcular el tenor de carboidratos totales en la muestra a partir de la expresión:



$$TC = 1,125 \times D \times \frac{As}{Ap}$$

en que

*TC* = teor de carbohidratos en %;

*D* = 10;

*Las* = absorbancia medida de la solución muestra;

*Ap* = absorbancia medida de la solución estándar.

### Esteviosídeo

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 206 nm; pré-columna empaquetada con sílice ligada a grupo octadecilsilano; columna de 150 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Eluyente A*: mezcla de acetonitrilo y agua (20:80).

*Eluyente B*: acetonitrilo.

*Gradiente de fase móvil*: adoptar sistema de gradiente lineal, conforme tabla a continuación.

<i>Tiempo (minutos)</i>	<i>Eluyente A (%)</i>	<i>Eluyente B (%)</i>
0	100	0
4	70	30
7	0	100

*Solución muestra*: transferir, exactamente, cerca de 0,25 g de la droga seca y molida para balón de fondo redondo. Añadir 10 mL de mezcla de agua y etanol (1:1), y calentar a cerca de 100 °C bajo reflujo, por 60 minutos. Enfriar el extracto a la temperatura ambiente con corriente de agua fría. Filtrar el extracto a través de papel de filtro, al vacío, lavando el marco con pequeño volumen de agua. Transferir el filtrado para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con mezcla de agua y etanol (1:1). Diluir 50 µL de la solución resultante en 950 µL de mezcla de acetonitrilo y agua (20:80).

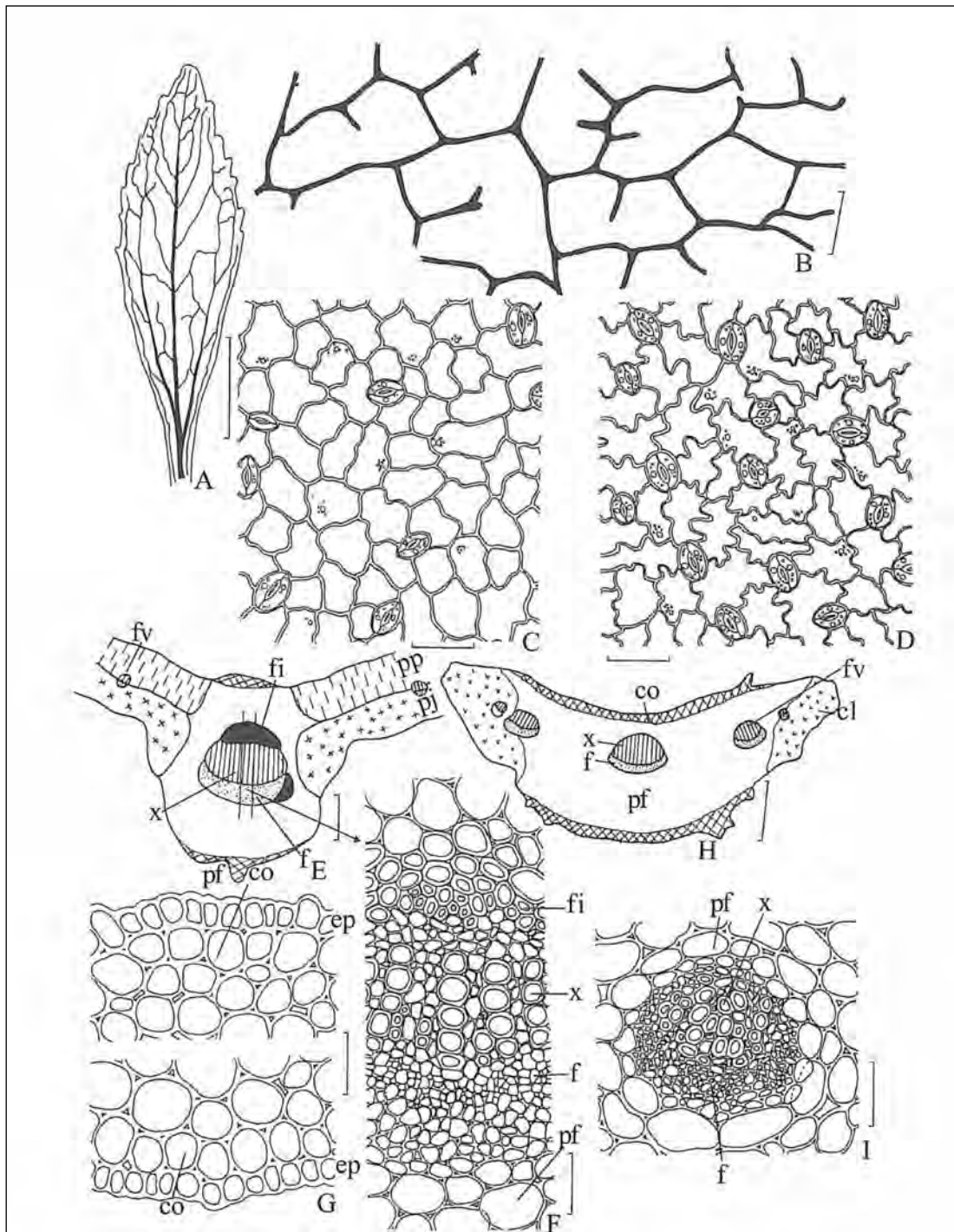
*Solución estándar stock*: disolver cantidad exactamente pesada de esteviosídeo en metanol para obtener solución a 1 mg/mL. Calentar, suavemente, si necesario.

*Curva analítica*: diluir 500 µL de la *Solución estándar stock*, a la mitad, para obtener solución a 0,50 mg/mL. Realizar diluciones sucesivas de la solución anterior, en metanol, de modo de obtener concentraciones de 0,25 mg/mL, 0,125 mg/mL, 0,0625 mg/mL, 0,032 mg/mL y 0,016 mg/mL. Inyectar las 6 concentraciones obtenidas.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10 µL de las soluciones de la Curva analítica y de la Solución muestra. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El tiempo de retención es de aproximadamente 4,6 minutos para el esteviosídeo. Calcular el tenor de esteviosídeo en la muestra a partir de la ecuación de la recta obtenida con la curva analítica.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

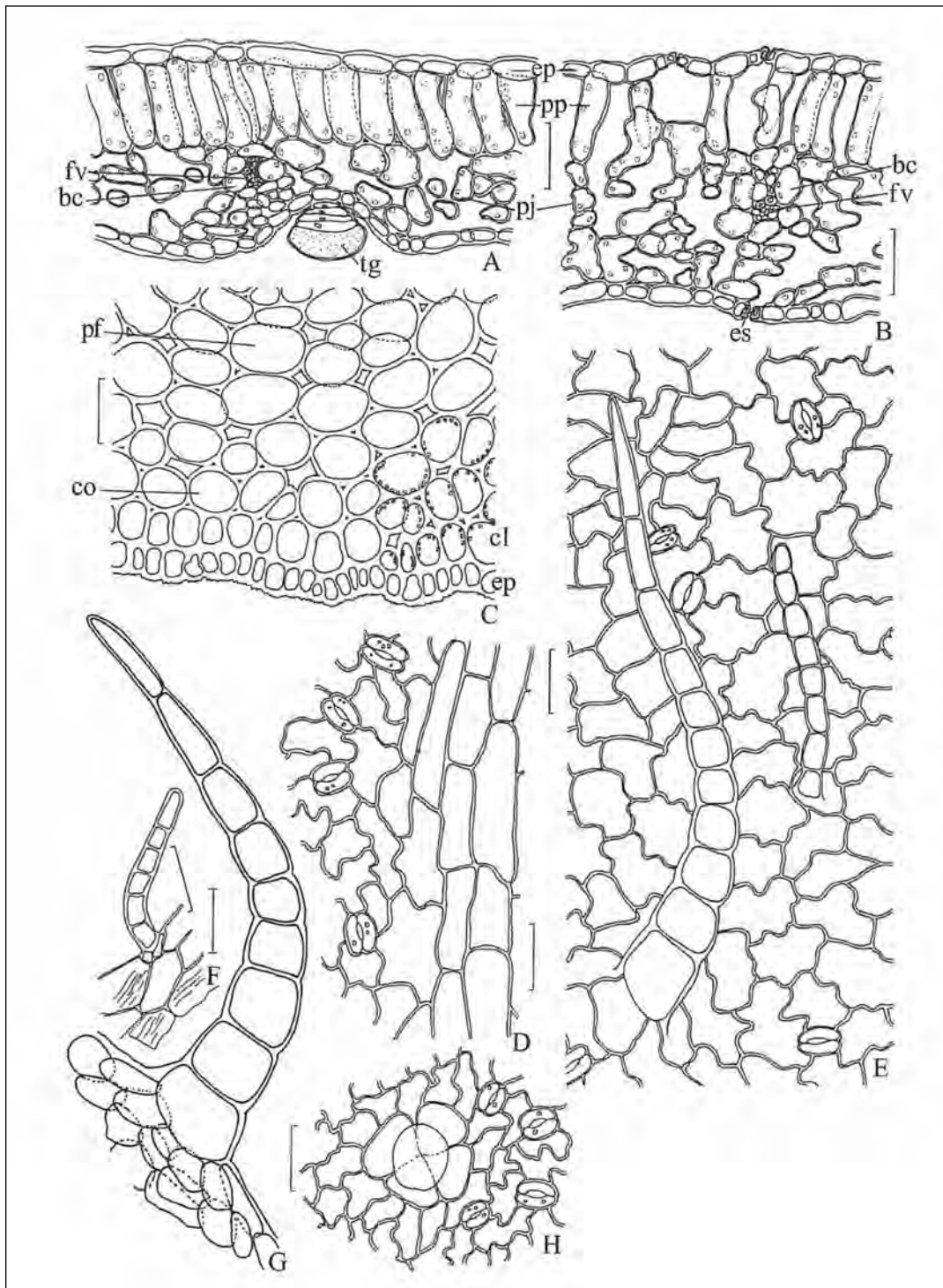
En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y calor.



**Figura 1 - Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni**

Complemento de la explicación de la Figura 1. Las escalas corresponden en A a 1 cm; en B, E y H a 250  $\mu$ m; en C, D, G, F e I a 50  $\mu$ m.

A – aspecto general de la hoja; B – detalle de la nerviación foliar; C – detalle de la epidermis de la parte adaxial en vista frontal, mostrando estomas; D - detalle de la epidermis de la parte abaxial en vista frontal, mostrando estomas y células con paredes altamente sinuosas; E – esquema de la sección transversal de la lámina foliar en la región de la nervadura principal, evidenciando haz del tipo colateral: floema (f); fibras (fi); haz vascular (fv); parénquima fundamental (pf); parénquima empalizada (pp); parénquima esponjoso (pj); xilema (x). F – detalle del haz vascular de la nervadura principal en sección transversal como mostrado en E: floema (f); fibras (fi); parénquima fundamental (pf); xilema (x). G – detalle de la epidermis y del colénquima en la región de la nervadura principal dirigida para la parte adaxial y detalle de la epidermis y del colénquima en la región de la nervadura principal dirigida para la parte abaxial: colénquima (co); epidermis (ep). H – esquema de la sección transversal de la base de la lámina foliar en la región de la nervadura principal, evidenciando haz del tipo colateral: colénquima (cl); colénquima (co); floema (f); haz vascular (fv); xilema (x). I – detalle del haz vascular de la lámina basal de la lámina foliar: floema (f); parénquima fundamental (pf); xilema (x).



**Figura 2 – Aspectos microscópicos en *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni**

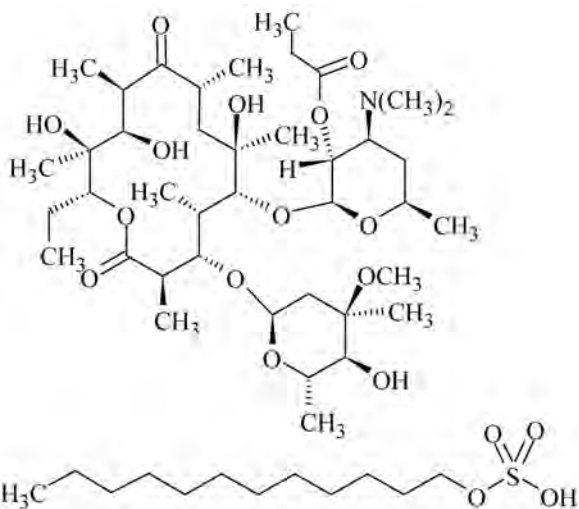
Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **A a H** a 50  $\mu\text{m}$ .

A – detalle de la lámina foliar, en sección transversal: epidermis (ep); borde vascular con cloroplastidio (bc); haz vascular (fv); parénquima esponjoso (pj); parénquima en empalizada (pp); tricoma glandular (tg). B – detalle de la lámina foliar, en sección transversal: estoma (es); epidermis (ep); borde vascular con cloroplastidios (bc); haz vascular (fv); parénquima esponjoso (pj); parénquima en empalizada (pp). C – fragmento de la porción basal de la lámina foliar en sección transversal al nivel de la nervadura principal, mostrando estrías epicuticulares: epidermis (ep); colénquima (cl); colénquima (co); parénquima fundamental (pf); D – fragmento de epidermis en vista frontal, evidenciando estomas y la variabilidad morfológica de las células; E – fragmento de la epidermis, en vista frontal, evidenciando estomas y tricomas tectores; F – tricoma tector y células epidérmicas fundamentales mostrando estrías epicuticulares; G – tricoma tector con células basales alargadas; H – fragmento de la epidermis, en vista frontal, destacando estomas y tricoma glandular.



## ESTOLATO DE ERITROMICINA

### Erythromycini estolas



$C_{40}H_{71}NO_{14} \cdot C_{12}H_{26}O_4S$ ; 1056,39  
estolato de eritromicina; 03494

Sulfato de dodecila de 2'-propanoato de eritromicina (1:1)  
[3521-62-8]

Presenta potencia de, por lo menos, 610 UI de estolato de eritromicina ( $C_{40}H_{71}NO_{14} \cdot C_{12}H_{26}O_4S$ ) por miligramo en relación a la sustancia anhidra.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en etanol, acetona y cloroformo. Prácticamente insoluble en ácido clorhídrico diluido.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 135 °C a 138 °C, con descomposición.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de estolato de eritromicina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*. La prueba solamente es válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (4)* presentar de los manchas nítidamente separadas.

**C.** Suspender 3 mg de muestra en 2 mL de ácido sulfúrico *M*. Añadir 0,1 mL de cloruro de metiltioninio a 10% (p/v), 2 mL de cloroformo y mezclen. La capa clorofórmica se torna azul.

**D.** Disolver 10 mg de muestra en 5 mL de ácido clorhídrico. Dejar en reposo por 20 minutos. Se desarrolla coloración amarilla.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,0. Determinar en la suspensión acuosa a 1% (p/v).

**Sustancias Relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de acetato de amonio a 15% (p/v) con pH ajustado para 7,0, etanol y cloroformo (1:15:85), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 4 mg/mL de la muestra en acetona.

*Solución (2):* diluir 2,5 mL de la *Solución (1)* en 10 mL de acetona.

*Solución (3):* solución a 1 mg/mL de estolato de eritromicina SQR en acetona.

*Solución (4):* disolver 10 mg de estolato de eritromicina SQR y 10 mg de etilsuccinato de eritromicina en 10 mL de acetona.

*Solución (5):* solución a 80 mg/mL de eritromicina SQR en acetona.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con anisaldehído SR y calentar a 110 °C por 5 minutos. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (5)* (2,0%).

**Agua (5.2.20.1).** Utilizar 20 mL de metanol conteniendo 10% de imidazol en el frasco de titulación. Como máximo 4,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Como máximo 0,5%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* por el método de difusión en agar, cilindros en placa.

*Microorganismo: Micrococcus luteus* ATCC 9341.

*Medios de cultivo:* medio de cultivo número 1 para mantenimiento del microorganismo, solución salina estéril para estandarización del inóculo, medio de cultivo número 11 para capa base y para preparación del inóculo.

*Solución muestra:* disolver cantidad de muestra equivalente a 50 mg de eritromicina en 20 mL de metanol. Diluir a 50 mL con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH*



8,0 (Solución 2). Mantener a 60 °C por 3 horas. Filtrar. Diluir, sucesivamente, hasta concentraciones de 0,30 µg/mL, 0,60 µg/mL y 1,2 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*.

**Solución estándar:** pesar, exactamente, cerca de 50 mg de estolato de eritromicina SQR y transferir cuantitativamente para balón volumétrico de 50 mL con auxilio de 20 mL de metanol. Agitar, completar el volumen con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*. Diluir, sucesivamente, hasta concentraciones de 0,30 µg/mL, 0,6 µg/mL y 1,2 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*.

**Procedimiento:** añadir 20 mL de medio número 11 en cada placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo a 1,5% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando a los cilindros, 0,2 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la potencia de la muestra, en UI de estolato de eritromicina por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticamente cerrados, protegidos de la luz y en temperatura inferior a 30 °C.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antimicrobiano.

---

## ESTOLATO DE ERITROMICINA COMPRIMIDOS

---

Contiene estolato de eritromicina equivalente a, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de eritromicina (C<sub>37</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>13</sub>). Los comprimidos deben ser revestidos.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice (0,25 mm), como soporte, y mezcla de metanol y cloroformo (85:15), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 3 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** pesar y pulverizar los comprimidos. A partir del polvo, preparar solución equivalente a 20 mg/mL de eritromicina en metanol.

**Solución (2):** utilizar estolato de eritromicina SQR para obtener solución a 20 mg/mL de eritromicina en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con mezcla de etanol, anisaldehído y ácido sulfúrico (90:5:5). Calentar la placa a 100 °C por 10 minutos. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. La eritromicina aparece como mancha de color negro a morado

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Como máximo 30 minutos. Utilizar fluido gástrico simulado en lugar de agua.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Utilizar 20 mL de metanol conteniendo 10% de imidazol en el frasco de titulación. Como máximo 5,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* por el método de difusión en agar, utilizando cilindros. Preparar *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 0,5 g de eritromicina y transferir para balón volumétrico de 500 mL. Diluir en 200 mL de metanol y agitar mecánicamente por 10 minutos. Añadir 100 mL de *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* y agitar mecánicamente por 10 minutos. Completar el volumen con mismo solvente y filtrar.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

## ESTOLATO DE ERITROMICINA SUSPENSIÓN ORAL

---

Estolato de eritromicina suspensión oral es la mezcla de estolato de eritromicina con un o más agentes colorantes,

aromatizantes, tampones, edulcorantes y conservantes. Contiene estolato de eritromicina equivalente a, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 115,0% de la cantidad declarada de eritromicina ( $C_{37}H_{67}NO_{13}$ ).

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice 0,25 mm, como soporte, y mezcla de metanol y cloroformo (85:15), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 3  $\mu$ L de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** transferir volumen de suspensión oral equivalente a 20 mg de eritromicina para embudo de separación. Añadir 15 mL de hidróxido de sodio 0,02 M y mezclar. Añadir 2 g de cloruro de sodio y 25 mL de cloroformo y agitar por 3 minutos. Separar la fase clorofórmica pasando-a a través de pequeña cantidad de sulfato de sodio anhidro, previamente lavado con cloroformo. Coletar el extracto clorofórmico. Lavar el sulfato de sodio con más 5 mL de cloroformo. Evaporar la fase orgánica hasta sequedad en evaporador rotatorio. Disolver el residuo en 1 mL de metanol.

**Solución (2):** transferir cantidad de estolato de eritromicina SQR equivalente a 20 mg de eritromicina para un embudo de separación y proceder la extracción conforme descrito para *Solución (1)*.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y nebulizar con mezcla de etanol, anisaldehído y ácido sulfúrico (90:5:5). Calentar la placa a 100 °C por 10 minutos. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. La eritromicina aparece como una mancha de color negro a morado.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 3,5 a 6,5.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico por difusión en agar* (5.5.3.3.1), utilizando cilindros.

**Microorganismo:** *Micrococcus luteus* ATCC 9341.

**Solución estándar:** disolver cantidad, exactamente pesada, de eritromicina SQR en metanol para obtener solución a 10

mg/mL. Diluir cuantitativamente con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* hasta concentración de 1 mg/mL. Diluir sucesivamente con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* para obtener soluciones en la banda de concentración adecuada a la curva estándar.

**Solución muestra:** transferir volumen de la suspensión oral, libre de burbujas, equivalente a 0,25 g de eritromicina, para balón volumétrico de 250 mL. Añadir 100 mL de metanol y agitar por 10 minutos. Completar el volumen con la *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* y calentar hasta 60 °C por tres horas, enfriar y filtrar. Diluir sucesivamente con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* para obtener soluciones en la banda de concentración adecuada a la curva estándar.

**Procedimiento:** añadir 20 mL de medio base número 11 en cada placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de medio semeadado número 11 y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico por difusión en agar*. Calcular la cantidad, en mg de eritromicina ( $C_{37}H_{67}NO_{13}$ ) en la suspensión oral, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

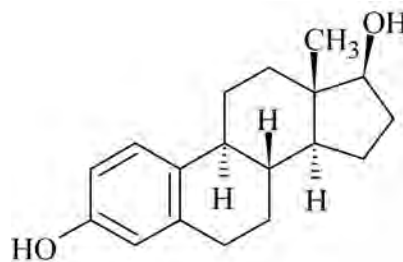
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## ESTRADIOL Estradiolum



$C_{18}H_{24}O_2$ ; 272,38  
estradiol; 03595

(17 $\beta$ )-Estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol  
[50-28-2]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 103,0% de  $C_{18}H_{24}O_2$ , en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco a blancoamarillento.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona y dioxano, fácilmente soluble en etanol, ligeramente soluble en aceite vegetal y poco soluble en cloruro de metileno. Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 173 °C a 179 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +76 a +83. Determinar en solución a 1% (p/v).

**IDENTIFICACIÓN**

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de estradiol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,0005% (p/v) en etanol, exhibe máximo en 280 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de estradiol SQR.

**ENSAYOS DE PUREZA**

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,5%.

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 3,5%.

**DETERMINACIÓN**

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 205 nm; columna de 300 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil:* acetonitrilo y agua (55:45).

*Solución muestra:* transferir 100 mg de la muestra, exactamente pesada, para balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con metanol. Transferir 10 mL para balón volumétrico de 200 mL y añadir 5 mL de la *Solución estándar interno*, completar el volumen con agua y homogeneizar.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de estradiol SQR y estrona SQR en metanol, para obtener solución a 0,4 mg/mL y 0,24 mg/mL, respectivamente. Transferir 10 mL de esa solución y 5 mL de la *Solución estándar interno* para balón volumétrico de 200 mL. Añadir 100 mL de metanol y completar el volumen con agua, obteniendo solución a 20 µg/mL de estradiol SQR.

*Solución estándar interno:* transferir 300 mg de etilparabeno para balón volumétrico de 500 mL, completar el volumen con metanol y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención son cerca de 0,7 para el estándar interno, 1,3 para estrona y 1,0 para o estradiol. La resolución

entre estradiol y estrona no es menor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**CLASE TERAPÉUTICA**

Hormônio.

---

**ESTRAMONIO**  
**Stramonii folium**


---

*Datura stramonium* L. – SOLANACEAE

La droga es constituida por las hojas de *Datura stramonium* L. y de las sus variedades. Contiene por lo menos 0,25% de alcaloides totales calculados en hiosciamina (C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>, 289,37) en relación a la droga seca.

**CARACTERÍSTICAS**

**Características organolépticas.** A folha tiene olor desagradável, sabor nauseoso y levemente salgado.

**DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA**

Lámina foliar ovalada u ovalado triangular, lobado dentada, de ápice acuminado y base asimétrica, de coloración verde acastañada oscura a verde grisácea oscura, torcidas y encogidas debido al secado, finas y frágiles, con 15,0 cm a 20,0 cm de largo y 8,0 cm a 10,0 cm de ancho. Venación pinnada, con 4-5 nervaduras secundarias alternadas, cóncavas en la parte adaxial y prominentes en la parte abaxial. Pecíolo corto. Hojas jóvenes pubescentes sobre las nervaduras.

**DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA**

La lámina foliar es anfihipoestomática y de simetría dorsoventral. Laepidermis, en vista frontal, presenta células poligonales, de paredes anticlinales sinuosas y espesas, y estomas del tipo anisocítico, raramente anomocítico, más abundantes en la parte abaxial. Los tricomas tectores y glandulares son más abundantes en la parte abaxial y sobre las nervaduras. Los tricomas tectores son pluricelulares, uniseriados, cónicos, formados por 2-5 células alargadas de paredes finamente verrugosas; los tricomas glandulares son, en general, cortamente pedicelados, con glándula apical ovoide o claviforme, formada por 2-7 células. Laepi-

dermis, en sección transversal, se presenta uniestratificada y está recubierta por una cutícula lisa y delgada. El mesófilo consiste de parénquima en empalizada compuesto de una capa de células y de parénquima esponjoso. Entre los de los parénquimas se encuentran una o más capas de idioblastos conteniendo cristales de oxalato de calcio en la forma de drusas. Los haces vasculares son bicolaterales.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son característicos: fragmentos de epidermis con células de paredes anticlinales ligeramente sinuosas y con cutícula lisa; fragmentos de epidermis con estomas anisocíticos y anomicíticos más frecuentes en la epidermis abaxial; tricomas tectores cónicos pluricelulares uniseriados y tricomas glandulares cortos y claviformes; fragmentos del mesófilo en sección transversal; fragmentos de elementos de vaso anillados y espiralados; fragmentos de parénquima con numerosos idioblastos conteniendo cristales del tipo drusa.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Agitar 1 g de la muestra pulverizada con 10 mL de ácido sulfúrico 0,05 M, durante 2 minutos y filtrar. A los filtrados juntar 1 mL de solución concentrada de amoníaco y 5 mL de agua. Agitar con 15 mL de éter etílico exento de peróxidos, con precaución, para evitar la formación de emulsión. Secar la fase etérea sobre sulfato de sodio anhidro. Filtrar para una cápsula de porcelana y evaporar el solvente a la sequedad en baño maría. Juntar 2 mL de acetona y, gota a gota, de hidróxido de potasio a 3% (p/v) en etanol a 96% (v/v). Desarrolla coloración violeta intenso.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de solución concentrada de amoníaco, agua y acetona (3:7:90) como fase móvil. Aplicar, separadamente, en la placa, en la forma de banda, 10 µL y 20 µL de las soluciones a continuación, respectivamente:

*Solución (1):* a 1 g de la muestra pulverizada juntar 10 mL de ácido sulfúrico 0,05 M, agitar durante 15 minutos y filtrar. Lavar el filtro con ácido sulfúrico 0,05 M, hasta la obtención de 25 mL de filtrado. Al filtrado juntar 1 mL de solución concentrada de amoníaco y agitar de los veces con 10 mL de éter etílico exento de peróxido de cada vez. Separar por centrifugación, si necesario. Reunir las capas etéreas, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y evaporar a la sequedad en baño maría. Disolver el residuo en 0,5 mL de metanol.

*Solución (2):* disolver 50 mg de sulfato de hiosciamina en 9 mL de metanol. Disolver 15 mg de bromhidrato de escopolamina en 10 mL de metanol. Mezclar 3,8 mL de solución de sulfato de hiosciamina, 4,2 mL de solución de bromhidrato de escopolamina y completar con 10 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Secar la placa a 100 °C - 105 °C durante 15 minutos. Dejar enfriar y pulverizar con cerca de 10 mL de yodobismutato de potasio SR2, para una placa

de 200 mm de lado hasta apareamiento de bandas anaranjadas o castañas sobre el fondo amarillo. Las bandas de los cromatogramas obtenidos con la *Solución (1)* son semejantes, cuanto a posición (hiosciamina en el tercio inferior, escopolamina en el tercio superior de los cromatogramas) y coloración, a las de los cromatogramas obtenidos con la *Solución (2)*. La dimensión de las bandas de los cromatogramas obtenidos con la *Solución (1)* no es inferior a la de las bandas correspondientes de los cromatogramas obtenidos con el mismo volumen de la *Solución (2)*. Pueden aparecer leves bandas secundarias, en particular en el centro del cromatograma obtenido con 20 µL de la *Solución (1)*, o cerca del punto de aplicación del cromatograma obtenido con 10 µL de la *Solución (1)*. Pulverizar con nitrito de sodio SR hasta que la capa se torne transparente. Examinar después de 15 minutos. La coloración de las bandas correspondientes a la hiosciamina en los cromatogramas obtenidos con la *Solución (2)* y en los cromatogramas obtenidos con la *Solución (1)* pasa de castaño para castaño rojizo, pero no pasa para azul grisáceo (atropina).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 3% de caules con un diámetro superior a 5 mm.

**Agua (5.2.20.2).** Como máximo 12,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 20%.

**Cenizas insolubles (5.4.2.5).** Como máximo 4%.

## DETERMINACIÓN

### Alcaloides totales

Pesar cerca de 10 g de la muestra pulverizada (180 µm) y humedecer con 5 mL de hidróxido de amonio. Añadir 10 mL de etanol a 96% (v/v) y 30 mL de éter etílico exento de peróxido, mezclados cuidadosamente. Transferir la mezcla para un percolador, si necesario, con auxilio de la solución extractora. Macerar durante 4 horas y percolar la mezcla con cloroformo y éter etílico exento de peróxidos (1:3) hasta extracción completa de los alcaloides. Evaporar a la sequedad 1 mL del percolado y disolver el residuo en ácido sulfúrico 0,25 M y verificar la ausencia de alcaloides con yoduro de potasio mercúrico SR. Reducir el volumen del percolado hasta 50 mL y transferir para un embudo de separación con auxilio de éter etílico exento de peróxidos. Al líquido así obtenido juntar éter etílico exento de peróxidos, 2,5 veces del volumen del percolador hasta la obtención de un líquido de densidad inferior a la del agua. Extraerla solución, por lo menos tres veces, con 20 mL de solución de ácido sulfúrico 0,25 M cada vez. Separar las fases, por centrifugación, si necesario, y transferir la fase ácida para otro embudo de separación. Alcalinizar la fase ácida con hidróxido de amonio hasta pH 8,0 - 9,0 y extraer tres veces con cloroformo, con alícuotas de 30 mL. Juntar las fases clorofórmicas y retirar el agua residual, adicionando 4 g de sulfato de sodio anhidro, dejando en reposo por 30 minutos, con agitación ocasional. Retirar la fase clorofórmica y lavar el sulfato de sodio restante con tres alícuotas de 10



mL de cloroformo. Reunir los extractos clorofórmicos y evaporar a la sequedad en baño maría. Calentar el residuo en estufa a 100 °C - 105 °C durante 15 minutos. Disolver el residuo en 5 mL de cloroformo, añadir 20 mL de solución de ácido sulfúrico 0,01 M SV y retirar el cloroformo por evaporación en baño maría. Titular el exceso de ácido con solución de hidróxido de sodio 0,02 M SV usando rojo de metilo SI como indicador. Calcular el porcentaje de alcaloides totales, expresados en hiosciamina, según la expresión:

$$\% \text{ alcaloides} = \frac{57,88 \times (20 - n)}{(100 - d) \times m}$$

en que

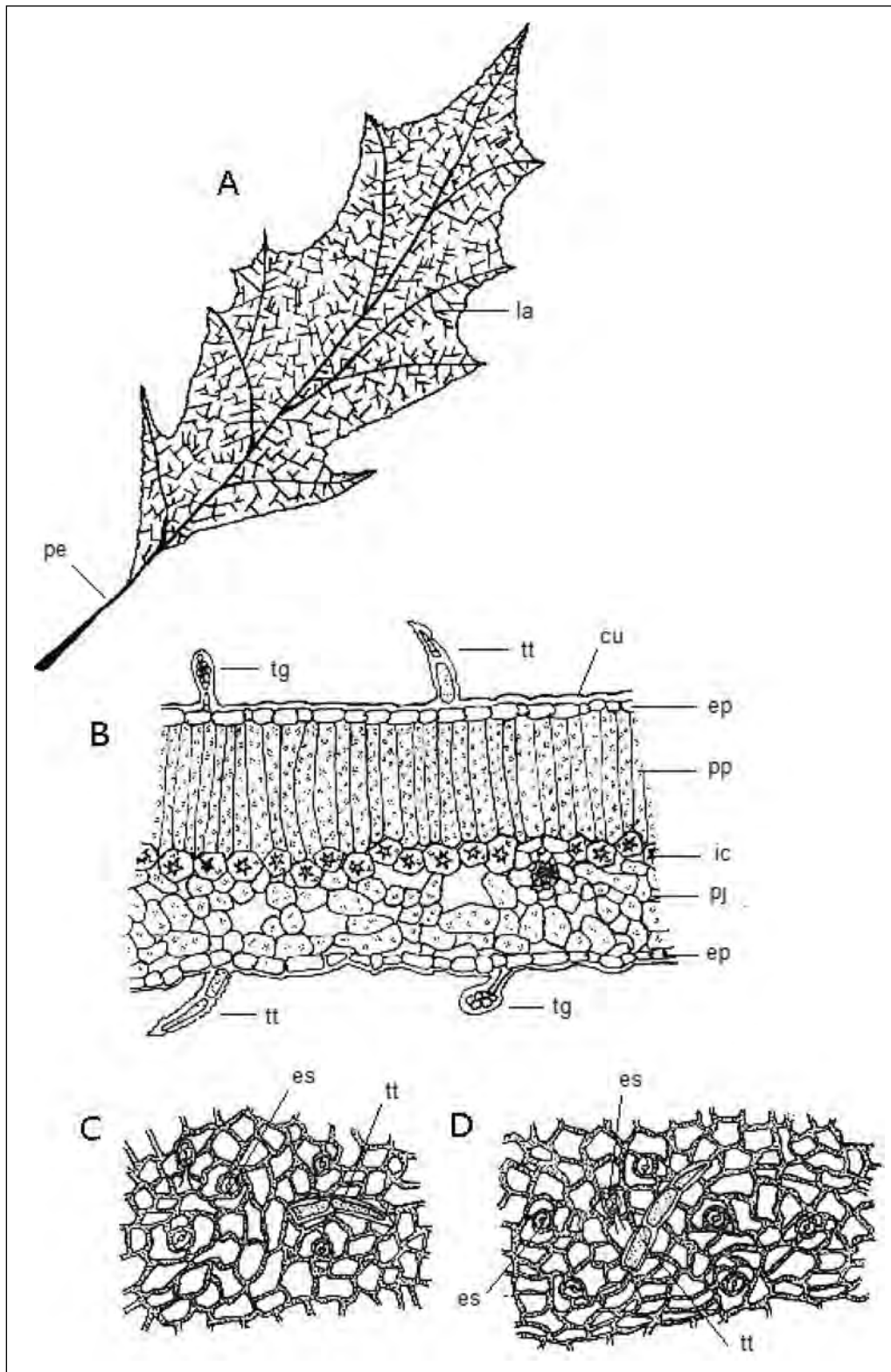
$d$  = pérdida por secado expresada en porcentaje

$n$  = número de mililitros de hidróxido de sodio 0,02 M gastados;

$m$  = masa de la toma de ensayo, en gramos.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y del calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos de *Datura stramonium* L.

Complemento de la explicación de la **Figura 1**.

A - representación esquemática de la hoja, en vista frontal: lámina (la); pecíolo (pe). B - detalle de porción de la lámina foliar, en sección transversal: cutícula (cu); epidermis (ep); idioblasto conteniendo drusas de oxalato de calcio (ic); parénquima esponjoso (pj); tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt). C - detalle de porción de la epidermis dirigida para la parte adaxial, en vista frontal: estoma (es); tricoma tector (tt). D - detalle de porción de la epidermis dirigida para la parte abaxial, en vista frontal: estoma (es); tricoma tector.

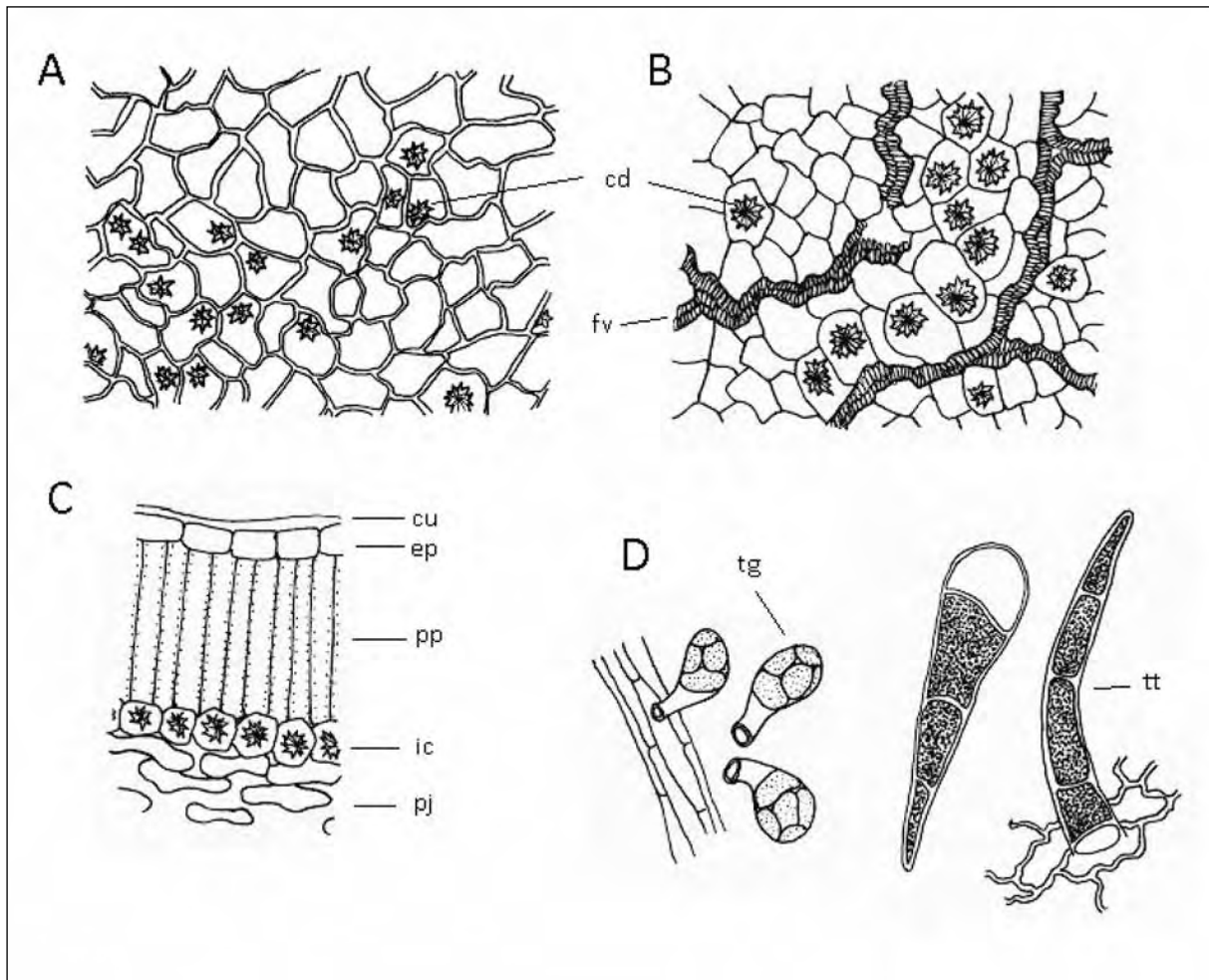


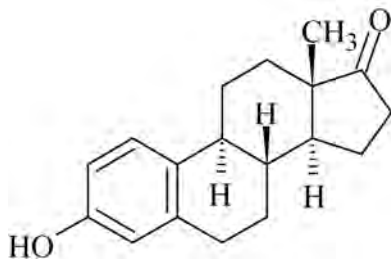
Figura 2 – Aspectos microscópicos de *Datura stramonium* L.

Complemento de la explicación de la Figura 2.

A a D - Representación esquemática del polvo. A - fragmento de la epidermis en vista frontal, en la parte adaxial, mostrando cristales por transparencia: cristal del tipo drusa. B - fragmento de la epidermis en vista frontal, en la parte abaxial, mostrando cristales y porciones de elementos de vaso por transparencia: cristal del tipo drusa (cd); haz vascular (fv). C - fragmento de porción del mesófilo, en sección transversal: cutícula (cu); epidermis (ep); idioblasto cristalífero (ic); parénquima esponjoso (pj); parénquima en empalizada (pp). D - tricomas o porciones de estos, aislados: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt).

## ESTRONA

### Estronum



$C_{18}H_{22}O_2$ ; 270,37

estrona; 03630

3-Hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona

[53-16-7]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 103,0% de  $C_{18}H_{22}O_2$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco a blancoamarillento o pequeños cristales blancos a blanco-amarillentos.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en etanol, metanol, acetona y aceites vegetales. Poco soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos fijos.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 258°C a 262°C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +158° a +165°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 1% (p/v) en dioxano.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los

mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de estrona SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,005% (p/v) en etanol calentado en baño maría y enfriado la temperatura ambiente, exhibe máximos, idénticos al observado en el espectro de solución similar de estrona SQR.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenido en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra, en estufa, a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,5%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 280 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil:* acetonitrilo y fosfato de potasio monobásico 0,05 M (50:50).

*Solución muestra:* disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en metanol para obtener solución a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, obteniendo solución a 40 µg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de estrona SQR en metanol, para obtener solución a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, obteniendo solución a 40 µg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no debe ser menor que 1500 platos teóricos/metro. El factor de cola no es mayor que 2. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y *Solución muestra*.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

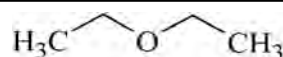
#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Hormônio.

### ÉTER ETÍLICO Aether ethylicus



C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O; 74,12  
éter etílico; 03663  
1,1'-Oxibisetano  
[60-29-7]

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido límpido, incolora, volátil, muy inflamable.

**Solubilidad.** Soluble en agua, miscible con etanol, con cloruro de metileno y con aceites grasos.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Satisface ensayo de *Densidad relativa (5.2.5)*.

**B.** Satisface el ensayo de *Determinación de la banda de destilación (5.2.3)*.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez.** En un frasco de tapa esmerilada introducir 10 mL de etanol, 2 mL de agua destilada, 0,5 mL de fenolftaleína SI y juntar la solución de hidróxido de sodio 0,02 M hasta obtención de coloración rosa persistente, después agitación durante 30 segundos. Añadir, exactamente, 25 mL de la muestra, cerrar y agitar cuidadosamente, añadir la solución de hidróxido de sodio 0,02 M hasta coloración rosa persistente, después agitación durante 30 segundos. No debem ser gastados más de 0,4 mL de hidróxido de sodio 0,02 M para neutralizar o éter etílico.

**Densidad relativa (5.2.5).** 0,714 a 0,716.

**Peróxidos.** En una probeta con tapa esmerilada de 25 mL, introducir 10 mL de la muestra y 1 mL de una solución recientemente preparada de yoduro de potasio 10% (p/v) y agitar. La mezcla deberá ser protegida de la luz durante 1 hora. Los líquidos no debem presentar coloración.

**Banda de destilación (5.2.3).** *No destilar si la muestra no satisfizer el ensayo de peróxidos.* La muestra destila completamente entre 34 °C y 35 °C. Realizar el ensayo utilizando dispositivo de calefacción apropiado. Proceder con



precaución, evitar calentar el balón superior del nivel del líquido.

**Residuo no volátil.** Evaporar 50 mL, espontáneamente, en cápsula de porcelana previamente tarada. Desechar el residuo en estufa a 105 °C, durante 1 hora, dejar enfriar y pesar. El peso del residuo no debe exceder 1 mg (0,003 %).

**Aldeídos.** En un embudo de separación colocar 20 mL de éter etílico y añadir 7 mL de la mezcla de 1 mL de yoduro de potasio mercurio alcalino SR y 17 mL de solución saturada de cloruro de sodio. Cerrar y agitar vigorosamente por 10 segundos. Dejar reposar por 1 minuto. La capa acuosa no debe presentar turbidez.

**Olor extraño.** Sobre un disco de papel de filtro de 80 cm de diámetro, aplicar 5 mL de la muestra. Dejar evaporar espontáneamente. Después de la volatilización de la muestra no debe ser observado olor extraño al éter etílico.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y la temperatura de 8 °C a 15 °C.

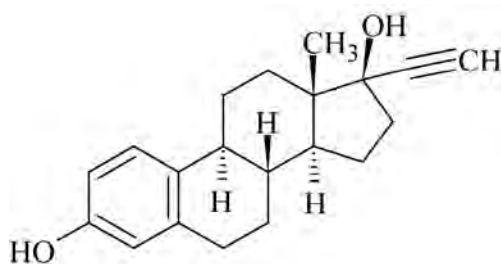
## ETIQUETADO

El rótulo deberá indicar el nombre y la concentración del antioxidante no volátil, eventualmente utilizado.

## CATEGORÍA

Solvente.

### ETINILESTRADIOL Ethinylestradiolum



$C_{20}H_{24}O_2$ ; 296,40

etinilestradiol; 03699

(17 $\alpha$ )-19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ino-3,17-diol  
[57-63-6]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{20}H_{24}O_2$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o levemente amarillento, inodoro.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona, cloroformo, dioxano, etanol y éter etílico. Soluble en soluciones alcalinas diluidas.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 180 °C a 186 °C. Presenta forma polimorfa con banda de fusión de 142 °C a 146 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** -28,0° a -29,5°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 0,4% (p/v) en piridina.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de etinilestradiol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,005% (p/v) en etanol, exhibe máximo en 281 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de etinilestradiol SQR. Los valores de A (1%, 1 cm) en 281 nm, calculados con relación a la sustancia desecada, no difieren más del que 3,0%.

**C.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

**D.** En tubo de ensayo, disolver 1 mg de la muestra en 1 mL de ácido sulfúrico. Se desarrolla coloración rojo anaranjada, que, bajo la luz ultravioleta a 365 nm, presenta fluorescencia verdosa. Añadir 10 mL de agua. Se desarrolla coloración violeta y produce-si precipitado de color similar.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 2% (p/v) en etanol es límpida (5.2.25).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de etanol y tolueno (10:90), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,2 g de la muestra en mezcla de metanol y cloroformo (10:90). Diluir para 10 mL con el mismo solvente, para obtener solución a 20 mg/mL.

*Solución (2):* solución a 1 mg/mL de la muestra en mezcla de metanol y cloroformo (10:90).

*Solución (3):* disolver 25 mg de etinilestradiol SQR en mezcla de metanol y cloroformo (10:90). Diluir para 25 mL con el mismo diluyente, obteniendo solución a 1 mg/mL.

**Solución (4):** disolver 10 mg de estrona SQR en mezcla de metanol y cloroformo (10:90) y diluir para 10 mL con el mismo solvente. Diluir 2 mL de esta solución para 10 mL con el mismo solvente, obteniendo solución a 0,2 mg/mL.

**Solución (5):** diluir 1 mL de la *Solución (2)* para 5 mL con mezcla de metanol y cloroformo (10:90), obteniendo solución a 0,2 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y calentar a 110 °C por 10 minutos. Nebulizar la placa caliente con ácido sulfúrico metanólico SR. Calentar la placa nuevamente a 110 °C por 10 minutos y examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). Cualquier mancha correspondiente a la estrona en el cromatograma obtenido con la *Solución (1)* no es más intenso que aquella obtenida en el cromatograma con la *Solución (4)* (1%). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal y de la mancha correspondiente a la estrona, no es más intenso que aquella obtenida en el cromatograma con la *Solución (5)* (1%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra, en estufa a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 1,0%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Pesar, exactamente, cerca de 0,2 g de la muestra. Disolver en 40 mL de tetrahidrofurano y añadir 5 mL de nitrato de plata a 10% (p/v). Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV determinando el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 29,64 mg de  $C_{20}H_{24}O_2$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra, disolver en etanol y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. Diluir con etanol hasta concentración de 0,01% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 281 nm, utilizando etanol para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{20}H_{24}O_2$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 280 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de acetonitrilo y agua (1:1).

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 25 mg de la muestra para balón volumétrico de 25 mL, disolver y completar el volumen con *Fase móvil*. Transferir 10 mL

para balón volumétrico de 50 mL, diluir y completar el volumen con *Fase móvil*, obteniendo solución a 0,2 mg/mL.

*Solución estándar:* disolver, exactamente, cerca de 10 mg de etinilestradiol SQR en *Fase móvil* y diluir para 50 mL, obteniendo solución a 0,2 mg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 25 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{20}H_{24}O_2$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

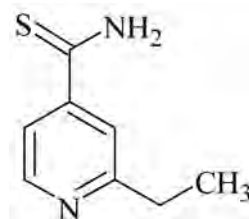
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Contraceptivo.

## ETIONAMIDA Ethionamidum



$C_8H_{10}N_2S$ ; 166,24  
etionamida; 03704

2-Etil-4-piridinacarbotoamida  
[536-33-4]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_8H_{10}N_2S$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino amarillo o pequeños cristales amarillos, con olor de sulfuro leve a moderado.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol, poco soluble en propilenglicol, cloroformo y éter etílico

## Constantes físico químicas.

*Banda de fusión (5.2.2):* 158 °C a 164 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, desecada por 18 horas sobre gel de sílice y bajo

presión reducida, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de etionamida SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 220 nm a 350 nm, de la solución muestra obtenida en el método **B.** del *Determinación* exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de la solución similar de etionamida SQR.

**C.** Disolver 10 mg de la muestra en 5 mL de metanol y añadir 5 mL de nitrato de plata 0,1 M. Se forma precipitado marrón oscuro.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0. Determinar en suspensión acuosa a 1% (p/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de cloroformo y metanol (90:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 20 mg/mL de la muestra en acetona.

*Solución (2):* solución a 0,1 mg/mL de la muestra en acetona.

*Solución (3):* solución a 0,04 mg/mL de la muestra en acetona.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire, examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%), y no más que una mancha secundaria obtenida con la *Solución (1)* es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (3)* (0,2%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,2%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 0,25 g de la muestra en 50 mL de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 M SV determinando el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones nece-

sarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 16,624 mg de C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S.

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra y disolver en metanol. Completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, en metanol, hasta concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar de etionamida SQR en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 290 nm, utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular el tenor de C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, en local fresco.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibacteriano (tuberculostático).

## ETIONAMIDA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S. Los comprimidos deben ser revestidos (revestimiento azucarado).

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 0,125 g de etionamida con 25 mL de éter etílico por 2 o 3 minutos. Filtrar y evaporar el filtrado a temperatura ambiente. Secar el residuo sobre gel de sílice, bajo presión reducida. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de la etionamida SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 220 nm a 350 nm, de la solución muestra obtenida en *Determinación*, exhibe máximo de absorción en 290 nm, idéntico al observado en el espectro de la solución estándar.

**C.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 1 g de etionamida con 50 mL de metanol y filtrar utilizando papel de filtración lenta. Evaporar el filtrado en baño de vapor hasta sequedad. El residuo obtenido funde entre 155 °C y 164 °C.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Utilizar ácido clorhídrico 0,1 M. Como máximo 30 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 100 mL conteniendo 60 mL de metanol y Aguardar desintegración total del comprimido. Dejar en ultrasonido por 10 minutos, agitar mecánicamente por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar, descartando los primeros 20 mL. Realizar diluciones sucesivas hasta concentración de 0,001% (p/v), utilizando metanol como solvente. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias en 290 nm (5.2.14), utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_{10}N_2S$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 274 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_{10}N_2S$  di-

suelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de solución de etionamida estándar en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en ácido clorhídrico 0,1 M.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_8H_{10}N_2S$  se disuelven en 45 minutos.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de etionamida para balón volumétrico de 100 mL y añadir 80 mL de metanol. Dejar en ultrasonido por 10 minutos, agitar mecánicamente por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar, descartando los primeros 20 mL. Transferir 2 mL del filtrado para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con metanol y homogeneizar. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 290 nm, utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_{10}N_2S$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

e





## FACTOR IX DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADO

### Factor IX Coagulationis Sanguinis Humanus Cryodesiccatus

El Factor IX de la coagulación sanguínea de origen humana liofilizado es la fracción proteica del plasma que contiene el Factor IX de la coagulación sanguínea de origen humana, obtenido por un método que permite a separación del Factor IX de los otros Factores del Complejo Protrombínico Humano (Factores II, VII y X). É preparado a partir de plasma humano, de acuerdo con la monografía *Plasma Humano para Fraccionamiento*. La actividad de la preparación, reconstituida de acuerdo con las indicaciones que figuran en el rótulo, no es inferior a 20 UI de Factor IX por mililitro.

#### PRODUCCIÓN

El método de preparación debe ser desarrollado de modo de mantener la integridad funcional del Factor IX, minimizar a activación de cualquier Factor de coagulación (para limitar el potencial trombogénico) y debe incluir una o varias etapas que demuestren eliminar o inactivar los agentes infecciosos conocidos y no conocidos. Si fueren añadidas sustancias para inactivación viral en la etapa de producción, un procedimiento de purificación debe ser validado para demostrar que la concentración de esas sustancias fueron reducidas a un nivel aceptable, y que tales residuos no comprometen la seguridad de la preparación. La actividad específica no debe ser inferior a 50 U.I. de Factor IX por miligramo de proteínas totales, antes de eventual adición de un estabilizante proteico.

La fracción que contiene el Factor IX es solubilizada en diluyente apropiado. Puede ser adicionado heparina, anti-trombina y otras sustancias auxiliares, como un estabilizante. No deben ser adicionados conservantes antimicrobianos. La solución es filtrada a través de un filtro esterilizante y distribuida asépticamente en los frascos finales, e inmediatamente congelada. En seguida, son liofilizados siendo los frascos cerrados al vacío o bajo gas inerte.

La regularidad del método de producción es evaluada por procedimientos analíticos apropiados durante los estudios de desarrollo entre los cuales figuran habitualmente los siguientes:

- determinación del Factor IX;
- determinación de los Factores de Coagulación Activados;
- determinación de la actividad de los Factores de coagulación II, VII y X que no es superior a 5% de la actividad del Factor IX.

#### IDENTIFICACIÓN

La preparación a ser examinada debe ser reconstituida conforme declarado en el rótulo, inmediatamente antes de la *Identificación* (excepto prueba de solubilidad y agua) pruebas y ensayo.

**A.** Proceder a los ensayos de precipitación con la muestra, usando una gama apropiada de sueros específicos de especies animales. El ensayo es realizado con sueros específicos que contengan proteínas plasmáticas de las especies animales que normalmente se usan en el país para la preparación de productos de origen biológica. La muestra contiene proteínas de origen humano y no precipita con los sueros específicos que contengan proteínas plasmáticas de otras especies animales.

**B.** La determinación de la actividad coagulante del Factor IX contribuye para identificar la muestra.

#### CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Polvo el sólido friable, blanco o amarillo claro.

**pH (5.2.19).** O pH de la muestra está comprendido entre 6,5 y 7,5.

**Osmolalidad (5.2.28).** Por lo menos 240 mosmol/kg.

**Solubilidad.** Al contenido de un recipiente de la muestra juntar el volumen de diluyente indicado en el rótulo y agitar suavemente durante 10 minutos, a la temperatura ambiente. Há disolución total, formándose una solución límpida o ligeramente opalescente y incolora.

#### ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Agua.** Determinar por un método apropiado, como *Determinación del agua por el método semimicro (5.2.20.3)*, la *Pérdida por desecación (5.2.9)* o por *Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (5.2.14.)*. No más que 2,0%.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Pirógenos (5.5.2.1).** La muestra cumple la prueba. Inyectar en cada conejo por quilogramo de masa corporal, un volumen de solución de la muestra reconstituida que corresponda a por lo menos 30 UI del Factor IX y como máximo 50 UI del Factor IX.

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** La muestra cumple la prueba.

**Toxicidad (5.5.2.3).** La muestra cumple la prueba.

#### DETERMINACIÓN

##### Factor IX de Coagulación Sanguínea

Proceder conforme descrito en *Determinación del Factor IX de coagulación sanguínea (5.5.1.4)*. La actividad determinada no es inferior a 80% ni superior a 125% de la actividad declarada. El intervalo de confianza ( $P = 0,95$ ) de la actividad determinada no pasa 80% a 125%.

##### Factores de Coagulación Activados

Proceder conforme descrito en *Determinación de factores de coagulación ativados (5.5.1.8)*. Si necesario, diluirla muestra para obtener una solución conteniendo 20 UI del



Factor IX por mililitro. Para cada una de las diluciones, el tiempo de coagulación no es inferior a 150 segundos.

### Heparina

Caso tenga sido adicionada heparina durante a producción, determinar su cantidad de acuerdo con la monografía *Determinación de la heparina en los factores de coagulación (5.5.1.1)*. La muestra no contiene más del que la cantidad de heparina indicada en el rótulo y no es superior a 0,5 UI de heparina por unidad internacional de Factor IX.

### Proteínas totales

Si necesario, debe-se diluir la preparación reconstituida con una solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) para obtenerse una solución que contenga cerca de 15 mg de proteínas en 2 mL. En un tubo de centrifuga de fondo redondo debe-se introducir 2,0 mL de esta solución. Añadir 2 mL de solución de molibdato de sodio a 7,5% (p/v) y 2 mL de una mezcla de ácido sulfúrico exento de nitrógeno y agua (1:30). Agitar y centrifugar durante 5 minutos. El líquido sobrenadante debe ser decantado permitiéndose que el tubo sea enxuto sobre un papel de filtro. Determinar el nitrógeno no residuo por el método de *Determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Calcular el tenor en proteínas debiendo ser el resultado multiplicado por 6,25. Este método puede no ser aplicable a ciertos productos, notablemente a los que no contienen estabilizante proteico como la albumina, siendo utilizado otro método validado para la determinación de la proteína.

### ARMAZENAMIENTO

Al abrigo de la luz.

### ETIQUETADO

En el rótulo se indica por lo menos: el número de unidades internacionales del Factor IX en cada frasco; la cantidad de proteínas en cada frasco; el nombre y la cantidad de cualquier sustancia adicionada, incluyendo la heparina, cuando aplicable; el nombre y el volumen del diluyente necesario para reconstituir la preparación; las condiciones de conservación; el plazo de validez; que la transmisión de agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humanos (este último puede ser indicado alternativamente en el texto del prospecto).

## FACTOR VII DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADA

### Factor VII Coagulationis Humanus Cryodesiccatus

El Factor VII de la coagulación sanguínea de origen humano liofilizado es una fracción proteica del plasma que contiene el Factor VII (un derivado glicoprotéico de cadena simple), pudiendo igualmente contener pequeñas cantidades de su forma activada (el derivado de 2 cadenas o Factor VIIa), así como los Factores II, IX, y X, la Proteína

C y la Proteína S. Es preparado a partir de plasma humano de acuerdo con la monografía Plasma Humano para Fraccionamiento. La actividad de la preparación, reconstituida de acuerdo con las indicaciones que figuran en el rótulo, no es inferior a 15 UI de Factor VII por mililitro.

El método de preparación debe ser desarrollado de modo de mantener la integridad funcional del Factor VII, minimizar la activación de cualquier factor de coagulación (para limitar el potencial trombogénico) y debe incluir una o varias etapas que demuestren eliminar o inactivar los agentes infecciosos conocidos y no conocidos. Si fueren añadidas sustancias para inactivación viral en la etapa de producción, un procedimiento de purificación debe ser validado para demostrar que las concentraciones de esas sustancias fueron reducidas a un nivel aceptable, y que tales residuos no comprometen la seguridad de la preparación. La actividad específica no es inferior a 2 UI de Factor VII por miligramo de proteínas totales, antes de la eventual adición de un estabilizante proteico.

La fracción que contiene el Factor VII es disuelta en un diluyente apropiado. Puede ser adicionado heparina, anti-trombina y otras sustancias auxiliares, como un estabilizante.

No se adiciona cualquier conservante antimicrobiano. La solución es filtrada a través de un filtro esterilizante y después distribuida asépticamente en los frascos finales e inmediatamente congelada. Enseguida es liofilizada y los frascos son cerrados al vacío o bajo gas inerte.

Es demostrada la regularidad del método de producción, en el que se refiere a las actividades de los Factores II, IX y X de la preparación, expresadas en unidades internacionales y en relación a la actividad del Factor VII.

Es demostrada la regularidad del método de producción, en el que se refiere a la actividad del Factor VIIa de la preparación. La actividad del Factor VIIa puede ser determinada, con un Factor Tisular recombinante soluble que no activa el Factor VII en Factor VIIa, pero que tiene función de cofactor específico del Factor VIIa: después de incubación de la mezcla del Factor Tisular recombinante soluble y fosfolípidos con una dilución de la muestra y del plasma deficiente en Factor VII, se junta cloruro de calcio y se determina el tiempo, de coagulación; el tiempo de coagulación es inversamente proporcional a la actividad del Factor VIIa de la muestra.

### IDENTIFICACIÓN

Reconstituir la muestra como indicado en el rótulo, inmediatamente antes de realizar a *Identificación*, el ensayo (con excepción de la solubilidad y del agua) y o determinación.

**A.** Realizar con la muestra, ensayos de precipitación con una serie adecuada de sueros específicos para las varias especies. Se recomienda que el ensayo sea realizado con sueros específicos de proteínas plasmáticas de cada una de las especies domésticas normalmente utilizadas en la preparación de productos biológicos. Se demuestra que la

preparación contiene proteínas de origen humano y presenta resultados negativos con sueros específicos para las proteínas plasmáticas de otras especies.

**B.** La determinación del Factor VII contribuye para identificar la preparación.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Polvo el sólido friable, pudiendo ser blanco, amarillo claro, verde o azul.

**pH (5.2.19).** O pH de la muestra está comprendido entre 6,5 y 7,5.

**Osmolalidad (5.2.28).** La osmolalidad de la muestra no es inferior a 240 mosmol/kg.

**Solubilidad.** Al contenido de un frasco de la muestra juntar el volumen del diluyente indicado en el rótulo, a la temperatura recomendada, y agitar suavemente por como máximo 10 minutos. La muestra disuelven completamente formando una solución límpida o ligeramente opalescente que puede ser coloreada.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Agua.** Determinar por un método apropiado, como *Determinación del agua por el método semimicro (5.2.20.3)*, la *Pérdida por desecación (5.2.9)* o por *Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (5.2.14.)*. No más que 2%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Pirógenos (5.5.2.1).** Inyectar, en cada conejo, por kilogramo de masa corporal, un volumen de la muestra correspondiente a, por lo menos, 30 UI del Factor VII. Cumplela prueba.

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Toxicidad (5.5.2.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

### Factor VII de Coagulación Sanguínea

Proceder conforme descrito en *Determinación del Factor VII de coagulación sanguínea (5.5.1.5)*. La actividad determinada no es inferior a 80% ni superior a 125% de la actividad declarada. El intervalo de confianza ( $P = 0,95$ ) de la actividad determinada no pasa 80% a 125%.

### Factores de Coagulación Activados

Proceder conforme descrito en *Determinación de factores de coagulación ativados (5.5.1.8)*. Para cada una de las diluciones, el tiempo de coagulación no es inferior a 150 segundos.

### Heparina

Se tiver sido adicionada heparina durante a producción, determinar a su cantidad de acuerdo con la monografía *Determinación de la heparina en los factores de coagulación (5.5.1.1)*. La muestra no contiene más del que la cantidad de heparina indicada en el rótulo y no es superior a 0,5 UI de heparina por unidad internacional de Factor VII.

### Proteínas totales

Si necesario, debe-si diluir la preparación reconstituida con una solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) para obtenerse una solución que contenga cerca de 15 mg de proteínas en 2 mL. En un tubo de centrifuga de fondo redondo debe-si introducir 2 mL de esta solución. Añadir 2 mL de solución de molibdato de sodio a 7,5% (p/v) y 2 mL de una mezcla de ácido sulfúrico exento de nitrógeno y agua (1:30). Agitar y centrifugar durante 5 minutos. El líquido sobrenadante debe ser decantado permitiéndose que el tubo sea enxuto sobre un papel de filtro. Determinar el nitrógeno no residuo por el método de *Determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Calcular el tenor en proteínas debiendo ser el resultado multiplicado por 6,25.

### Trombina

Sila muestra contiver heparina, determinar la cantidad presente, como si indica en la *Determinación de la heparina en los factores de coagulación (5.5.1.1)*, y neutralize-a, juntando sulfato de protamina (10 µg de sulfato de protamina neutralizan 1 UI de heparina). Utilizar 2 tubos de ensayo y en cada un mezclen volúmenes iguales de la muestra reconstituida y de solución de fibrinógeno a 0,3% (p/v). Mantener un de los tubos a 37 °C durante 6 horas y o otro a la temperatura ambiente durante 24 horas. En un terceiro tubo, mezclen un volumen de la solución de fibrinógeno con un volumen de solución de trombina humana conteniendo 1 UI por mililitro y colocar el tubo en un baño maría a 37 °C. No se produce coagulación en los tubos de la muestra. Se produce coagulación en 30 segundos en el tubo que contiene trombina.

### ARMAZENAMIENTO

Al abrigo de la luz.

### ETIQUETADO

En el rótulo se indica por lo menos: el número de unidades internacionales del Factor VII en cada frasco; la cantidad de proteínas en cada frasco; el nombre y la cantidad de cualquier sustancia adicionada, incluyendo la heparina, cuando aplicable; el nombre y el volumen del diluyente necesario para reconstituir la preparación; las condiciones de conservación; el plazo de validez; que la transmisión de agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida cuando se administran medicamentos derivados dela sangre o del plasma humanos (este último puede ser indicado alternativamente en el texto del prospecto).





## FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADO

### Factor VIII Coagulationis Sanguinis Humanus Cryodesiccatus

El Factor VIII de la coagulación sanguínea de origen humano liofilizado es una fracción proteica del plasma que contiene una glicoproteína llamada Factor VIII de la coagulación y, en función del método de purificación, cantidades variables del Factor de Von Willebrand. É preparado a partir de una mezcla de plasma obtenida de donadores sanos.

La actividad de la preparación, reconstituida de acuerdo con las indicaciones que figuran en el rótulo del fabricante, no es inferior a 20 UI de Factor VIII:C por mililitro.

El método de preparación incluye dos o más etapas de inactivación viral que demuestran la eliminación o inactivación de los agentes infecciosos virales conocidos. Si fueren utilizadas sustancias para inactivar los virus durante la producción, el proceso de purificación posterior debe demostrar, mediante validación, que la concentración de las sustancias inactivadoras fue eliminada o reducida a niveles aceptables por las normas y que tales eventuales residuos no puedan venir a traer riesgos a los pacientes.

La actividad específica no es inferior a 1 UI de Factor VIII:C por miligramo de proteínas totales, antes de eventual adición de un estabilizante proteico. El Factor VIII liofilizado es disuelto en diluyente especificado por el fabricante. Pueden ser adicionadas sustancias auxiliares, como por ejemplo un estabilizante. No son adicionados conservantes antimicrobianos. La solución es filtrada de modo de proporcionar retención de bacterias, siendo entonces distribuida asépticamente en los recipientes finales e inmediatamente congelada. La misma es liofilizada y los recipientes son cerrados al vacío o bajo gas inerte.

**Validación aplicada a los productos con indicación de poseer una actividad del tipo Factor de Von Willebrand.** En los productos destinados al tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand, ha sido demostrado que el proceso de fabricación da origen a un producto con una composición constante en lo que se refiere al Factor de Von Willebrand. Esta composición puede ser demostrada de varias maneras. Por ejemplo, el número y los varios múltiplos del Factor de Von Willebrand puede ser determinado por electroforesis en gel de agarosa (aproximadamente 1% de agarosa) en presencia de dodecilsulfato de sodio (DSS), con o sin análisis de Western Blot, utilizando una mezcla de plasma humano normal como referencia. La visualización del perfil multimérico puede ser realizada por una técnica inmunoenzimática y la evaluación cuantitativa por densitometría u otros métodos apropiados.

**Productos que presentan copos o partículas después de la reconstitución para uso.** Se ínfimas partículas o copos permanecen después la preparación reconstituida, durante el estudio de validación debe ser demostrado que la potencia no es significativamente influenciada después de la filtración de la preparación.

## IDENTIFICACIÓN

Atende a la prueba *Factor VIII de la coagulación sanguínea humana liofilizado* descrito en *Determinación*.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Polvo el sólido friable blanco o ligeramente amarillo y higroscópico.

**pH (5.2.19).** 6,5 a 7,5.

**Osmolalidad (5.2.28).** Por lo menos 240 mosmol/kg.

**Solubilidad.** Al contenido de un frasco conteniendo la muestra, añadir un volumen del diluyente indicado en el rótulo a la temperatura recomendada y agitar suavemente por como máximo 10 minutos. La muestra disuelven completamente formando una solución límpida o ligeramente opalescente y incolora o ligeramente amarillenta. Cuando el frasco del producto presentar ínfimas partículas o copos después a reconstitución, debe si reconstituir y filtrar la preparación, como descrito en el rótulo. La solución filtrada es clara o ligeramente opalescente.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Agua.** Determinar por un de los métodos a continuación: *Determinación del agua por el método semimicro (5.2.20.3)*, *Pérdida por desecación (5.2.9)* o por *Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (5.2.14)*. Como máximo 2,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Cumplela prueba. Inyectar, en cada conejo, por kilogramo de masa corporal, un volumen correspondiente a, por lo menos, 30 UI del Factor VIII:C.

## DETERMINACIÓN

### Antígenos de superficie de la Hepatite B

Proceder conforme descrito en *Métodos inmunoquímicos (5.6)*. Examinar la muestra reconstituida. No se detecta el antígeno de superficie de la Hepatite B.

### Factor de Von Willebrand Humano

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Determinación del Factor de Von Willebrand Humano (5.5.1.2)*.

**B.** Determinar la actividad del cofactor de la ristocetina. Preparar diluciones apropiadas de la muestra reconstituida y de la preparación de referencia, utilizando como diluyente solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) y albumina humana a 5% (p/v). Añadir, a cada preparación, una cantidad apropiada de una mezcla conteniendo plaquetas humanas

estabilizadas y ristocetina A. Mezclar en una lámina de vidrio con movimientos circulares suaves durante 1 minuto. Dejar en reposo durante 1 minuto y efectuar la lectura del resultado en fondo oscuro y iluminación lateral. A última diluición que presentar una aglutinación nítidamente visible indicará el título de la muestra. Como testimonio negativo debe ser utilizado el diluyente. La actividad determinada es de por lo menos 60% y como máximo 140% de la actividad aprobada para el producto.

#### Factor VIII de la coagulación sanguínea humana liofilizado

Proceder conforme descrito en *Determinación del Factor VIII de la coagulación sanguínea humana liofilizado (5.5.1.7)*. La actividad determinada no es inferior a 80% ni superior a 120% de la actividad indicada. Cumplela prueba.

#### Hemaglutininas anti-A y anti-B

Proceder conforme descrito en *Determinación de títulos de hemaglutininas Anti-A y Anti-B (5.5.1.9)*. Diluir la muestra reconstituida con una solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) hasta una concentración de 3 UI/mL. Las diluciones a 1/64 no presentan señales de aglutinación. Cumplela prueba.

#### Proteínas totales

Proceder conforme descrito en *Determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Si necesario, diluir la preparación reconstituida con una solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) para obtener una solución conteniendo cerca de 15 mg de proteínas en 2 mL. A un tubo de centrifuga de fondo redondo, añadir 2 mL de esta solución, 2 mL de solución de molibdato de sodio a 7,5% (p/v) y 2 mL de mezcla de ácido sulfúrico exento de nitrógeno y agua (1:30). Agitar y centrifugar durante 5 minutos. El líquido sobrenadante debe ser decantado permitiéndose que el tubo sea enxuto sobre un papel de filtro. Calcular el tenor en proteínas multiplicando el resultado por 6,25. Este método puede no ser aplicable a ciertos productos, notablemente a los que no contienen estabilizante proteico como la albumina, siendo utilizado otro método validado para esta determinación.

#### ALMACENAMIENTO

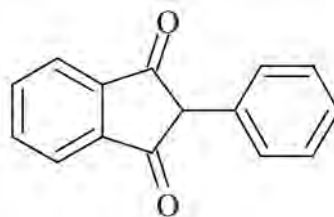
Al abrigo de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. En el rótulo se indica: el número de unidades internacionales del Factor VIII:C y, en los casos apropiados, del Factor de Von Willebrand; la cantidad de proteínas en cada recipiente; el nombre y la cantidad de cualquier sustancia adicionada; el nombre y el volumen del líquido necesario para reconstituir la preparación; las condiciones de conservación; el plazo de validez; que la transmisión de agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humanos (este último puede ser indicado alternativamente en el texto de prospecto).

## FENINDIONA

### Phenindionum



$C_{15}H_{10}O_2$ ; 222,24

fenindiona; 03938

2-Fenil-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona

[83-12-5]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 100,5% de  $C_{15}H_{10}O_2$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, casi inodoro y insípido, o cristales sedosos, blancos o levemente amarillentos.

**Solubilidad.** Insoluble en agua, fácilmente soluble en cloroformo, poco soluble en etanol y éter etílico.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2).** 148 °C a 151 °C, con descomposición.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de fenindiona SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver 0,1 g de la muestra en 30 mL de etanol, con auxilio de calefacción, si necesario. Enfriar, transferir para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el mismo solvente. Diluir sucesivamente hasta 0,0004% (p/v) con hidróxido de sodio 0,1 *M*. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) de esta solución, en la banda de 200 a 400 nm, exhibe máximos en 278 nm y 330 nm. La absorbancia en 278 nm es de 0,54 y en 330 nm es de 0,16.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice  $F_{254}$ , como soporte, y hidroxitolueno butilado a 0,02% (p/v) en mezcla de acetato de etilo-ácido acético glacial (20:4) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución de la muestra a 10 mg/mL en cloruro de metileno.

*Solución (2)*: diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 50 mL con cloruro de metileno.

*Solución (3)*: diluir 2,5 mL de la *Solución (2)* para 10 mL con cloruro de metileno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que la mancha principal obtenida con la *Solución (2)* (2,0%). No más del que una mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* es más intenso que la mancha principal obtenida con la *Solución (3)* (0,5%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra, disolver en hidróxido de sodio 0,1 M y diluir para 250 mL con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, en hidróxido de sodio 0,1 M hasta concentración de 0,0004% (p/v). Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 278 nm, utilizando hidróxido de sodio 0,1 M para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{15}H_{10}O_2$  en la muestra considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 1310$ , en 278 nm, en hidróxido de sodio 0,1 M.

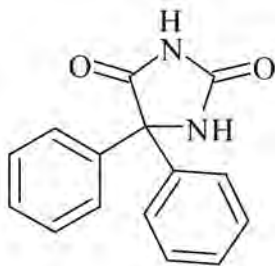
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## CLASE TERAPÉUTICA

Anticoagulante.

## FENITOÍNA Phenytoinum



$C_{15}H_{12}N_2O_2$ ; 252,27  
fenitoína; 03953

5,5-Difenil-2,4-imidazolidinadiona  
[57-41-0]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{15}H_{12}N_2O_2$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en etanol caliente, poco soluble en etanol frío, cloroformo y éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 295 °C a 298 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de fenitoína SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**D.** Solubilizar 10 mg de la muestra en 1 mL de agua y 50  $\mu$ L de solución concentrada de amoníaco. Calentar hasta inicio de ebullición. Añadir 50  $\mu$ L de sulfato cúprico pentahidratado a 5% (p/v) en amoníaco 2 M. Agitar. Se produce precipitado rosa.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Pesar, exactamente, cerca de 1 g de la muestra. Añadir 45 mL de agua y calentar a la ebullición durante 2 minutos. Enfriar y filtrar. Lavar el filtro con agua exenta de dióxido de carbono. Reunir las aguas de lavado en balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua exenta de dióxido de carbono. Homogeneizar. Pipetear 10 mL de la solución obtenida para Erlenmeyer. Añadir 0,15 mL de rojo de metilo SI. Titular con ácido clorhídrico 0,01 M hasta coloración roja. Como máximo 0,5 mL del titulante es gastado para cambio del indicador. Pipetear 10 mL de la solución inicial para Erlenmeyer. Añadir 0,15 mL de azul de bromotimol SI. Titular con hidróxido de sodio 0,01 M hasta coloración azul. Como máximo 0,5 mL del titulante es gastado para cambio del indicador.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de dioxano y hexano (30:75), como fase móvil. Antes de la prueba, lavar la placa con la fase móvil y dejar secar al aire. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución de la muestra a 40 mg/mL en mezcla de acetona y metanol (50:50).

**Solución (2):** solución de la muestra a 2 mg/mL en mezcla de acetona y metanol (50:50).

**Solución (3):** solución de fenitoína SQR a 2 mg/mL en mezcla de acetona y metanol (50:50).

**Solución (4):** solución de benzofenona a 80 µg/mL en mezcla de acetona y metanol (50:50).

**Solución (5):** solución de benzil a 80 µg/mL en mezcla de acetona y metanol (50:50).

**Solución (6):** solución de la muestra a 0,4 mg/mL en mezcla de acetona y metanol (50:50).

**Solución (7):** mezcla de 1 mL de la *Solución (4)* y 1 mL de la *Solución (5)*.

**Procedimiento:** realizar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar bajo corriente de aire frío durante 2 minutos. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha correspondiente a la benzofenona o al benzil obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* no es más intenso que las manchas obtenidas con la *Solución (4)* y la *Solución (5)* (0,2%). Cualquier otra mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de las manchas correspondientes a la fenitoína, benzofenona o benzil, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (6)* (1%). La prueba solamente es válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (7)* presenta de los manchas principales nítidamente separadas.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Determinar en 2 g de la muestra. Utilizar 2 mL de la *solución estándar de plomo (10 ppm Pb)*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa a 105 °C, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,2 g de la muestra, transferir para Erlenmeyer de 250 mL y disolver en 50 mL de dimetilformamida. Titular con metóxido de sodio 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de metóxido de sodio 0,1 M SV equivale a 25,227 mg de  $C_{15}H_{12}N_2O_2$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 250 mm

de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de metanol y agua (55:45).

*Solución muestra:* pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra y transferir para balón volumétrico de 100 mL. Disolver en metanol, completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Transferir 10 mL de la solución obtenida para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de fenitoína SQR en *Fase móvil*, con auxilio de ultrasonido, para obtener solución a 0,1 mg/mL.

*Solución de resolución:* preparar solución conteniendo, aproximadamente, 1,5 mg/mL de benzoína en *Fase móvil*. Mezclar 1 mL de la solución obtenida con 9 mL de la *Solución estándar* y homogeneizar.

Inyectar 20 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,75 para la fenitoína y 1,0 para la benzoína, y a resolución entre los picos de fenitoína y benzoína no es menor que 1,5. Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 1,0%, y el factor de cola para el pico de fenitoína no es mayor que 1,5.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{15}H_{12}N_2O_2$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante.

## FENITOÍNA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{12}N_2O_2$ .

## IDENTIFICACIÓN

El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.



## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Testes de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* tampón tris 0,05 M pH 9,0, 900 mL

*Aparatos:* palas, 100 rpm

*Tiempo:* 120 minutos

*Procedimiento:* inmediatamente después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y filtrar, descartando los primeros mililitros. Pipetear 10 mL del filtrado y transferir para balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con *Fase móvil*, obtenida en *Determinación*, y homogeneizar. Preparar la solución estándar pesando, exactamente, cerca de 75 mg de fenitoína SQR. Transferir para balón volumétrico de 25 mL, disolver en metanol y completar el volumen con el mismo solvente. Pipetear 1 mL de la solución obtenida, transferir para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con o *Medio de disolución*. Pipetear 10 mL de la solución anterior y diluir para 25 mL con *Fase móvil*. Proceder conforme descrito en *Determinación*.

*Tolerancia:* no menos que 70% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{12}N_2O_2$  se disuelven en 120 minutos.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua, metanol, acetonitrilo, trietilamina a 1% (v/v) y ácido acético (500:270:230:5:1).

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de fenitoína para balón volumétrico de 100 mL, añadir cerca de 70 mL de la *Fase móvil* y dejar en ultrasonido por 10 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, cerca de 50 mg de fenitoína SQR y transferir para balón volumétrico de 100 mL. Disolver en, como máximo, 5 mL de metanol con auxi-

lio de ultrasonido. Completar el volumen con la *Fase móvil* y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 25  $\mu$ L de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no debe ser menor que 6500 platos teóricos/metro. El factor de cola no es mayor que 1,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 25  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{15}H_{12}N_2O_2$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## FENITOÍNA SODICA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (1)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 10,0 a 12,3.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de dioxano y hexano (30:75), como fase móvil. Antes de la prueba, lavar la placa con la fase móvil y dejar secar al aire. Aplicar, separadamente, a la placa, 5  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: diluir volumen de la solución inyectable en metanol para obtener solución de fenitoína sódica a 20 mg/mL.

*Solución (2)*: solución a 20 mg/mL de fenitoína sódica SQR en metanol.

*Solución (3)*: solución a 0,1 mg/mL de benzofenona en etanol.

*Solución (4)*: solución a 0,1 mg/mL de benzil en etanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha correspondiente a la benzofenona o al benzil obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* no es más intenso que las manchas obtenidas en los cromatogramas con la *Solución (3)* y la *Solución (4)* (0,5%).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1)**. Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2)**. Como máximo 0,35 UE/mg de fenitoína sódica.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de metanol y agua (55:45).

*Solución muestra*: transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 0,25 g de fenitoína sódica para balón volumétrico de 100 mL. Completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

*Solución estándar*: disolver cantidad, exactamente pesada, de fenitoína sódica SQR en la *Fase móvil* y diluir para obtener solución a 0,25 mg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El factor de cola no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$  en la solución inyectable a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

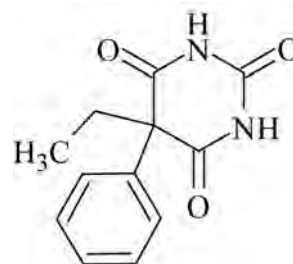
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio tipo I, protegidos de la luz, en temperatura inferior a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## FENOBARBITAL Phenobarbitalum



$C_{12}H_{12}N_2O_3$ ; 232,24

fenobarbital; 03960

5-Etil-5-fenil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidinatriona

[50-06-6]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o cristales incoloros inodoros.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, fácilmente soluble en etanol, ligeramente soluble en éter etílico. Soluble en carbonatos y hidróxidos diluidos.

**Constantes físico químicas.**

*Banda de fusión (5.2.2)*: 174 °C a 178 °C.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de *Identificación A*. puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas B., C., D., E. y F. Las pruebas de *Identificación C.* y D. pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas A., B., E. y F.

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, desecada y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de fenobarbital SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 400 nm, de solución obtenida en el método

**B.** de *Determinación*, exhibe máximos y mínimos idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de amoníaco 13,5 M, etanol y cloroformo (5:15:80), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: solución a 1 mg/mL de la muestra en etanol.

*Solución (2)*: solución a 1 mg/mL de fenobarbital SQR en etanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**D.** A relación entre los tiempos de retención del pico principal y del pico del estándar interno en el cromatograma de la solución muestra, obtenida en el método **C.** de *Determinación*, corresponde a la relación entre los tiempos de retención del pico principal y del pico del estándar interno en el cromatograma de la solución estándar.

**E.** Responde la reacción de barbitúrico sin sustituyente no nitrógeno (**5.3.1.1**). Utilizar solución a 1 mg/mL en metanol.

**F.** Agitar 0,1 g de la muestra con 4 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y 1 mL de agua y filtrar. Añadir a 2 mL del filtrado, 0,25 mL de cloruro de mercurio 0,2 M. Se produce precipitado blanco que se disuelve por la adición de 5 mL de hidróxido de amonio 6 M.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 10% (p/v) en mezcla de hidróxido de sodio 2 M y agua (2:3) mantem-si límpida (**5.2.25**).

**Acidez.** Ebulir, durante 2 minutos, 1 g de la muestra en 50 mL de agua. Enfriar y filtrar. Añadir, a 10 mL del filtrado, 0,15 mL de rojo de metilo SI. La solución se torna amarillo anaranjada. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV. No más que 0,1 mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV es necesario para producir coloración amarilla nítida.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de amoníaco 13,5 M, etanol y cloroformo (5:15:80), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación:

*Solución (1)*: disolver 0,1 g de la muestra en etanol y completar para 10 mL con el mismo solvente.

*Solución (2)*: diluir 0,5 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con etanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar con difenilcarbazona mercúrica SR, dejar secar al aire y nebulizar con hidróxido de potasio etanólico SR recién preparada. Calentar la placa a 105 °C por 5 minutos y examinar inmediatamente. Cualquier mancha secundaria obtenida con la *Solución (1)* diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%).

**Pérdida por desecación. (5.2.9).** Desechar en estufa, a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 1%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Pesar, exactamente, cerca de 0,4 g de muestra, transferir para Erlenmeyer de 125 mL y disolver en 50 mL de etanol, previamente neutralizado con hidróxido de sodio 0,1 M SV, utilizando seis gotas de timolfaleína SI. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 23,220 mg de C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 50 mg de muestra, transferir para balón volumétrico de 50 mL, disolver en 5 mL de etanol y completar el volumen con tampón boratelo pH 9,6. Diluir, sucesivamente, hasta concentración de 0,001% (p/v), utilizando el mismo solvente. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente y fenobarbital SQR en lugar de la muestra. Medir la absorbancia de las soluciones resultantes en 240 nm, utilizando tampón boratelo pH 9,6 para el ajuste del cero. Calcular el tenor de C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> en la muestra, a partir de las lecturas obtenidas.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de *Fase móvil* de 1,2 mL/minuto.

*Tampón acetato pH 4,5*: disolver cerca de 6,6 g de acetato de sodio trihidratado y 3 mL de ácido acético glacial en 1000 mL de agua y ajustar, si necesario, con ácido acético glacial para pH de 4,5 ± 0,1.

*Fase móvil*: mezcla de *Tampón acetato pH 4,5* y metanol (56:44).

*Diluyente*: mezclen *Tampón acetato pH 4,5* y metanol (1:2)

*Solución estándar interno*: disolver cantidad exactamente pesada de la cafeína SQR en *Diluyente* para obtener solución a 0,6 mg/mL.

*Solución muestra*: transferir, exactamente, cerca de 60 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 10 mL de *Solución estándar interno* y cerca de 60 mL de *Diluyente*. Llevar a baño de ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con *Diluyente*.

*Solución estándar*: transferir, exactamente, cerca de 60 mg de fenobarbital SQR para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 10 mL de *Solución estándar interno* y cerca de 60 mL de *Diluyente*. Llevar a baño de ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con *Diluyente*, para obtener solución conteniendo 0,6 mg/mL de fenobarbital.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,4 para la cafeína y 1,0 para o fenobarbital. El factor de cola no es mayor que 2,0. La resolución entre fenobarbital y cafeína no debe ser menor que 1,2. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos correspondientes a la fenobarbital y cafeína. Calcular el tenor de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas para la relación fenobarbital/cafeína con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante, hipnótico, sedativo.

## FENOBARBITAL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 60 mg de fenobarbital para matraz, añadir 50 mL de cloroformo, homogeneizar y filtrar. Evaporar hasta sequedad. Secar el residuo en estufa a 105 °C por 2 horas. El residuo responde al prueba A. de *Identificación* de la monografía de Fenobarbital.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método A. de *Determinación*, exhibe máximos

y mínimos idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**C.** A relación entre los tiempos de retención del pico principal y del pico del estándar interno en el cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de *Determinación*, corresponde a la relación entre los tiempos de retención del pico principal y del pico del estándar interno en el cromatograma de la *Solución estándar*.

**D.** El residuo obtenido en la prueba A. de *Identificación* funde entre 174 °C y 178 °C.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 100 mL conteniendo 5 mL de agua y Aguardar desintegración total del comprimido. Añadir 5 mL de etanol y 60 mL de tampón boratelo pH 9,6. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Agitar, mecánicamente, por 15 minutos, completar el volumen con o tampón. Proseguir conforme descrito en el método A. de *Determinación* a partir de “Homogeneizar y filtrar”.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir con tampón boratelo pH 9,6 hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 240 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de fenobarbital SQR en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en tampón boratelo pH 9,6.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  se disuelven en 45 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.



## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación

**A.** Por *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (5.2.14). Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de fenobarbital para balón volumétrico de 50 mL, disolver en 5 mL de etanol y añadir 35 mL de tampón boratelo pH 9,6. Dejar en ultrasonido por 15 minutos, completar el volumen con o tampón. Homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, con el mismo solvente, hasta concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir la absorbancia de las soluciones resultantes en el largo de onda de 240 nm, utilizando tampón boratelo pH 9,6 para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Por *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Proceder conforme descrito en el método **C.** de *Determinación* de la monografía de *Fenobarbital*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 60 mg de fenobarbital para balón volumétrico de 50 mL, añadir 4 mL de *Solución de estándar interno* y 30 mL de *Diluyente*. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Agitar mecánicamente por 15 minutos, completar el volumen con el *Diluyente*, homogeneizar y filtrar.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos correspondientes al fenobarbital y la cafeína. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para la relación fenobarbital/cafeína, con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## FENOBARBITAL SOLUCIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ . Contiene agentes estabilizantes y alcalinizantes apropiados.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Transferir volumen de la solución oral, equivalente a 0,4 g de fenobarbital, para embudo de separación de 125 mL conteniendo 20 mL de agua, añadir 5 mL de hidróxido de sodio M, homogeneizar y extraer con de los porciones de 10 mL de cloroformo, descartando la capa orgánica. Añadir 5 mL de ácido clorhídrico 3 M y extraer con de los

porciones de 25 mL de cloroformo, filtrar, recolhendo los extractos orgánicos en matraz. Evaporar hasta sequedad. Secar el residuo en estufa a 105 °C por 2 horas. El residuo responde al prueba **A.** de *Identificación* de la monografía de Fenobarbital.

**B.** A relación entre los tiempos de retención del pico principal y del pico del estándar interno en el cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a la relación entre los tiempos de retención del pico principal y del pico del estándar interno en el cromatograma de la *Solución estándar*.

**C.** El residuo obtenido en la prueba **A.** de *Identificación* funde entre 174 °C y 178 °C (5.2.2).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 9,2 a 10,2.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en el método **C.** de *Determinación* de la monografía de *Fenobarbital*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* transferir volumen de la solución oral, equivalente a 0,6 g de fenobarbital, para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con el *Diluyente*. Transferir 10 mL para balón volumétrico de 50 mL, añadir 4 mL de *Solución de estándar interno* y completar el volumen con el *Diluyente*.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos correspondientes al fenobarbital y la cafeína. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  en la solución oral a partir de las respuestas obtenidas para la relación fenobarbital/cafeína, con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

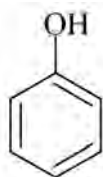
En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## FENOL

### Phenolum



$C_6H_6O$ ; 94,11  
fenol; 03968  
Fenol  
[108-95-2]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de  $C_6H_6O$ , en relación a la sustancia anhidra.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Cristales aciculares incoloros o masa cristalina blanca, olor característico, corrosivo, irritante para mucosas y piel, deliquescente. Oscurece cuando expuesto al aire y la luz.

**Solubilidad.** Soluble en agua, muy soluble en etanol, éter etílico, cloroformo, glicerol y aceites fijos y volátiles, insoluble en éter de petróleo.

### Constantes físico químicas.

*Temperatura de congelamiento (5.2.4):* por lo menos 39 °C.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** A 5 mL de una solución acuosa de la muestra a 2% (p/v), añadir una gota de solución acuosa de cloruro férrico a 5% (p/v). Se desarrolla coloración violeta. Añadir 10 mL de etanol a 90% (v/v). La coloración se torna amarilla.

**B.** Añadir agua de bromo SR a una solución acuosa de la muestra a 1% (p/v). Se produce un precipitado blanco que se disuelve inmediatamente, pero que se torna permanente después adición de exceso de reactivo.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución de 1 g de la muestra en 15 mL de agua es límpida (5.2.25).

**Acidez.** A 5 mL de una solución de 1 g de la muestra en 15 mL de agua, añadir una gota de anaranjado de metilo SI. Se produce coloración amarilla.

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 0,5%.

**Residuo por evaporación.** Pesar, exactamente, cerca de 5 g de la muestra, evaporar en baño maría y secar a 105 °C por 1 hora. La masa del residuo no debe ser superior a 2,5 mg.

### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,2 g de la muestra, disolver en agua y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. Transferir 25 mL de la solución para un Erlenmeyer con tapa y añadir 50 mL de bromo 0,05 M SV y 5 mL de ácido clorhídrico. Tapar, agitar ocasionalmente durante 20 minutos y dejar al abrigo de la luz por 15 minutos. Añadir 5 mL de solución de yoduro de potasio a 20% (p/v) y agitar suavemente. Titular con tiosulfato de sodio 0,1 M SV. Añadir 3 mL de solución de almidón SI y 10 mL de cloroformo cuando a coloración de la solución permanezca levemente amarillenta. Continuar la titulación con agitación vigorosa hasta o desaparición del color azul. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de bromo 0,05 M SV equivale a 1,569 mg de  $C_6H_6O$ .

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, protegidos de la luz.

### ETIQUETADO

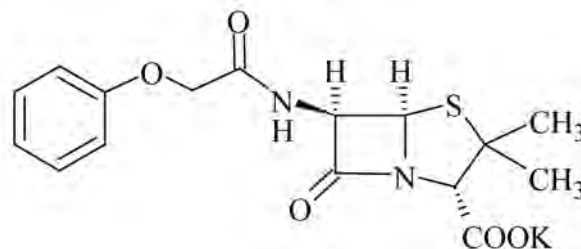
Observar la legislación vigente.

### CATEGORÍA

Antiséptico, conservante y antipruriginoso.

## FENOXIMETILPENICILINA POTÁSICA

### Phenoxymethylpenicillinum kalicum



$C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ ; 388,48

fenoximetilpenicilina potásica; 03996

Sal de potasio del ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenoxiacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico (1:1)

[132-98-9]

Presenta teor de, por lo menos, 1380 UI y, como máximo, 1610 UI de fenoximetilpenicilina ( $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ ) por miligramo, con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco, inodoro.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, poco soluble en etanol y insoluble en acetona.

### Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +220° a +235°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 1% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

## IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de *Identificación B.* y *C.* pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas *A.* y *D.* La prueba de *Identificación A.* puede ser omitido si fueren realizadas las pruebas *B.*, *C.* y *D.*

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de fenoximetilpenicilina potásica SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice H, como soporte, y mezcla de acetona y acetato de amonio a 15,4% (p/v) con el pH ajustado para 5,0 con ácido acético glacial (30:70), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 1 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 5 mg/mL de la muestra en agua.

*Solución (2):* solución a 5 mg/mL de fenoximetilpenicilina potásica SQR en agua.

*Solución (3):* solución conteniendo 5 mg/mL de benzilpenicilina potásica SQR y 5 mg/mL de fenoximetilpenicilina potásica SQR en agua.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y exponer a vapores de yodo hasta el apareamiento de las manchas. Examinar bajo luz visible. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. La prueba no es válida a menos que el cromatograma de la *Solución (3)* presente de los manchas nítidamente separadas.

**C.** Transferir 2 mg de la muestra para un tubo de ensayo. Humedecer con 0,05 mL de agua y añadir 2 mL de la mezcla de 2 mL de solución de formaldehído con 100 mL de ácido sulfúrico. Agitar el tubo. Se desarrolla coloración marrón rojiza. Inmergir el tubo en baño maría durante 1 minuto. La coloración marrón-rojiza se torna más oscura.

**D.** Responde a las reacciones del ion potasio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,0 a 7,5. Determinar en solución acuosa a 3% (p/v).

**Límite de ácido fenoxiacético.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada

a grupo octadecilsilano (5 µm), mantido a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Tampón fosfato pH 6,6:* transferir 250 mL de fosfato de potasio monobásico 0,2 M y 82 mL de hidróxido de sodio 0,2 M para balón volumétrico de 1000 mL. Completar volumen con agua y homogeneizar.

*Fase móvil:* mezcla de agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (65:35:1). Hacer los ajustes necesarios.

*Solución estándar:* solución de ácido fenoxiacético a 0,1 mg/mL en *Tampón fosfato pH 6,6*.

*Solución muestra:* solución de la muestra a 20 mg/mL en *Tampón fosfato pH 6,6*. Utilizar la solución en el mismo día.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El factor de cola no es mayor que 1,5 y el desvío estándar relativo de las áreas de réplicas bajo los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Como máximo 0,5% de ácido fenoxiacético.

**Límite de 4-hidroxifenoximetilpenicilina.** Utilizar el cromatograma obtenido en *el Determinación* y calcular el porcentaje de 4-hidroxifenoximetilpenicilina en la muestra empleando a fórmula:  $100r_h/r_s$ , donde  $r_h$  es el área bajo el pico de 4-hidroxifenoximetilpenicilina y  $r_s$  es la suma de las áreas bajo los picos de 4-hidroxifenoximetilpenicilina y fenoximetilpenicilina. Como máximo 5,0%.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa a 105 °C. Como máximo 1,5%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

*Microorganismo:* *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.

*Medios de cultivo:* medio de cultivo número 1, para mantenimiento del microorganismo y preparo del inóculo; medio de cultivo número 2, para la capa base.

*Solución muestra:* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)* para obtener solución a 100 UI/mL. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones 0,2 UI/mL, 0,4 UI/mL y 0,8 UI/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)* para completar el volumen.

**Solución estándar:** disolver cantidad exactamente pesada de fenoximetilpenicilina potásica en *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)* para obtener solución a 100 UI/mL. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones 0,2 UI/mL, 0,4 UI/mL y 0,8 UI/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)* para completar el volumen.

**Procedimiento:** añadir 21 mL de medio de cultivo número 2 en cada placa, esperar solidificar, añadir 4 mL de inóculo a 1% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando a los cilindros, 0,2 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la potencia de la muestra, en UI de fenoximetilpenicilina por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con las soluciones estándar y muestra.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantido a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

**Fase móvil:** mezcla de agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (650:350:5,75). Hacer los ajustes necesarios.

**Solución muestra:** disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en *Fase móvil* para obtener solución a 2,5 mg/mL.

**Solución estándar:** disolver cantidad, exactamente pesada, de fenoximetilpenicilina potásica SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 2,5 mg/mL.

**Solución de resolución:** preparar solución en *Fase móvil* conteniendo aproximadamente 2,5 mg de benzilpenicilina potásica y 2,5 mg de fenoximetilpenicilina por mililitro.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,8 para benzilpenicilina y 1,0 para fenoximetilpenicilina. La resolución entre los picos de benzilpenicilina y fenoximetilpenicilina no es menor que 3,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 1,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo o mayor pico de fenoximetilpenicilina y de cualquier pico con tiempo de retención relativo al pico principal de fenoximetilpenicilina de aproximadamente 0,4. Calcular el tenor en UI de fenoximetilpenicilina (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S) por miligramo de la muestra a partir de las respuestas obtenidas para la suma de las áreas bajo los picos con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos y protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibiótico.

## FIBRINOGENIO HUMANO LIOFILIZADO *Fibrinogenum Humanum Cryodesiccatus*

El fibrinógeno humano liofilizado contiene la fracción soluble del plasma humano que, por adición de la trombina es transformado en fibrina. O fibrinógeno debe ser obtenido a partir del *Plasma Humano para Fraccionamiento*. La preparación puede contener aditivos, como sales, tampones o estabilizantes. La preparación reconstituida con el volumen de diluyente indicado en el rótulo debe contener por lo menos, 10 g/L de fibrinógeno.

El método de preparación comprende una o varias etapas que demostraron eliminar agentes infecciosos conocidos; ha sido demostrado que los residuos, en el producto final de las sustancias eventualmente utilizadas en los procesos destinados a la inactivación viral o en los procesos de purificación debidamente validados posteriores no tienen cualquier efecto indeseable en los pacientes.

No se debe añadir al plasma ningún antibiótico y la preparación no debe contener ningún conservante antimicrobiano.

El método de preparación debe ser tal que la actividad específica (teor en fibrinógeno en relación al teor en proteínas totales) no es inferior a 80%. Se fuese adicionado a la preparación un estabilizante proteico (por ejemplo, la albumina humana) esa debe satisfacer a las exigencias para la actividad específica del fibrinógeno antes de la adición del estabilizante.

Durante el fraccionamiento del plasma humano, podrá ser obtenido al mismo tiempo o fibrinógeno y la albumina. La determinación de la actividad específica de la albumina debe ser entonces, determinada por un método inmunológico apropiado y la cantidad determinada debe ser sustraída de la cantidad de proteínas totales para el cálculo de actividad específica.

## IDENTIFICACIÓN

Reconstituir la muestra, según las indicaciones que constan en el rótulo, realizar ensayos de precipitación con varios sueros específicos de diferentes especies. Es recomendable que el ensayo sea realizado con sueros específicos de las proteínas plasmáticas de cada especie de animal doméstico, corrientemente, utilizado para la preparación de productos de origen biológico. La muestra debe contener proteínas de origen humano y da resultados negativos con los sueros específicos de las proteínas plasmáticas de otras especies. La determinación de la muestra contribuye para *Identificación* de la preparación.





## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Polvo el sólido friable, blanco, o amarillo pálido.

**pH (5.2.19).** 6,5 a 7,5.

**Osmolalidad (5.2.28).** A Osmolalidad de la muestra reconstituida no es inferior a 240 mosmol/kg.

**Solubilidad.** Añadir el volumen de diluyente, indicado en el rótulo, al contenido del frasco. A temperatura de 20 °C a 25 °C, o fibrinógeno disuelven en 30 minutos, originando una preparación casi incolora y ligeramente turbia.

**Estabilidad de la preparación.** Después reconstitución de la preparación a la temperatura de 20 °C a 25 °C, dejar en reposo. No debe aparecer cualquier señal de gelificación en el transcurso de los 60 minutos que siguen a la reconstitución.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Agua.** Determinar por un de los métodos: *Determinación del agua por el método semimicro (5.2.20.3)*, *Pérdida por desecación (5.2.9)* o por *Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (5.2.14)*. Como máximo 2,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Inyectar, por quilogramo de masa corporal, en cada conejo, un volumen correspondiente a 30 mg, por lo menos, de fibrinógeno calculado en relación a la cantidad indicada en el rótulo. Cumplela prueba.

**Toxicidad (5.5.2.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

### Antígenos de superficie de la Hepatite B

Examinar la muestra reconstituida conforme descrito en *Métodos Inmunoquímicos (5.6)*. No debe ser detectado el antígeno de superficie de la Hepatite B.

### Fibrinógeno

Mezclar 0,2 mL de la muestra reconstituida con 2 mL de tampón apropiado (pH 6,6 a 6,8) conteniendo una cantidad suficiente de trombina (cerca de 3 UI/mL) y calcio (0,05 mol/L). Mantener la mezcla a la temperatura de 37 °C durante 20 minutos, separar el precipitado por centrifugación (5000 g por 20 minutos) y lavar, cuidadosamente, con una solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v). Determinar el tenor de nitrógeno por el método *Determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl (5.3.3.2)* y calcular la cantidad de fibrinógeno (proteínas coagulables) multiplicando el resultado por 6,0. El tenor es, por lo menos, 70,0% y, como máximo, 130,0% de la cantidad indicada en el rótulo. También, están disponibles en el mercado, conjuntos destinados a las determinaciones cuantitativas,

manuales o automatizadas, de fibrinógeno en plasma citratado por método de formación del coágulo. Esos conjuntos se basan en una cantidad óptima de trombina bovina que es adicionada a un plasma diluido a 1:10. El tiempo de coagulación medido debe ser inversamente relacionado a la concentración de fibrinógeno en la muestra probada. Esos conjuntos deben estar registrados en el órgano competente y debidamente validados en conformidad con los estándares del National Committee for Clinical Standards: Collection Transport and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and Performance of Coagulation Assays. 1991. NCCLS Document H21 - A2 pueden ser utilizados en unidades hemoterápicas que produzcan crioprecipitados a partir del plasma fresco congelado y tengan necesidad de cuantificar el fibrinógeno plasmático.

## ARMAZENAMIENTO

Al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

En el rótulo, debe indicarse la cantidad de fibrinógeno contenida en el frasco, el nombre y el volumen del diluyente a ser utilizado para reconstituir la preparación, en los casos apropiados, el nombre y la cantidad de estabilizante proteico utilizado en la preparación.

---

## CINTA ADHESIVA

---

Consiste en tejido y/o película uniformemente revestido en una de las partes, por una capa adhesiva sensible a la presión.

## CARACTERÍSTICAS

**Dimensiones.** Determinar el largo de la cinta adhesiva. Como mínimo 98,0% del valor declarado. Determinar el ancho en cinco puntos uniformemente separados a lo largo de la línea central de la cinta y calcular el promedio. Por lo menos, 95,0% del valor declarado.

**Resistencia a la tracción (5.7.1).** Determinar la resistencia a la tracción de la cinta después de desenrollar y condicionar durante un período mínimo de cuatro horas en atmósfera estándar de 65% ± 2% de humedad relativa, a 21 °C ± 1,1 °C, utilizando un dispositivo tipo péndulo. Proseguir conforme descrito en *Resistencia a la tracción*. La cinta fabricada a partir de tejido deberá presentar resistencia a la tracción de, por lo menos, 20,41 kg por 2,54 cm de ancho. La cinta fabricada a partir de película polimérica deberá presentar resistencia a la tracción de, como mínimo, 3 kg por 2,54 cm de ancho.

**Adherencia a la superficie.** A partir de la muestra fabricada en tejido, cortar una banda de 2,54 cm de ancho y aproximadamente 15 cm de largo. A una de las extremidades de la cinta, de superficie igual a 12,90 cm<sup>2</sup>, 2,54 cm de ancho por 5,08 cm de largo, aplicar presión equivalente a 850 g contra una superficie limpia de vidrio, plástico o acero inoxidable. Ejercer a presión con ayuda de un rollo de caucho, por dos veces consecutivas a una velocidad de 30 cm por minuto.

Ajustar la temperatura de la superficie y de la cinta en 37 °C (5.7.1) y conducir la prueba inmediatamente conforme descrito en Resistencia a la tracción. Utilizar un dispositivo tipo péndulo, siendo la ruptura efectuada paralelamente a la urdimbre y a la superficie. El valor promedio de por lo menos 10 pruebas deberá ser, por lo menos, 18 kg.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Aplicable cuando a fita es declarada estéril. Cumplela prueba.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

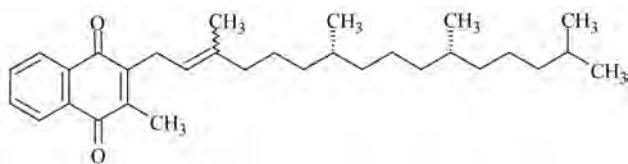
En embalajes bien cerrados, protegidos de la luz y del calor excesivo.

La cinta adhesiva, cuando declarada estéril o esterilizada, deberá ser acondicionada de modo que su esterilidad sea mantenida contra contaminación posterior.

## ROTULAGEM

Observar legislación vigente.

### FITOMENADIONA Phytomenadionum



$C_{31}H_{46}O_2$ ; 450,70

fitomenadiona; 04060

2-Metil-3-[(2*E*,7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetrametil-2-hexadecen-1-il]-1,4-naftalenodiona  
[84-80-0]

Fitomenadiona es una mezcla de los isómeros *E* y *Z* que contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 103,0% de  $C_{31}H_{46}O_2$ . Contiene, como máximo, 21,0% del isómero *Z*.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido límpido, amarillo a ámbar, muy viscoso, oleoso, inodoro o casi inodoro. É estable al aire, pero se descompone por la exposición a la luz.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble con etanol absoluto, benceno, cloroformo, éter etílico y aceites vegetales, ligeramente soluble en etanol.

## Constantes físico químicas.

**Índice de refracción (5.2.6):** 1,523 a 1,526.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la película fino de la muestra presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de fitomenadiona SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,001% (p/v) en *n*-hexano, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución de fitomenadiona SQR, preparada de manera idéntica.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** La solución a 5% (v/v) en etanol absoluto es neutra al papel tornasol.

**Menadiona.** Mezclar cerca de 20 mg de la muestra con 0,5 mL de mezcla de volúmenes iguales de amoníaco SR y metanol. Añadir una gota de cianoacetato de etilo y agitar levemente. No se desarrolla coloración púrpura o azul.

**Límite de (*Z*)-fitomenadiona.** Proceder conforme descrito en *Determinación*. Calcular el tenor de (*Z*)-fitomenadiona en la muestra a partir de la fórmula:

$$100 \times a_z / (a_z + a_e),$$

en que

$a_z$  = área bajo el pico de (*Z*)-fitomenadiona obtenida con la *Solución muestra*;

$a_e$  = área bajo el pico de (*E*)-fitomenadiona obtenida con la *Solución muestra*.

Como máximo 21,0%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Proteger las soluciones de la exposición a la luz directa. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice (5 µm), mantenida a 30 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de *n*-hexano y alcohol *n*-amílico (2000:1,5).

*Solución de estándar interno:* disolver cantidad, exactamente pesada, de benzoato de colesterila en *Fase móvil*, para obtener solución a 2,5 mg/mL.

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 60 mg de la muestra para balón volumétrico de 50 mL y disolver en 20 mL de *Fase móvil*. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Transferir 4 mL de la solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar. Transferir 10 mL de la solución obtenida y 7 mL de la *Solución estándar*

*interno* para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

**Solución estándar:** transferir, exactamente, cerca de 60 mg de fitomenadiona SQR para balón volumétrico de 50 mL y disolver en 20 mL de *Fase móvil*. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Transferir 4 mL de la solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar. Transferir 10 mL de la solución obtenida y 7 mL de la *Solución de estándar interno* para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 50 µL de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,7 para benzoato de colestera, 0,9 para (*Z*)-fitomenadiona y 1,0 para (*E*)-fitomenadiona. La resolución entre (*Z*)-fitomenadiona y (*E*)-fitomenadiona no es menor que 1,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 50 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub> en la muestra a partir de las respuestas obtenidas para la relación (área de (*Z*)-fitomenadiona + área de (*E*)-fitomenadiona) / área de benzoato de colestero, con la *Solución estándar* y *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

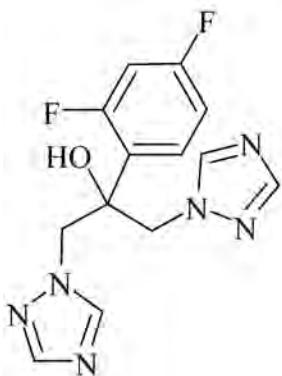
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antihemorrágico.

## FLUCONAZOL Fluconazolium



C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O; 306,27  
fluconazol; 04109

*α*-(2,4-Difluorfenil)-*α*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-etanol  
[86386-73-4]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o casi blanco, inodoro.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, fácilmente soluble en metanol, soluble en etanol y acetona, ligeramente soluble en alcohol isopropílico y cloroformo, poco soluble en tolueno. Soluble en soluciones diluidas de ácidos minerales y hidróxidos alcalinos.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 138 °C a 140 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de fluconazol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,02% (p/v) de la muestra en hidróxido de sodio 0,1 *M*, exhibe máximo en 261 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de fluconazol SQR.

**C.** Disolver 50 mg de la muestra en 1 mL de acetona. Añadir, bajo agitación, cinco a ocho gotas de ácido crómico a 5% (p/v). Se produce precipitado en cinco segundos.

**D.** Añadir a 50 mg de la muestra, 3 mL de cloruro férrico a 1% (p/v) en ácido acético glacial y agitar. Añadir ácido sulfúrico *M* cuidadosamente por las paredes del tubo. La coloración debe pasar a anaranjado y amarillo.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 5% (p/v) en metanol es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**Hierro (5.3.2.4).** Disolver 0,5 g de la muestra en 5 mL de etanol. Añadir 5 mL de agua, homogeneizar y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para hierro, Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el residuo obtenido en la prueba de *Cenizas sulfatadas* y proceder conforme descrito no *Método III*, a partir de “añadir 4 mL de ácido clorhídrico 6 *M*...”. Utilizar 2,5 mL de *Solución estándar de plomo (10 ppm Pb)* para *Preparación estándar*. Como máximo 0,0025% (25 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa, a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra y disolver en 50 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente o utilizando cloruro de metilrosanilina SI como indicador. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 15,314 mg de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antifúngico.

### FLUCONAZOL CÁPSULAS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ .

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Agitar cantidad del polvo equivalente a 10 mg de fluconazol con 20 mL de metanol. Filtrar y evaporar el filtrado hasta sequedad. El residuo responde al prueba A. de *Identificación* de la monografía de Fluconazol.

**B.** Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de fluconazol para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 70 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Dejar en ultrasonido por 10 minutos, completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Diluir con ácido clorhídrico 0,1 M, hasta concentración de 0,02% (p/v). El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,02% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, exhibe máximo en 261 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de fluconazol SQR.

**C.** Disolver cantidad del polvo equivalente a 0,25 g de la muestra en 5 mL de acetona y filtrar. Añadir, bajo agitación, cinco a ocho gotas de ácido crómico a 5% (p/v). Se produce precipitado en cinco segundos.

**D.** Añadir 3 mL de cloruro férrico a 1% (p/v) en ácido acético glacial a una cantidad del polvo equivalente a 50 mg de fluconazol y agitar. Añadir ácido sulfúrico M cuidadosamente por las paredes del tubo. La coloración debe pasar a anaranjado y amarillo.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba. Proceder conforme descrito en el método A. de *Determinación*.

#### PRUEBA DE DISOLUCIÓN

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alicuota del medio de disolución, filtrar y medir las absorbancias de las soluciones en 261 nm (5.2.14), utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de fluconazol SQR en la concentración de 0,02% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  se disuelven en 30 minutos.

#### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de fluconazol para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 70 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Dejar en ultrasonido por 10 minutos, completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Diluir con ácido clorhídrico 0,1 M, hasta concentración de 0,02% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 261 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  en las cápsulas a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 260 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a 30 °C; flujo de la *Fase móvil* de 0,8 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua y acetonitrilo (78:22).

*Solución muestra:* pesar as cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las



cápsulas. Transferir, exactamente, cantidad del polvo equivalente a 50 mg de fluconazol para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 70 mL de *Fase móvil* y dejar en ultrasonido por 10 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de fluconazol SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 0,5 mg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  en las cápsulas a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## FLUNITRAZEPAM COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 92,5% y, como máximo, 107,5% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en *Determinación*, exhibe máximos y mínimos idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (**5.2.17.1**), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de nitrometano, éter etílico, *n*-heptano y amoníaco a 25% (v/v) (30:60:15:2,5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 20 mg de flunitrazepam y añadir 20 mL de metanol, agitar y filtrar.

*Solución (2):* solución de flunitrazepam SQR a 1 mg/mL en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar con solución de hidróxido de sodio a 10% (p/v). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumple o test

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Pesar, individualmente, y transferir cada comprimido para tubo de centrifugación, añadir 5 mL de agua y dejar en ultrasonido hasta desintegración del comprimido. Añadir 25 mL de metanol, dejar en ultrasonido por 3 minutos y agitar por 10 minutos. Centrifugar por 10 minutos, filtrar el sobrenadante en membrana con porosidad de 0,45 µm. Diluir, sucesivamente en metanol hasta la concentración de 0,0016% (p/v). Proceder conforme descrito en *Determinación*, a partir de "Preparar solución estándar...". Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$  en cada comprimido a partir de las lecturas obtenidas.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* fluido gástrico simulado, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (**5.2.17.4**). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 279 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* transferir 670 mL de fosfato de potasio monobásico 0,05 M para balón volumétrico de 1000 mL y completar el volumen con acetonitrilo. Ajustar el pH de la solución para 6,2 con solución de hidróxido de potasio 0,25 M.

*Solución muestra:* después de la prueba, retirar alícuota suficiente del medio de disolución, filtrar, a través de membrana 0,45 µm, enfriar y diluir en *Medio de disolución*, si necesario, hasta la concentración de 1,1 µg/mL.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, cerca de 22 mg de flunitrazepam SQR, transferir para balón volumétrico de 250 mL, añadir 100 mL de metanol y dejar en ultrasonido hasta completa disolución. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Diluir, sucesivamente, en *Medio de disolución* para obtener solución a 1,1 µg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 100 µL de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$  disuelta en el medio, a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

*Tolerancia:* no menos que 85% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$  se disuelven en 45 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir, exactamente, para balón volumétrico de 100 mL, cantidad del polvo equivalente a 16 mg de flunitrazepam. Añadir 10 mL de agua y agitar hasta completa disolución. Completar el volumen con metanol, agitar, en agitador magnético, por 20 minutos y filtrar, a través de membrana 0,45  $\mu$ m. Diluir, sucesivamente, en metanol, hasta la concentración de 0,0016% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando metanol como solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 309 nm (5.2.14), utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

### FLUNITRAZEPAM SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$ . Solución estéril en agua para inyectables o en otro solvente adecuado.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en *Determinación*, exhibe máximos y mínimos idénticos al observado en el espectro de la solución estándar.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice 60 GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de cloroformo, metanol y hidróxido de amonio a 25% (v/v) (90:10:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación. Proceder al abrigo de la luz directa.

*Solución (1):* diluir volumen de la solución inyectable en etanol para obtener concentración de aproximadamente 0,5 mg/mL.

*Solución (2):* solución de flunitrazepam SQR a 0,5 mg/mL en etanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar con yoduro de potasio y subnitrito de bismuto SR. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. Podem aparecer otras manchas debido a la presencia de los excipientes.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 3.9 a 4.7.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Teste de esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Cumplela prueba. Inyectar 0,5 mL/kg, empleando flunitrazepam a 0,2 mg/mL en solución fisiológica.

## DETERMINACIÓN

Transferir volumen de la solución inyectable, equivalente a la 0,2 g de flunitrazepam para balón volumétrico de 200 mL, disolver y completar el volumen con metanol. Diluir, sucesivamente, con metanol hasta la concentración de 0,0015% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 309 nm (5.2.14), utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$  en la muestra, a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio tipo I, protegidos de la luz.

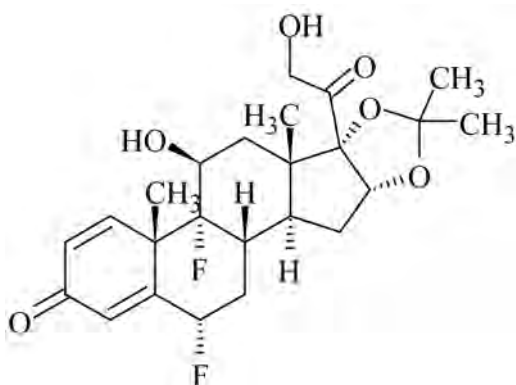
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.



## FLUOCINOLONA ACETÓNIDO

### Fluocinoloni acetamidum



$C_{24}H_{30}F_2O_6$ ; 452,49

fluocinolona acetónido; 04159

(6 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-6,9-Difluor-11,21-diidroxi-16,17-[(1-metiletilideno)bis(oxi)]-pregna-1,4-dieno-3,20-diona [67-73-2]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{24}H_{30}F_2O_6$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona, etanol y metanol y ligeramente soluble en cloroforno.

#### Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +98° a +108°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 1% (p/v) en metanol.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de fluocinolona acetónido SQR, preparado de manera idéntica. Caso sean observadas diferencias, disolver la muestra y el estándar, separadamente, en etanol, evaporar el solvente y trazar nuevos espectros con los residuos.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1) utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de nitrometano, cloruro de metileno y metanol (50:50:1) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución a 5 mg/mL de la muestra en acetona.

**Solución (2):** solución a 5 mg/mL de fluocinolona acetónido SQR en acetona.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 1,0% para la forma anidra y como máximo 8,5% para la forma hidratada.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm, columna de 100 mm de largo y 4,5 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

**Fase móvil:** mezcla de agua, acetonitrilo y tetrahidrofurano (77:13:10).

**Solución muestra:** transferir 20 mg de la muestra, exactamente pesada, para balón volumétrico de 100 mL, disolver en 23 mL de mezcla de acetonitrilo y tetrahidrofurano (13:10), completar el volumen con agua y homogeneizar.

**Solución estándar:** transferir 20 mg de fluocinolona acetónido SQR, exactamente pesada, para balón volumétrico de 100 mL, disolver en 23 mL de mezcla de acetonitrilo y tetrahidrofurano (13:10), completar el volumen con agua y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no es menor que 3000 platos teóricos. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 3,0%. O flujo de la *Fase móvil* puede ser ajustado para que el tiempo de retención del pico de fluocinolona acetónido esté entre 9 y 13 minutos.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{24}H_{30}F_2O_6$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

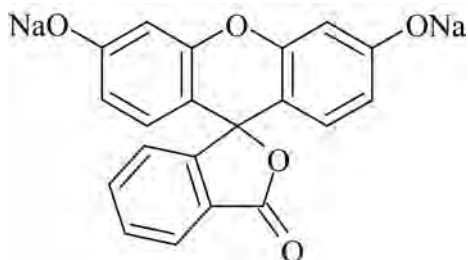
#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. El rótulo debe indicar si la forma de la fluocinolona acetónido es la anidra o a hidratada.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiinflamatório esteroide.

**FLUORESCEINA SODICA**  
**Fluoresceinum natricum**



$C_{20}H_{10}Na_2O_5$ ; 376,27

fluoresceína sódica; 04167

Sal de sodio de 3',6'-dihidroxi-*spiro*[isobenzofuran-1(3*H*),9'-[9*H*]xanten]-3-ona (2:1)

[518-47-8]

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{20}H_{10}Na_2O_5$ , en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, rojo anaranjado, inodoro y higroscópico.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, ligeramente soluble en etanol, prácticamente insoluble en hexano y cloruro de metileno.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución acuosa a 0,05% (p/v) presenta fluorescencia verde-amarillenta. A fluorescencia desaparece con la adición de 0,1 mL de ácido clorhídrico 2 *M* y reaparece con la adición de 0,2 mL de hidróxido de sodio 2 *M*.

**B.** Añadir una gota de solución a 0,05% (p/v) en papel de filtro. Se produce mancha amarilla que, cuando exposta a vapores de bromo por 1 minuto y, en seguida, a vapores de amoníaco, adquiere coloración rosa intenso.

**C.** Calcinar 0,1 g de la muestra en crisol de porcelana. Disolver el residuo en 5 mL de agua y filtrar. La solución responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 7,0 a 9,0. Determinar en solución acuosa a 2% (p/v).

**Acriflavina.** Disolver 10 mg de la muestra en 5 mL de agua y añadir algunas gotas de solución acuosa de salicilato de sodio a 10% (p/v). No ocurre formación de precipitado.

**Zinc.** Disolver 0,1 g de la muestra en 10 mL de solución saturada de cloruro de sodio. Añadir 2 mL de ácido clorhi-

drico 3 *M*, agitar vigorosamente y filtrar. Añadir 1 mL de ferrocianuro de potasio SR. No es producida turbidez.

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 17,0%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de fluorescencia* (5.2.15). Pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra y disolver en agua. Diluir cuantitativamente con el mismo solvente, para obtener solución a 1  $\mu\text{g/mL}$ . Transferir 3 mL para balón volumétrico de 100 mL, añadir 20 mL de tampón boratelo pH 9,0 y completar el volumen con agua, para obtener solución a 0,03  $\mu\text{g/mL}$ . Para preparo de la solución estándar, disolver cantidad exactamente pesada de diacetilfluoresceína SQR en 10 mL de etanol, en balón volumétrico de 100 mL. Añadir 2 mL de hidróxido de sodio 2,5 *M* y calentar en baño maría hirviendo por 20 minutos, con agitación. Enfriar y completar el volumen con agua. Diluir cuantitativamente en agua, para obtener solución de fluoresceína sódica a 1  $\mu\text{g/mL}$ . Transferir 3 mL para balón volumétrico de 100 mL, añadir 20 mL de tampón boratelo pH 9,0 y completar el volumen con agua, para obtener solución estándar a 0,03  $\mu\text{g/mL}$ . Medir las intensidades de fluorescencia de las soluciones resultantes en fluorímetro, en largo de donde de excitación a 485 nm y emisión a 515 nm. Calcular el tenor de  $C_{20}H_{10}Na_2O_5$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas. Cada mg de diacetilfluoresceína equivale a 0,9037 mg de fluoresceína sódica ( $C_{20}H_{10}Na_2O_5$ ).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Agente diagnóstico.

**FLUORURO DE SODIO**  
**Natrii fluoridum**

NaF; 41,99

fluoruro de sodio; 04170

Fluoruro de sodio

[7681-49-4]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de NaF, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, inodoro.

**Solubilidad.** Soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol.



## IDENTIFICACIÓN

**A.** Transferir 1 g de la muestra para crisol de platino, en campana, y añadir 15 mL de ácido sulfúrico. Cubrir con una pieza de vidrio límpida y pulida y calentar en baño maría por 1 hora. Retirar la tapa de vidrio, lavar con agua y secar. A superficie del vidrio queda marcada.

**B.** La solución a 4% (p/v) responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Disolver 2 g de la muestra en 40 mL de agua en cápsula de platino, añadir 10 mL de solución saturada de nitrato de potasio, enfriar la solución a 0 °C y añadir 3 gotas de fenoltaleína SI. Se la solución adquiere coloración rosa, no más que 0,5 mL de ácido sulfúrico 0,05 M es necesario para cambio del indicador. Se la solución permanece incolora, no más que 2 mL de hidróxido de sodio 0,1 M son necesarios para desarrollo de coloración rosa persistente por 15 segundos.

**Fluorossilicato.** Calentar hasta ebullición la solución neutralizada obtenida en *Acidez o alcalinidad* y titular, todavía caliente, con hidróxido de sodio 0,1 M SV hasta coloración rosa permanente. Son necesarios, como máximo, 1,5 mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV.

**Cloruros (5.3.2.1).** Disolver 0,3 g de la muestra en 20 mL de agua y añadir 0,2 g de ácido bórico, 1 mL de ácido nítrico SR y 1 mL de nitrato de plata 0,1 M. Cualquier turbidez resultante no es más intenso del que la de un estándar preparado con 1 mL de ácido clorhídrico 0,001 M, utilizando los mismos reactivos. Como máximo 0,012% (120 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Transferir 1 g de la muestra para cápsula el crisol de platino, añadir 1 mL de agua y 3 mL de ácido sulfúrico. Calentar, en campana, a una temperatura tan baja cuanto posible, hasta que todo ácido sulfúrico tenga sido expelido. Disolver el residuo en 20 mL de agua y neutralizar con hidróxido de amonio utilizando fenoltaleína SI. Añadir 1 mL de ácido acético glacial, diluir con agua para 45 mL y filtrar. Proseguir conforme descrito en *Método I* utilizando 30 mL del filtrado. Como máximo 0,003% (30 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra, en estufa a 150 °C, por 4 horas. Como máximo 1,0%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 80 mg de la muestra, añadir 5 mL de anhídrido acético, 20 mL de ácido acético glacial y calentar suavemente hasta completa disolución. Dejar enfriar y añadir 20 mL de dioxano. Añadir 3 gotas de cloruro de metilrosanilina SI y titular con ácido perclórico 0,1 M SV hasta coloración verde esmeralda. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 4,199 mg de NaF.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Profilático dental.

**FLUORURO DE SODIO SOLUCIÓN ORAL**

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de NaF.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Transferir 0,1 mL de la solución oral para tubo de ensayo, añadir 0,1 mL de mezcla de alizarina SI y nitrato de zirconio a 0,1% (p/v) en ácido clorhídrico 7 M (1:1). Se desarrolla coloración amarilla.

**B.** Si necesario, reducir el volumen de la solución oral por calefacción en baño maría hasta volumen conteniendo aproximadamente 10 mg de sodio por mililitro. La solución resultante responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 5,5 a 7,0.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder a una determinación potenciométrica con electrodo ionselectivo para fluoruro.

*Tampón de fluoruro:* a 500 mL de agua, añadir 57 mL de ácido acético glacial, 58 g de cloruro de sodio y 4 g de ácido 1,2-ciclohexileno-dinitrilo-tetracético (CDTA). En un baño de agua fría, añadir lentamente, bajo agitación, solución concentrada de hidróxido de sodio SR hasta pH entre 5,3 y 5,5. Transferir para un balón volumétrico de 1000 mL, completar el volumen con agua y homogeneizar.

*Solución muestra:* diluir la solución oral en agua por un factor de 100 veces.

*Solución estándar:* preparar la solución stock de referencia de fluoruro a 100 mg/L en agua, utilizando fluoruro de sodio grado analítico. Construir la curva analítica con las

soluciones de referencia de fluoruro en las siguientes concentraciones: 0,25 mg/L, 0,5 mg/L, 1,0 mg/L, 2,5 mg/L y 5,0 mg/L.

*Procedimiento:* para cada 10 mL de la *Solución muestra* o de la *Solución estándar*, añadir 10 mL de *Tampón de fluoruro*. Bajo agitación magnética, medir los potenciales de las soluciones. Construir un gráfico relacionando las concentraciones de fluoruro de los estándares en la ordenada (en escala logarítmica,  $\log_{10}$ ) con las mediciones de las diferencias de potencial en la abscisa (en escala normal). Determinar la concentración de fluoruro en mg/L. Cada mg de fluoruro equivale a 2,21 mg de NaF.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## FLUORURO ESTAÑOSO Stannosi fluoridum

SnF<sub>2</sub>; 156,71  
fluoruro estañoso; 09827  
Fluoruro de estaño  
[7783-47-3]

Contiene, por lo menos, 71,2% del ion estaño (Sn<sup>2+</sup>), por lo menos 22,3% y como máximo, 25,5% de fluoruro con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 0,25 g de muestra en 25 mL de agua. En un tubo de ensayo, añadir 2 mL de cloruro de calcio SR sobre 5 mL de la solución muestra. Ocurre formación de un precipitado blanco de fluoruro de calcio.

**B.** Utilizar la misma solución muestra de la prueba A de *Identificación*. Añadir de los gotas de nitrato de plata 0,1 M en de los gotas de la solución muestra. Ocurre formación de un precipitado negro.

**C.** Añadir de los gotas de cloruro mercurio SR en una gota de la solución muestra. Ocurre formación de un precipitado blanco. Com de la adición de un exceso de la solución muestra ocurre formación de un precipitado negro.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,8 a 3,5. Determinar en la solución 0,4% (p/v) recientemente preparada.

**Sustancias insolubles en agua.** Transferir 5 g de muestra para un matraz, añadir 100 mL de agua y agitar la solución por 3 minutos o hasta ocurrir completa disolución. Filtrar en crisol de masa conocida y previamente tarado, lavar con solución fluoruro de amonio a 1% (p/v) y agua. Secar el residuo por 4 horas a 105 °C, enfriar y pesar. El peso del residuo no excede 0,2%.

## Antimonio.

*Solución muestra:* transferir 1 g de fluoruro estañoso para un balón volumétrico con capacidad para 50 mL, disolver en ácido clorhídrico 6 M y completar para el volumen de 50 mL con el mismo solvente.

*Solución estándar:* transferir 55 mg de tartarato de antimonio y potasio para un balón volumétrico de 200 mL, disolver en agua y completar para el volumen de 200 mL con el mismo solvente. Transferir 5 mL de esa solución para un balón volumétrico de 500 mL, disolver en ácido clorhídrico 6 M y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución de rodamina B:* disolver 20 mg de rodamina B en 200 mL de ácido clorhídrico 0,5 M.

Pipetear 5 mL de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar* para embudos de separación distintos, añadir 15 mL de ácido clorhídrico, 1 g de sulfato cérico y dejar en reposo por 5 minutos, agitando ocasionalmente. Añadir 500 mg de clorhidrato de hidroxilamina y agitar por 1 minuto. Transferir 15 mL de éter isopropílico para la solución, agitar por 30 segundos, añadir 7 mL de agua y agitar nuevamente. Enfriar en baño maría a la temperatura ambiente por 10 minutos, agitar por 30 segundos, dejar en reposo hasta ocurrir separación de las fases y descartar la fase acuosa. Añadir 20 mL de la *Solución de rodamina B*, agitar por 30 segundos y descartar la fase acuosa. Decantar la fase etérea o centrifugar si necesario para obtener una solución límpida. Determinar la absorbancia de las soluciones obtenidas a partir de la *Solución muestra* y *Solución estándar* en largo de onda máximo de 550 nm. La absorbancia de la *Solución muestra* no excede la absorbancia de la *Solución estándar* (0,005%). Realizar prueba en blanco.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 4 horas. Como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

### Ion estañoso

*Solución de yoduro de potasio-yodato 0,1 M:* en un frasco volumétrico de 1000 mL, disolver 3,567 g de yodato de potasio, previamente desecado a 110 °C hasta peso constante, en 200 mL de agua conteniendo 1 g de hidróxido de sodio y 10 g de yoduro de potasio. Completar para el volumen de 1000 mL con agua. Padronizar esa solución por titulación utilizando estaño metálico grado analítico (99,5% de pureza) y disolver en ácido clorhídrico. Cada mL de yoduro de potasio-yodato 0,1 M equivale a 5,936 mg de Sn.



Pesar, exactamente, cerca de 250 mg de fluoruro estañoso y disolver en 300 mL de ácido clorhídrico 3 M calentado (recientemente fervido). Girar el frasco conteniendo la muestra, enquanto pasa flujo de gas inerte (libre de oxígeno) por la superficie del líquido. Arrefecer a la temperatura ambiente. Añadir 5 mL de yoduro de potasio SR, 3 mL de almidón SI y titular con *Solución de yoduro de potasio-yodato 0,1 M* en atmósfera inerte. Cada mL de yoduro de potasio-yodato 0,1 M equivale a 5,936 mg de Sn<sup>2+</sup>.

### Ion fluoruro

*Solución tamponante:* disolver 57 mL de ácido acético glacial, 58 g de cloruro de sodio y 4 g de ácido 1,2-ciclohexileno-dinitrilo-tetracético en 500 mL de agua. Ajustar el pH para  $5,25 \pm 0,25$  con hidróxido de sodio y completar para el volumen de 1000 mL con agua.

*Solución muestra:* transferir 100 mg de fluoruro estañoso para un balón volumétrico de 250 mL. Añadir 50 mL de agua, agitar vigorosamente por 5 minutos y completar para el volumen de 250 mL con agua. Transferir 10 mL de esa solución para un balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua.

*Solución estándar:* disolver una cantidad exata de fluoruro de sodio SQR en agua para obtener una solución de 0,42 mg/mL. Cada mL de esa solución (*Solución estándar A*) contiene 0,19 mg del ion fluoruro ( $10^{-2}$  M). Transferir 25 mL de esta solución para un balón volumétrico de 250 mL, completando el volumen con agua. Esta solución, *Solución estándar B*, contiene 19 µg del ion fluoruro por mL ( $10^{-2}$  M). Transferir 25 mL de esta solución para un balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con agua. Esta solución, *Solución estándar C*, contiene 1,9 µg del ion fluoruro por mL ( $10^{-4}$  M).

Pipetear 20 mL de cada Solución estándar A, B y C, transferir para matraces de plástico distintos y añadir, en cada frasco, 20 mL de la Solución tamponante. Determinar el potencial de cada Solución estándar y de la Solución muestra, en mV, utilizando un electrodo ion selectivo para fluoruro. Durante la realización de las medidas, sumergir el electrodo en la solución bajo agitación magnética y aguardar hasta que el equilibrio sea alcanzado para registrar el valor de potencial. Lavar el electrodo con agua entre las medidas y secar cuidadosamente para evitar daños a la membrana sólida del electrodo. Elaborar una curva analítica, diseñando un gráfico del logaritmo de la concentración del ionfluoruro (en µg/mL) versus el potencial (en mV). Calcular la concentración del ionfluoruro en la solución muestra interceptando el valor de potencial registrado en la curva analítica. El porcentaje del ionfluoruro es calculado por la fórmula:  $125C/W$ , donde C es la concentración del ionfluoruro determinada en la muestra en µg/mL y W es la masa de la muestra, en mg, utilizada.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CLASE TERAPÉUTICA

Profiláctico a la carie dental.

## FLUTAMIDA

### Flutamidum



C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; 276,21

flutamida; 04220

2-Metil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanamida  
[13311-84-7]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo 101,0% de C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino amarillo.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona y etanol.

### Constantes físico químicas.

*Banda de fusión (5.2.2):* 110 °C a 114 °C.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en aceite mineral, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de flutamida SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra* obtenida en el método de *Determinación*, corresponde aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Como máximo 0,001 % (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a la vacío a 60 °C por 3 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1 %.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar un cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 240 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua y acetonitrilo (50:50).

*Solución muestra:* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en la *Fase móvil*, para obtener solución a 0,5 mg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de flutamida SQR en la *Fase móvil*, para obtener solución a 0,5 mg/mL.

*Solución de resolución:* preparar solución en *Fase móvil* conteniendo aproximadamente 0,5 mg de *o*-flutamida SQR por mililitro. Transferir 1 mL de esa solución y 1 mL de la *Solución estándar* para balón volumétrico de 50 mL y completar con *Fase móvil*, obteniendo solución a 0,01 mg/mL de *o*-flutamida y flutamida.

Injectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 1,0 para flutamida y 1,4 para *o*-flutamida. El factor de cola no es mayor que 2,0. La resolución entre flutamida y *o*-flutamida no es menor que 6,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 1,5 %.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASSE TERAPEUTICA

Antiandrogênio.

## FLUTAMIDA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de cloroformo y acetato de etilo (3:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 15 mg de flutamida para balón volumétrico de 10 mL, completar el volumen con mezcla de cloroformo y metanol (5:1).

*Solución (2):* disolver cerca de 15 mg de flutamida SQR en 10 mL de una mezcla de cloroformo y metanol (5:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha referente a la flutamida obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de Dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de Friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* solución acuosa de laurilsulfato de sodio a 3% (p/v), 900 mL

*Aparatos:* palas, 75 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir, si necesario, en solución acuosa de laurilsulfato de sodio a 3% (p/v) hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 306 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de flutamida SQR en la concentración de 0,0025% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$  se disuelven en 45 minutos.



## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 300 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de fosfato de potasio monobásico 0,05 M y metanol (30:70).

*Solución muestra*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 125 mg de flutamida para balón volumétrico de 100 mL y añadir 60 mL de una mezcla de metanol y agua (95:5). Agitar mecánicamente por 30 minutos y completar el volumen con metanol, homogeneizar y filtrar. Transferir 10 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL y diluir en metanol para obtener solución de flutamida a 0,25 mg/mL.

*Solución estándar*: diluir cantidad exactamente pesada de flutamida SQR en metanol para obtener solución a 0,25 mg/mL.

El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

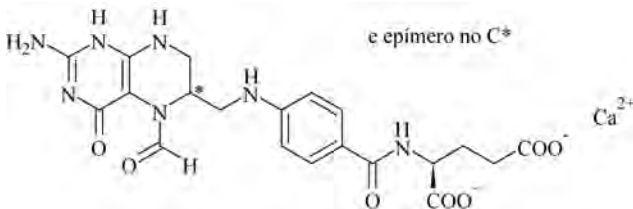
En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## FOLINATO DE CALCIO

### Calcii folinas



$C_{20}H_{21}CaN_7O_7$ ; 511,50  
folinato de calcio; 00197

Sal de calcio del ácido *N*-[4-[[2-amino-5-formil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-4-oxo-6-pteridinil]metil]amino]benzoil]-L-glutámico (1:1)  
[1492-18-8]

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de  $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$ , en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo amorfo o cristalino, blanco o amarillento, inodoro.

**Solubilidad.** Soluble en agua, prácticamente insoluble en acetona y etanol.

## Constantes físico químicas

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +14,4° a +18,0° en relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución a 2,5% (p/v) en agua libre de dióxido de carbono.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de folinato de calcio SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Responde la reacción 2 del ion calcio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución acuosa a 2,5% (p/v) es límpida (5.2.25) y amarilla. Medir la absorbancia de la solución a 420 nm, utilizando agua para ajuste del cero. La absorbancia no debe ser mayor que 0,60.

**pH (5.2.19).** 6,8 a 8,0. Determinar en solución acuosa a 2,5% (p/v).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Como máximo 0,005% (50 ppm).

**Agua (5.2.20.3).** Determinar en 0,1 g de la muestra. Como máximo 17%.

## DETERMINACIÓN

Proceder al abrigo de la luz directa. Realizar o determinación sin interrupción prolongada.

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezclen 835 mL de agua, 125 mL de acetoni-trilo y 15 mL de solución de hidróxido de tetrabutylamonio a 25% (p/v) en metanol. Ajustar pH para  $7,5 \pm 0,1$  con fosfato de sodio monobásico 2 M y completar el volumen para 1000 mL con agua.

**Diluyente:** mezclen 900 mL de agua y 15 mL de solución de hidróxido de tetrabutilamonio a 25% (p/v) en metanol. Ajustar pH para  $7,5 \pm 0,1$  con fosfato de sodio monobásico 2 M y completar el volumen para 1000 mL con agua.

**Solución muestra:** disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en *Diluyente* para obtener solución a 0,2 mg/mL.

**Solución estándar:** disolver cantidad exactamente pesada de folinato de calcio SQR en *Diluyente* para obtener solución a 0,2 mg/mL.

**Solución de resolución:** transferir 17,5 mg de ácido fólico para balón volumétrico de 100 mL, disolver en *Diluyente* y completar el volumen con mismo solvente. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Solución estándar*. Homogeneizar.

Inyectar réplicas de 15  $\mu$ L de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 1,0 para folinato de calcio y 1,6 para ácido fólico. La resolución entre folinato de calcio y ácido fólico no es menor que 3,6. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 15  $\mu$ L de la *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antídoto a los antagonistas del ácido fólico.

## FOSFATO DE ALUMINIO

### Aluminií phophas

$AlPO_4$ ; 121,95

$AlPO_4 \cdot \frac{1}{3}H_2O$ ; 127,96

fosfato de aluminio; 00200

Sal de aluminio del ácido fosfórico (1:1)

[7784-30-7]

Sal de aluminio del ácido fosfórico hidratado (3:3:1)

[1117729-44-8]

Contiene, por lo menos, 94,0% y, como máximo, 102,0% de  $AlPO_4$ , en relación a la sustancia incinerada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o casi blanco, conteniendo algunos agregados friáveis.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol. Soluble en hidróxidos alcalinos y en soluciones diluidas de ácidos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución obtenida en *Aspecto* de la *solución* responde a las reacciones del ion aluminio (5.3.1.1).

**B.** La solución obtenida en *Aspecto* de la *solución* responde a las reacciones del ionfosfato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Transferir 2 g de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, disolver en 50 mL de ácido clorhídrico SR y completar el volumen con el mismo solvente. La solución obtenida es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**pH (5.2.19).** Pesar 2,0 g de la muestra y añadir 50 mL de agua, agitando vigorosamente por 5 minutos. O pH de la solución obtenida es entre 5,5 y 7,2.

**Capacidad neutralizante.** Pasar cantidad suficiente de la muestra por un tamis de abertura de 75  $\mu$ m. A 0,5 g de la muestra peneirada, añadir 30 mL de ácido clorhídrico M, previamente calentado a 37 °C. Mantener esa mezcla a 37 °C por 30 minutos, agitando continuamente. Después 30 minutos, el pH (5.2.19) de la mezcla, a 37 °C, es entre 2,0 y 2,5.

**Cloruros (5.3.2.1).** Disolver 54,4 mg de la muestra en 30 mL de ácido nítrico a 20% (p/v) y filtrar. Utilizar 15 mL de esa solución y 1 mL de la *Solución estándar de ácido clorhídrico 0,01 M*. Como máximo 1,3% (13000 ppm).

**Fosfatos solubles.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 5 g de la muestra y mezclen con 150 mL de agua. Agitar por 2 horas. Filtrar y lavar con 50 mL de agua. Recoger el filtrado en balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con agua. Transferir 10 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua, obteniendo la *Solución (1)*. Paralelamente, transferir 2,86 g de fosfato de potasio monobásico para balón volumétrico de 100 mL, disolver en agua y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo *Solución (2)*. Transferir 1 mL de la *Solución (2)* para balón volumétrico de 5 mL y completar el volumen con agua, obteniendo *Solución (3)*. Transferir 3 mL de la *Solución (2)* para balón volumétrico de 5 mL y completar el volumen con agua, obteniendo la *Solución (4)*. Transferir 5 mL de cada la solución obtenida para balón volumétrico de 25 mL, añadir 4 mL de ácido sulfúrico M, 1 mL de molibdato de amonio a 1% (p/v) en ácido sulfúrico M, 5 mL de agua y 2 mL de una solución conteniendo 0,1 g de sulfato de 4-metilaminofenol, 0,5 g de sulfito de sodio anhidro, 20 g de metabissulfito de sodio en 100 mL con agua. Agitar y dejar bajo reposo por 15 minutos. Completar el volumen con agua. Medir la absorbancia de las soluciones resultantes en 730 nm. Calcular la concentración de  $PO_4^{3-}$  en la

**Solución (1)** a partir de la curva de calibración preparada con las *Soluciones (2), (3) y (4)*. Como máximo 1,0%.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Disolver 0,4 g de la muestra en 30 mL de ácido clorhídrico diluido y filtrar. Utilizar 15 mL de esa solución y 2,5 mL de la *Solución estándar de ácido sulfúrico 0,005 M*. Como máximo 0,6% (6000 ppm).

**Arsénico (5.3.2.5).** Determinar en 1 g de la muestra. Proceder conforme descrito en *Método espectrofotométrico, Método I*. Como máximo 0,0001% (1 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Disolver 2 g de la muestra en 20 mL de ácido clorhídrico SR. Utilizar 10 mL de esa solución. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Incinerar entre 800 °C y 1000 °C, hasta peso constante. Entre 10% y 20%.

#### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,4 g de la muestra, previamente incinerada, disolver en 10 mL de ácido clorhídrico diluido y diluir a 100 mL con agua. A 10 mL de esa solución, añadir 10 mL de edetato de sodio 0,1 M SV y 30 mL de mezcla de acetato de amonio SR y ácido acético diluido (1:1). Hervir por 3 minutos, dejar enfriar. Añadir 25 mL de etanol y 1 mL de ditzona a 0,025% (p/v) en etanol, recién preparada. Titular el exceso de edetato de sodio 0,1 M SV con sulfato de zinc 0,1 M SV hasta cambio para rosa. Cada mL de edetato disódico 0,1 M SV equivale a 12,195 mg de  $\text{AlPO}_4$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antiácido.

### FOSFATO DE AMONIO DIBÁSICO Ammonii hydrogenophosphas

$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ; 132,06  
fosfato de amonio dibásico; 04277  
Sal de amonio del ácido fosfórico (2:1)  
[7783-28-0]

Contiene, por lo menos, 96,0% y, como máximo, 102,0% de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ .

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino o cristales, blancos o casi blancos.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, prácticamente insoluble en acetona y etanol.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución a 5% (p/v) responde a las reacciones del ion amonio (5.3.1.1).

**B.** La solución a 5% (p/v) responde a las reacciones del ionfosfato (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.9).** 7,6 a 8,2. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar *Método espectrofotométrico, Método I*. Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,0003% (3 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Determinar en 1,22 g de la muestra. Como máximo 0,03% (300 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar en 0,8 g de la muestra. Como máximo 0,15% (1500 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 2 g de la muestra en 25 mL de agua. Como máximo 0,001% (10 ppm).

#### DETERMINACIÓN

Disolver 0,6 g de la muestra en 40 mL de agua. Titular con ácido sulfúrico 0,05 M SV hasta pH 4,6 determinado potenciométricamente. Cada mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV equivale a 13,206 mg de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, no metálicos.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CATEGORÍA

Agente tamponante, agente secuestrante.

### FOSFATO DE CALCIO DIBÁSICO DIHIDRATADO Calcii hydrogenophosphas dihydricus

$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; 172,09  
fosfato de calcio dibásico dihidratado; 04278  
Sal de calcio del ácido fosfórico hidratado (1:1:2)  
[7789-77-7]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 100,5% de  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua y en etanol. Soluble en soluciones diluidas de ácido clorhídrico y ácido nítrico, poco soluble en ácido acético diluido.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver aproximadamente 0,1 g de la muestra por calefacción con mezcla de 5 mL de ácido clorhídrico 3 M y 5 mL de agua. Añadir, gota a gota, bajo agitación, 2,5 mL de hidróxido de amonio 6 M y añadir 5 mL de oxalato de amonio SR. Se produce precipitado blanco.

**B.** En 10 mL de solución a 1% (p/v) de la muestra calentada con pequeño exceso de ácido nítrico añadir 10 mL de molibdato de amonio SR. Se produce precipitado amarillo de fosfomolibdato de amonio.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Bario.** Disolver 2,5 g de la muestra en 20 mL de ácido clorhídrico SR, filtrar si necesario y añadir amoníaco SR hasta formación de precipitado. Añadir ácido clorhídrico SR hasta disolución del precipitado y completar el volumen para 50 mL con agua. A 10 mL de esta solución añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico diluido. A otra alícuota de 10 mL añadir 0,5 mL de agua. Después 15 minutos, cualquier opalescencia en la alícuota adicionada de ácido no es más intenso que el obtenido con la alícuota adicionada de agua.

**Carbonatos.** Mezclar 0,5 g de la muestra con 5 mL de agua exenta de dióxido de carbono y añadir 1 mL de ácido clorhídrico. No se observa efervescencia.

**Fosfatos monocálcico y tricálcico.** Disolver 2 g de la muestra en 30 mL de ácido clorhídrico M SV, añadir 20 mL de agua y 0,05 mL de anaranjado de metilo SI. Titular el exceso de ácido clorhídrico M SV con hidróxido de sodio M SV. El consumo de ácido clorhídrico M SV está entre 11 mL y 12,5 mL.

**Sustancias insolubles en ácido.** Calentar 5 g de la muestra con mezcla de 40 mL de agua y 10 mL de ácido clorhídrico, hasta máxima solubilización, y completar el volumen para 100 mL con agua. Se un residuo insoluble aparecer, filtrar, lavar con agua caliente, hasta a reacción para cloruro ser negativa. Secar el residuo a 105 °C, por 1 hora. Como máximo 0,2%.

**Arsénico (5.3.2.5).** Disolver 2,5 g de la muestra en 20 mL de ácido clorhídrico SR. Filtrar, si necesario, y añadir amoníaco SR hasta formación de precipitado. Añadir ácido clorhídrico SR hasta disolución del precipitado y completar el volumen para 50 mL con agua. Utilizar 2 mL de esta solución y proseguir conforme descrito en *Método visual*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Disolver 3,58 g de la muestra en mezcla de 7 mL de ácido nítrico y 20 mL de agua. Diluir para

50 mL con agua. Utilizar 15 mL de esta solución. Como máximo 0,033% (330 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Disolver 2,5 g de la muestra en 20 mL de ácido clorhídrico SR. Filtrar, si necesario, y añadir amoníaco SR hasta formación de precipitado. Añadir ácido clorhídrico SR hasta disolución del precipitado y completar el volumen para 50 mL con agua. Utilizar 5 mL de esta solución y proseguir conforme descrito en *Método I*. Utilizar 1 mL de *Solución estándar de hierro (100 ppm Fe)*. Como máximo 0,04% (400 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver, tanto como sea posible, por medio de calefacción, 1,3 g de la muestra en 3 mL de ácido clorhídrico 3 M, enfriar y diluir para 50 mL con agua. Determinar en 25 mL de esta solución. Como máximo 0,003% (30 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Disolver 0,8 g de la muestra en 20 mL de ácido clorhídrico SR. Filtrar, si necesario, y añadir amoníaco SR hasta formación de precipitado. Añadir ácido clorhídrico SR hasta disolución del precipitado y completar el volumen para 50 mL con agua. Utilizar 15 mL de esta solución. Como máximo 0,5% (5 000 ppm).

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Incinerar entre 800 °C y 825 °C, hasta peso constante. Entre 24,5% y 26,5%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,3 g de la muestra, disolver en mezcla de 1 mL de ácido clorhídrico a 0,3% (v/v) y 5 mL de agua. Añadir 25 mL de edetato disódico 0,1 M SV y diluir a 200 mL con agua. Neutralizar con hidróxido de amonio y añadir 10 mL de solución tampón cloruro de amônio pH 10,0 y aproximadamente 50 mg de negro de eriocromo T. Titular el exceso de edetato disódico con sulfato de zinc 0,1 M SV hasta coloración violeta. Realizar ensayo en blanco. Cada mL de edetato disódico 0,1 M SV equivale a 17,209 mg de  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, no metálicos.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Suplemento de calcio.

### FOSFATO DE CALCIO TRIBÁSICO Tricalcii phosphas

$\text{Ca}_3(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$ ; 502,31  
fosfato de calcio tribásico; 00203  
Fosfato de calcio hidróxido  
[12167-74-7]



Fosfato de calcio tribásico consiste de una mezcla variable de fosfatos de calcio. Contiene, por lo menos, 35,0% y, como máximo, 40,0% de Ca (40,08).

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, inodoro y insípido.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua y etanol. Soluble en soluciones diluidas de ácido clorhídrico y ácido nítrico. Prácticamente insoluble en ácido acético.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 0,1 g de la muestra en 5 mL de solución de ácido nítrico a 25% (v/v). La solución responde a las reacciones del ionfosfato (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ion calcio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias insolubles en ácido.** Disolver 5 g de la muestra en una mezcla de 10 mL de ácido clorhídrico y 30 mL de agua. Filtrar, lavar el residuo con agua y secar en estufa a 105 °C, hasta peso constante. La masa del residuo no es superior a 10 mg (0,2 %).

**Arsénico (5.3.2.5).** Añadir 0,25 g de la muestra a 20 mL de agua. Añadir ácido clorhídrico hasta completa disolución y proseguir conforme descrito en *Método visual*. Como máximo 0,0004% (4 ppm).

**Bario.** Pesar 0,5 g de la muestra. Añadir 10 mL de agua y 1 mL de ácido nítrico, con agitación. La solución obtenida debe permanecer límpida después adición de 1 mL de sulfato de calcio SR.

**Hierro (5.3.2.4).** Disolver 2,5 g de la muestra en 20 mL de ácido clorhídrico diluido. Filtrar, si la solución no se presenta límpida. Añadir amoníaco diluido, lentamente, hasta formación de precipitado. Disolver el precipitado en ácido clorhídrico diluido y completar el volumen para 50 mL con agua. Utilizar 5 mL de la solución obtenida y proceder conforme descrito en *Método I*. Utilizar 1 mL de *Solución estándar de hierro (100 ppm Fe)*. Como máximo 0,04% (400 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 0,6667 g de la muestra en 10 mL de ácido clorhídrico a 10% (p/v) y calentar en baño maría durante 5 minutos. Diluir con agua para 25 mL y proceder conforme descrito en *Método I*. Como máximo 0,003% (30 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Añadir 0,1 g de la muestra a 10 mL de agua. Añadir 1 mL de ácido nítrico, agitar hasta disolución y diluir para 40 mL con agua. Proceder conforme descrito en *Ensayo límite para cloruro*. Como máximo 0,35%.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Añadir 0,15 g de la muestra a 10 mL de agua. Añadir 1 mL de ácido clorhídrico hasta completa

disolución y diluir para 40 mL con agua. Como máximo 0,8%.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en mufla a 800 °C, por 30 minutos. Como máximo 8,0 %.

## DETERMINACIÓN

Disolver 0,2 g de la muestra en mezcla de 1 mL de ácido clorhídrico SR y 5 mL de agua. Añadir 25 mL de edetato disódico 0,1 M y completar el volumen para 200 mL con agua. Ajustar el pH de la solución para 10,0 con amoníaco y añadir 10 mL de tampón cloruro de amoníaco pH 10,0. Utilizar negro de eriocromo T SI como indicador. Titular el exceso de edetato disódico 0,1 M con sulfato de zinc 0,1 M SV hasta cambio del indicador de azul para violeta. Cada mL de edetato disódico 0,1 M equivale a 4,008 mg de Ca.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

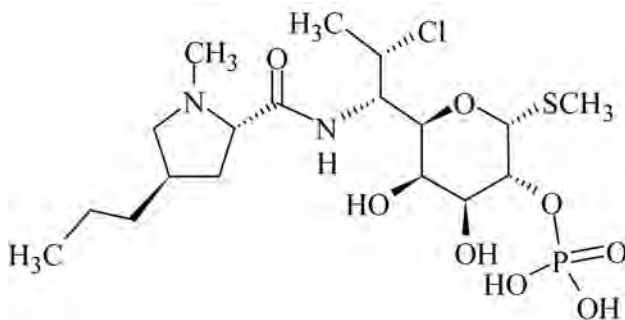
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Suplemento y adyuvante farmacotécnico.

## FOSFATO DE CLINDAMICINA Clindamycini phosphas



$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ ; 424,98

$C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$ ; 504,96

clindamicina; 02229

fosfato de clindamicina; 02232

7-Cloro-6,7,8-trideoxi-6-[[[(2S,4R)-1-metil-4-propil-2-pirrolidinil]carbonil]amino]-1-tio-L-treo-α-D-galacto-octopiranosídeo de metilo  
[18323-44-9]

2-(Dihidrogenofosfato) de 7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-[[[(2S,4R)-1-metil-4-propil-2-pirrolidinil]carbonil]amino]-1-tio-L-treo-α-D-galacto-octopiranosídeo de metilo  
[24729-96-2]

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 100,5% de  $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$ , en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o casi blanco, ligeramente higroscópico. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, muy poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en cloruro de metileno.

**Constantes físico químicas.**

*Poder rotatorio específico (5.2.8):* +115° a +130°, en relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución a 1% (p/v) en agua.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de fosfato de clindamicina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Calentar, bajo reflujo, 0,1 g de la muestra con mezcla de 5 mL de solución concentrada de hidróxido de sodio SR y 5 mL de agua, por 90 minutos. Enfriar. Añadir 5 mL de ácido nítrico. Extraer con tres porciones de 15 mL de cloruro de metileno. Filtrar la capa acuosa. El filtrado responde a las reacciones del ionfosfato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 1 g de la muestra en agua. Calentar, ligeramente, si necesario. Enfriar y completar el volumen para 25 mL con agua. La solución obtenida es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 3,5 a 4,5. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Determinación*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

*Solución (1):* transferir 75 mg de la muestra, exactamente pesada, para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con la *Fase móvil* y mezclen.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución estándar* para 100 mL con la *Fase móvil*.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de cada la solución, registrar los cromatogramas y medir las áreas de todos los picos obtenidos. El área de todos los picos obtenidos con la *Solución (1)*, excepto la del pico principal y la del pico del solvente, no es superior a 2,5 veces el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (2,5%). La suma de las áreas de todos los picos obtenidos con la *Solución (1)*, excepto la del pico principal y la del pico del solvente, no es superior a 4 veces el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (4,0%). Desconsiderar

cualquier pico con área inferior a 10% del área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)*.

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 0,25 g de la muestra. Como máximo 6,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

*Cuando fuese indicado en el rótulo que la sustancia es estéril, la muestra cumple con las pruebas de Esterilidad y Endotoxinas bacterianas. Cuando fuese indicado que la sustancia debe ser esterilizada durante a producción de preparaciones estériles, la muestra cumple con la prueba de Endotoxinas bacterianas.*

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba. Utilizar el *Método de filtración por membrana*.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,6 UE/mg de fosfato de clindamicina.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 210 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm a 10 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezclen 200 mL de acetonitrilo y 800 mL de fosfato de potasio monobásico a 1,36% (p/v), previamente ajustado para pH 2,5 con ácido fosfórico.

*Solución muestra:* transferir 75 mg de la muestra, exactamente pesada, para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con la *Fase móvil* y mezclen.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de fosfato de clindamicina SQR en la *Fase móvil* y diluir adecuadamente para obtener solución a 3 mg/mL.

*Solución de resolución:* disolver 5 mg de clorhidrato de lincomicina SQR y 15 mg de clorhidrato de clindamicina SQR en 5 mL de la *Solución estándar* y completar el volumen para 100 mL con la *Fase móvil*.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. La determinación será válida solamente si el pico de clorhidrato de lincomicina esté separado del pico del solvente. La resolución entre los picos de fosfato de clindamicina y clorhidrato de clindamicina no es menor que 6,0. Ajustar a proporción de acetonitrilo en la *Fase móvil*, si necesario. El factor de cola para el pico de fosfato de clindamicina no es mayor que 1,5.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 1,0%. Ajustar los parámetros del integrador, si necesario.



*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. Cuando la sustancia es destinada a la producción de preparaciones parenterales, el rótulo debe indicar si el producto es estéril o si debe ser esterilizado durante o proceso.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibacteriano; antiprotozoario.

### FOSFATO DE CLINDAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de metanol, tolueno y amoníaco 18 M (70:30:1,5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 50 mg de fosfato de clindamicina para balón volumétrico de 10 mL, completar el volumen con metanol y homogeneizar.

*Solución (2):* solución a 5 mg/mL de fosfato de clindamicina SQR, en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar la placa con yodobismutato de potasio diluido SR. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 5,5 a 7,0.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,58 UE/mg de fosfato de clindamicina.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 210 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de 250 mL de acetonitrilo y 750 mL de fosfato de potasio monobásico 1,36% (p/v), previamente ajustado para pH 2,5 con ácido fosfórico.

*Solución muestra:* diluir volumen de la solución inyectable en la *Fase móvil* para obtener solución a 0,15 mg/mL de clindamicina.

*Solución estándar:* solución a 0,18 mg/mL de fosfato de clindamicina SQR en la *Fase móvil*.

*Solución resolución:* solución conteniendo 0,12 mg/mL de clorhidrato de lincomicina SQR y 0,24 mg/mL de fosfato de clindamicina SQR en la *Fase móvil*.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre los picos de clorhidrato de lincomicina y fosfato de clindamicina no es menor que 7,7. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$  en la solución inyectable a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*. Cada mg de  $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$  equivale a 0,8416 mg de  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio tipo I, protegidos de la luz, en temperaturas entre 8 °C y 30 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO Natrii hydrogenophosphas

$Na_2HPO_4$ ; 141,96  
 $Na_2HPO_4 \cdot H_2O$ ; 159,97  
 $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ ; 177,99  
 $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$ ; 268,07

Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O; 358,14  
 fosfato de sodio dibásico; 00207  
 fosfato de sodio dibásico dihidratado; 00209  
 fosfato de sodio dibásico heptahidratado; 00211  
 fosfato de sodio dibásico dodecahidratado; 00210  
 Sal de sodio del ácido fosfórico (2:1)  
 [7558-79-4]  
 Sal disódico del ácido fosfórico monohidratado  
 [118830-14-1]  
 Sal disódico del ácido fosfórico dihidratado  
 [10028-24-7]  
 Sal disódico del ácido fosfórico heptahidratado  
 [7782-85-6]  
 Sal de sodio del ácido fosfórico hidratado (2:1:12)  
 [10039-32-4]

Fosfato de sodio dibásico es anhidro o contiene una, de los, siete o doce moléculas de agua de hidratación. Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 100,5% de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo incolora el blanco, inodoro, sabor salino.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, muy poco soluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución acuosa a 3% (p/v) responde a las reacciones del ionfosfato (5.3.1.1).

**B.** La solución acuosa a 3% (p/v) responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias insolubles.** Disolver cantidad de la muestra equivalente a 5 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> en 100 mL de agua caliente, filtrar en crisol de Gooch tarado, lavar el residuo con agua caliente y desecar a 105 °C por 2 horas. El peso del residuo no es mayor que 20 mg (0,4%).

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar *Método espectrofotométrico, Método I*. Determinar en solución conteniendo el equivalente a 187,5 mg de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> en 35 mL de agua. Como máximo 0,0016% (16 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Determinar en cantidad de la muestra equivalente a 0,6 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Como máximo 0,06% (600 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Disolver cantidad de la muestra equivalente a 2,1 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> en 50 mL de agua y utilizar 12 mL de la solución obtenida para *Preparación muestra*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar en cantidad de la muestra equivalente a 0,6 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Como máximo 0,2% (2000 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Desecar en estufa a 130 °C, hasta peso constante. Como máximo 5,0% para la forma anhidra, entre 10,3% y 12,0% para la forma monohidratada, entre 18,5% y 21,5% para la forma dihidratada, entre 43,0% y 50,0% para la forma heptahidratada y entre 55,0% y 64,0% para la forma dodecahidratada.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cantidad de la muestra equivalente a 1 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y disolver en 40 mL de agua. Añadir, con auxilio de pipeta volumétrica, 15 mL de ácido clorhídrico *M*. Titular potenciométricamente con hidróxido de sodio *M SV*, hasta punto de inflexión próximo a pH 4,0 y anotar el volumen gastado. Continuar la titulación hasta o segundo punto de inflexión, próximo a pH 8,8. Realizar ensayo en blanco, transfiriendo 15 mL de ácido clorhídrico *M* con pipeta volumétrica y 40 mL de agua para Erlenmeyer y titulando potenciométricamente con hidróxido de sodio *M SV*. La diferencia entre el volumen de hidróxido de sodio *M SV* gastado en el ensayo en blanco y el volumen gastado en la titulación de la muestra hasta el punto de inflexión pH 4,0 es considerado *Volume A*. La diferencia entre el volumen de hidróxido de sodio *M SV* gastado entre los puntos de inflexión pH 4,0 y pH 8,8 es considerado *Volume B*. Si el *Volume A* fuese igual o menor del que el *Volume B*, cada mL del *Volume A* de hidróxido de sodio *M SV* equivale a 141,960 mg de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Si el *Volume A* fuese mayor del que el *Volume B*, cada mL de (2 *Volume B*) – *Volume A* de hidróxido de sodio *M SV* equivale a 141,960 mg de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, no metálicos.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Adyuvante.

## FOSFATO DE SODIO MONOBÁSICO Natrii dihydrogenophosphas

NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 119,98  
 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O; 138,00  
 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O; 156,01  
 fosfato de sodio monobásico; 00212  
 fosfato de sodio monobásico monohidratado; 09331  
 fosfato de sodio monobásico dihidratado; 00213  
 Sal de sodio del ácido fosfórico (1:1)  
 [7558-80-7]  
 Sal monosódica del ácido fosfórico monohidratado  
 [10049-21-5]  
 Sal de sodio del ácido fosfórico hidratado (1:1:2)  
 [13472-35-0]

Fosfato de sodio monobásico es anhidro o contiene una o de los moléculas de agua de hidratación. Contiene, por lo



menos, 98,0% y, como máximo, 103,0% de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino o cristales incoloros o blancos, inodoro y levemente deliquescente.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución acuosa a 5% (p/v) responde a las reacciones del ionfosfato (5.3.1.1).

**B.** La solución acuosa a 5% (p/v) responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,1 a 4,5. Determinar en solución conteniendo el equivalente a 1 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  en 20 mL de agua.

**Sustancias insolubles.** Disolver cantidad de la muestra equivalente a 10 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  en 100 mL de agua caliente, filtrar en crisol de Gooch tarado, lavar el residuo con agua caliente y desecar a 105 °C por 2 horas. El peso del residuo no es mayor que 20 mg (0,2%).

**Aluminio, calcio y elementos relacionados.** La solución conteniendo el equivalente a 1 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  en 10 mL de agua no presenta turbidez cuando o medio es levemente alcalinizado con hidróxido de amonio 6 M, utilizando papel tornasol rosa.

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar *Método espectrofotométrico, Método I*. Determinar en solución conteniendo el equivalente a 0,375 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  en 35 mL de agua. Como máximo 0,0008% (8 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Determinar en cantidad de la muestra equivalente a 2,5 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Como máximo 0,014% (140 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Disolver cantidad de la muestra equivalente a 1 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  en 20 mL de agua, añadir 1 mL de ácido clorhídrico 3 M y completar el volumen para 25 mL con agua. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar en cantidad de la muestra equivalente a 0,8 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Como máximo 0,15% (1500 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 2,0% para la forma anhidra, entre 10,0% y 15,0% para la forma monohidratada y entre 18,0% y 26,5% para la forma dihidratada.

## DETERMINACIÓN

Disolver, exactamente, cerca de 2,5 g de la muestra en 10 mL de agua fría y añadir 20 mL de solución saturada de cloruro de sodio fría. Titular con hidróxido de sodio M SV, utilizando fenolftaleína SI como indicador y manteniendo la temperatura de la solución entre 10 y 15 °C durante la titulación. Cada mL de hidróxido de sodio M SV equivale a 119,98 mg de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, no metálicos.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Adyuvante.

## FOSFATO DE SODIO SOLUCIÓN ORAL

Solución oral de fosfato de sodio es una solución conteniendo fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico o fosfato de sodio dibásico y ácido fosfórico en agua purificada. Contiene, en 100 mL, por lo menos, 16,2 g y como máximo, 19,8 g de fosfato de sodio dibásico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) y por lo menos 43,2 g y como máximo, 52,8 g de fosfato de sodio monobásico ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ).

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ionfosfato (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**Densidad relativa (5.2.5).** 1,333 a 1,366.

**pH (5.2.19).** Entre 4,4 y 5,2.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Pipetear 25 mL de muestra y transferir para un balón volumétrico de 500 mL y completar el volumen con agua. Transferir 25 mL de esa solución para un matraz de 250 mL, añadir 15 mL de hidróxido de sodio 0,5 M y 75 mL de agua. Titular el exceso de base, potenciométricamente, con ácido clorhídrico 0,5 M SV hasta a primer punto de

inflexión (en pH próximo a 9,2). Registrar el volumen de titulante gastado (A). Continuar la titulación hasta o segundo punto de inflexión (pH próximo a 4,4) y registrar el volumen (B). Para la determinación del blanco, transferir 15 mL de hidróxido de sodio 0,5 M para un matraz de 250 mL, añadir 100 mL de agua, y titular inmediatamente con ácido clorhídrico 0,5 M SV. Registrar el volumen del ácido clorhídrico 0,5 M SV consumido (C), en mL. Cada mL del volumen (C-A) de ácido clorhídrico 0,5 M equivale a 69 mg de fosfato de sodio monobásico ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) y cada mL del volumen de (B-C) de ácido clorhídrico 0,5 M SV equivale a 134,0 mg de fosfato de sodio dibásico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ).

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

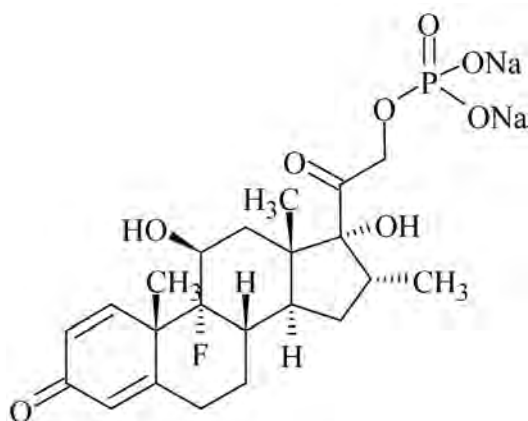
En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA

#### Dexamethasoni natrii phosphas



$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FNa}_2\text{O}_8\text{P}$ ; 516,40

fosfato disódico de dexametasona; 02821

Sal de sodio de (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluor-11,17-diidrox-16-metil-21-(fosfonooxi)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (2:1) [2392-39-4]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 103,0% de  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FNa}_2\text{O}_8\text{P}$ , en relación a la sustancia anidra, libre de etanol.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, muy higroscópico.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, muy poco soluble en etanol, dioxano y insoluble en cloroformo.

**Constantes físico químicas.**

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +75° a +83°, en relación a la sustancia anidra y libre de etanol. Determinado en solución a 1% (p/v) en agua.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de fosfato disódico de dexametasona SQR, preparado de manera idéntica. Se el espectro obtenido en el estado sólido mostrar diferencias, disolver la sustancia a ser examinada y o fosfato disódico de dexametasona SQR, separadamente, en un mínimo volumen de etanol, evaporar y secar en baño maría. Registrar nuevos espectros usando los residuos.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice HF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de cloroformo, metanol y agua (180:15:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu\text{L}$  de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** pesar 20 mg de la muestra en un tubo de centrifuga. Añadir 5 mL de solución de fosfatasa alcalina, agitar vigorosamente y dejar en reposo por 30 minutos. Añadir 5 mL de acetato de etilo, agitar vigorosamente, centrifugar y utilizar la capa superior.

**Solución (2):** solución a 3 mg/mL de dexametasona SQR en acetato de etilo.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**C.** Disolver 2 mg en 2 mL de ácido sulfúrico y mezclen. Se desarrolla coloración marrón amarillento en 5 minutos. Añadir 10 mL de agua y mezclen. La coloración desaparece y la preparación permanece limpia.

**D.** El residuo obtenido conforme descrito en *Cenizas sulfatadas* (5.2.10) responde a las reacciones del ionsodio y ionfosfato (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 5% (p/v) en agua libre de dióxido de carbono es límpida (5.2.25).

**pH (5.2.19).** 7,5 a 10,5. Determinar en solución a 1% (p/v) en agua libre de dióxido de carbono.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a

grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ), mantenida a la temperatura ambiente, flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/min.

*Fase móvil*: mezclen 1,36 g de fosfato de potasio monobásico y 0,6 g de hexilamina y dejar en reposo por 10 minutos. Disolver en 182,5 mL de agua y añadir 67,5 mL de acetonitrilo. Hacer los ajustes necesarios.

*Solución (1)*: disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en *Fase móvil* para obtener solución a 2,5 mg/mL.

*Solución (2)*: disolver 2 mg de fosfato disódico de dexametasona SQR y 2 mg de fosfato sódico de betametasona en *Fase móvil* y diluir para 100 mL con el mismo solvente.

*Solución (3)*: transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

Inyectar 20  $\mu\text{L}$  de la *Solución (2)*. La resolución entre fosfato sódico de betametasona y fosfato disódico de dexametasona no es menor que 2,2.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20  $\mu\text{L}$  de la *Solución (1)* y de la *Solución (3)* y registrar los cromatogramas por, por lo menos, o doble del tiempo de retención del pico principal. El área bajo cualquier pico a partir del pico principal obtenido con la *Solución (1)* no es mayor que la mitad del área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (3)* (0,5%). La suma de las áreas bajo todos los picos obtenidos con la *Solución (1)*, excepto la del pico del solvente, no es mayor que la área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (3)* (1%). No considerar picos con área inferior 0,05 veces el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (3)*.

Límite de etanol. Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo a gas provisto de detector de ionización de llamas, utilizando columna capilar de 1 m de largo y 3,2 mm de diámetro interno, llenada con copolímero etilvinilbenzeno y divinilbenzeno con espesor de película de 150  $\mu\text{m}$  a 180  $\mu\text{m}$ ; temperatura de la columna de 150 °C, temperatura del inyector a 250 °C y temperatura del detector a 280 °C. Utilizar nitrógeno como gas de arrastre; flujo de 30 mL/minuto

*Solución de estándar interno*: diluir 1 mL de alcohol *n*-propílico para 100 mL de agua.

*Solución muestra*: disolver 0,5 g de la muestra en 5 mL de *Solución de estándar interno* y diluir para 10 mL con agua.

*Solución estándar*: diluir 1 mL etanol para 100 mL con agua. Transferir 2 mL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL, añadir 5 mL de *Solución de estándar interno* y completar el volumen con agua.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 2  $\mu\text{L}$  de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el porcentaje de etanol en la muestra. Como máximo 3,0% (p/p) de etanol.

**Límite de iones fosfato.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible* (5.2.14). Disolver, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra en mezcla de 10 mL de agua y 5 mL de ácido sulfúrico *M*. Calentar si necesario. Añadir 1 mL de solución de molibdato de amonio a 5% (p/v) en ácido sulfúrico 0,05 *M* y 1 mL de sulfato de 4-metilaminofenol SR. Completar el volumen para 25 mL con agua, homogeneizar y dejar en reposo por 30 minutos. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando 5 mL de la solución de fosfato de potasio monobásico a 0,01433% (p/v), en lugar de la muestra, y los mismos solventes. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 730 nm, utilizando agua para ajuste del cero. La absorbancia de la solución de la muestra no es mayor que de la solución estándar. Como máximo 1,0%.

Agua (5.2.20.1). La suma de las porcentagens del contenido de agua y de etanol, determinado en *Límite de etanol*, no es mayor que 16,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (5.2.14). Pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra y disolver en agua. Completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, en agua, hasta la concentración de 0,002% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente y fosfato disódico de dexametasona SQR en lugar de la muestra. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 241,5 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_8\text{P}$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 303$ , en 241,5 nm, en agua.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticamente cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

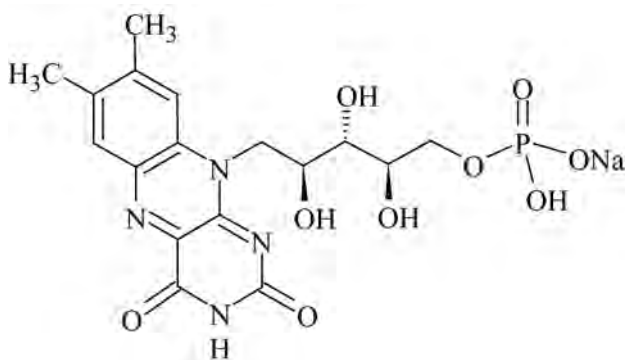
Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiinflamatorios esteroides.

## FOSFATO SÓDICO DE RIBOFLAVINA

### Riboflavini natrii phosphas



$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$ ; 478,33

$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P \cdot 2H_2O$ ; 514,36

fosfato sódico de riboflavina; 07703

Sal de sodio de 5'-(dihidrogenofosfato) de riboflavina (1:1)

[130-40-5]

Sal monosódica de 5'-(dihidrogenofosfato) de riboflavina dihidratado

[6184-17-4]

Mezcla conteniendo riboflavina 5'-(hidrogenofosfato de sodio) como principal componente y otros monofosfatos sódicos de riboflavina. Contiene, por lo menos, 73,0% y, como máximo, 79,0% de riboflavina ( $C_{17}H_{20}N_4O_6$ ), con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, amarillo o naranja-amarillento, higroscópico.

**Solubilidad.** Soluble en agua, muy poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en éter etílico.

### Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +37° a +42°. Determinar en solución a 1,2% (p/v) en ácido clorhídrico 5 M.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de solución a 0,001% (p/v) en tampón citro-fosfato pH 7,0 exhibe máximo en 266 nm. La absorbancia en 266 nm es de 0,58 a 0,64.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución (1)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución (3)*.

**C.** Transferir 10 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, disolver con hidróxido de sodio SR y completar el volumen con el mismo solvente. Examinar 1 mL de esta solución bajo luz ultravioleta (254 nm) por 5 minutos. Añadir ácido acético suficiente para acidificar la solución, utilizando papel de tornasol azul como indicador. Agitar

con 2 mL de cloruro de metileno. La fase inferior de la mezcla presenta fluorescencia amarilla.

**D.** A 0,5 g de la muestra, añadir 10 mL de ácido nítrico y evaporar, en baño maría, hasta sequedad. Calentar el residuo hasta adquirir coloración blanca, disolver en 5 mL de agua y filtrar. El filtrado responde a las reacciones del ion-sodio (5.3.1.1) y a las reacciones del ionfosfato (5.3.1.1).

### ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,0 a 6,5. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a liquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 266 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la fase móvil de 2 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de metanol y fosfato de potasio monobásico a 0,735% (p/v) (15:85).

*Solución (1):* transferir, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, disolver en 50 mL de agua y completar el volumen con *Fase móvil*. Transferir 4 mL de esta solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución (2):* disolver, exactamente, cerca de 60 mg de riboflavina SQR en 1 mL de ácido clorhídrico y diluir para 250 mL con agua. Transferir 4 mL de esta solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución (3):* disolver, exactamente, cerca de 0,1 g de fosfato sódico de riboflavina SQR en 50 mL de agua y diluir para 100 mL con *Fase móvil*. Transferir 4 mL de esta solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

Inyectar réplicas de 100 µL de las *Soluciones (1)* y *(3)*. Registrar el cromatograma hasta la completa elución del pico correspondiente a la riboflavina. Nas condiciones cromatográficas prescritas los tiempos de retención relativos son cerca de 0,2 para riboflavina 3',4'-difosfato; 0,3 para riboflavina 3',5'-difosfato; 0,5 para riboflavina 4',5'-difosfato; 0,7 para riboflavina 3'-monofosfato; 0,9 para riboflavina 4'-monofosfato; 1,0 para riboflavina 5'-monofosfato; y 2,0 para riboflavina. La resolución entre riboflavina 4'-monofosfato y la riboflavina y 5'-monofosfato en el cromatograma obtenido con la *Solución (3)* no es inferior a 1,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas del pico referente a riboflavina 5'-monofosfato no es mayor que 1,5%

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 100 µL de la *Solución (1)*, *Solución (2)* y *Solución (3)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de riboflavina libre y de difosfatos de riboflavina en la muestra a partir de las área bajo los picos en el cromatograma.



tograma obtenido con las *Soluciones (1), (2) y (3)*. Como máximo 6,0% de riboflavina libre y, como máximo, 6,0% de difosfatos de riboflavina, con relación a la sustancia desecada.

**Límite de lumiflavina.** Agitar 35 mg de la muestra con 10 mL de cloroformo exento de alcohol, recientemente preparado, por 5 minutos y filtrar. La absorbancia (5.2.14) de la solución resultante en 440 nm, utilizando cloroformo exento de alcohol para ajuste del cero, es de, como máximo, 0,025.

**Límite de fosfato libre.** Disolver 0,3 g de la muestra en agua, diluir para 100 mL con el mismo solvente. Transferir 10 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL. Añadir 10 mL de solución ácida de molibdato de amonio y 5 mL de sulfato ferroso a 10% (p/v) en ácido sulfúrico 0,075 M. Homogeneizar. Preparar solución estándar de manera similar utilizando 10 mL de fosfato de potasio monobásico a 0,004% (p/v), 10 mL de solución ácida de molibdato de amonio y 5 mL de sulfato ferroso a 10% (p/v) en ácido sulfúrico 0,075 M. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 700 nm (5.2.14). Utilizar mezcla de 10 mL de agua, 10 mL de solución ácida de molibdato de amonio y 5 mL de sulfato ferroso a 10% (p/v) en ácido sulfúrico 0,075 M para ajuste del cero. La absorbancia de la solución muestra no es superior a la de la solución estándar. Como máximo 1,0%.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Transferir 2 g de la muestra para crisol de sílice, añadir, gota a gota, 2 mL de ácido nítrico y 0,25 mL de ácido sulfúrico. Calentar, cuidadosamente, hasta apareamiento de humo blanco e ignición de la muestra. Enfriar. Extraer el residuo con de los porciones de 2 mL de ácido clorhídrico. Evaporar los extractos hasta sequedad. Disolver el residuo con 2 mL de ácido acético diluido y diluir para 20 mL con agua. Proseguir conforme descrito en *Método I*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra, en estufa a 105 °C, bajo presión reducida, por 5 horas. Como máximo 8,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 25,0%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra y disolver en 150 mL de agua. Añadir 2 mL de ácido acético glacial y diluir para 1000 mL con agua. Transferir 10 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL, añadir 3,5 mL de acetato de sodio a 1,4% (p/v) y completar el volumen con agua. Medir la absorbancia de la solución en 444 nm. Utilizar mezcla de agua y acetato de sodio a 1,4% (p/v) (93:7) para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{17}H_{20}N_4O_6$  en la muestra considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 328$ , en 444 nm.

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de fluorescencia (5.2.15)*. Disolver, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra en 20 mL de piridina y 75 mL de agua, y diluir para 1000 mL con agua. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando los mismos solventes. Transferir 10 mL de cada la solución para balones volumétricos de 1000 mL. Añadir ácido sulfúrico 0,05 M hasta ajuste de pH entre 5,9 y 6,1 (aproximadamente 4 mL) y completar el volumen con agua. Medir las intensidades de fluorescencia de las soluciones resultantes en fluorímetro, en largo de onda de excitación de 440 nm y emisión de 530 nm. Calcular el tenor de  $C_{17}H_{20}N_4O_6$  en la muestra, a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

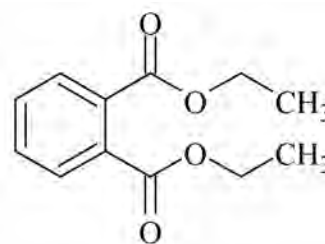
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Componente de la vitamina B.

## FTALATO DE ETILO Ethylis phthalas



$C_{12}H_{14}O_4$ ; 222,24  
ftalato de etilo; 09828

Éster 1,2-dietílico del ácido 1,2-benzenodicarboxílico  
[84-66-2]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{14}O_4$ , en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido oleoso, incoloro o ligeramente amarillento.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, miscible con etanol y con éter etílico.

## Constantes físico químicas.

**Densidad relativa (5.2.5):** 1,117 a 1,121. Determinar a 20 °C.

**Índice de refracción (5.2.6):** 1,500 a 1,505. Determinar a 20 °C.

**Temperatura de ebullición (5.2.3):** 295 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa entre placas de cloruro de sodio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ftalato de etilo SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de heptano y éter etílico (30:70), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: solución a 5 mg/mL de la muestra en éter etílico.

*Solución (2)*: solución a 5 mg/mL de ftalato de etilo SQR en éter etílico.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**C.** A 0,1 mL de la muestra, añadir 0,25 mL de ácido sulfúrico y 50 mg de resorcinol. Calentar en baño maría por 5 minutos. Dejar enfriar, añadir 10 mL de agua y 1 mL de solución concentrada de hidróxido de sodio SR. Se desarrolla coloración amarilla o marrónamarillenta y fluorescencia verde.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución examinada es límpida (5.2.25) y no es más coloreada que la solución descrita a continuación (5.2.12). Mezclar 24 mL de la *Solución base de cloruro férrico*, 6 mL de la *Solución base de cloruro cobaltoso* y 70 mL de ácido clorhídrico a 1% (p/v). Transferir 12,5 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico a 1% (p/v).

**Acidez.** Disolver 20 g de la muestra en 50 mL de etanol previamente neutralizado. Añadir 0,2 mL de fenolftaleína SI y titular con hidróxido de sodio 0,1 M. Como máximo 0,1 mL de hidróxido de sodio 0,1 M es gastado para neutralizar la solución.

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 5 g de la muestra. Como máximo 0,2%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,75 g de la muestra y transferir para Erlenmeyer de 250 mL. Añadir 25 mL de hidróxido de potasio etanólico 0,5 M SV y algunas pérolas de vidrio.

Calentar en baño maría, bajo reflujo, por una hora. Añadir 1 mL de fenolftaleína SI y titular inmediatamente con ácido clorhídrico 0,5 M SV. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Calcular el volumen de hidróxido de potasio etanólico 0,5 M SV utilizado en la saponificación. Cada mL de hidróxido de potasio etanólico 0,5 M SV equivale a 55,560 mg de C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, completamente cheios, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

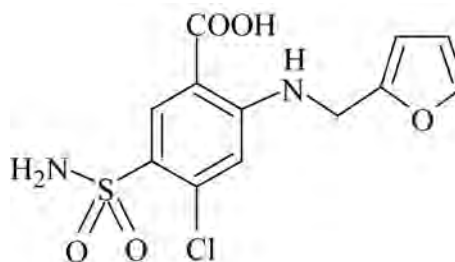
Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Adyuvante farmacéutico.

### FUROSEMIDA

#### Furosemidum



C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S; 330,74  
furosemida; 04361

Ácido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil) amino]-benzoico  
[54-31-9]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco, inodoro.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona y dimetilformamida, soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol, poco soluble en éter etílico y prácticamente insoluble en cloroformo. Fácilmente soluble en soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo* (5.2.14). El espectro de absorción en el infrarrojo de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de furosemida SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,0005% (p/v) en hidróxido de sodio 0,1 M, exhibe máximos en 228, 271 y 333 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de furosemida SQR. Las absorbancias de las soluciones en 271 nm, no difieren más que 3%, cuando calculadas con relación a la sustancia desecada.

**C.** Disolver cerca de 5 mg de la muestra en 10 mL de metanol. Transferir 1 mL de esta solución para balón de reflujo, añadir 10 mL de ácido clorhídrico 2 M y someter a reflujo por 15 minutos. Enfriar y añadir 15 mL de hidróxido de sodio M y 5 mL de nitrito de sodio 0,1% (p/v). Homogeneizar y Aguardar por 3 minutos. Añadir 5 mL de sulfamato de amonio 2,5% (p/v), homogeneizar y añadir 1 mL de solución recién preparada de diclorhidrato de *N*-(1-naftil)etilenodiamina 0,5% (p/v). Se desarrolla coloración rojo-violeta.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aminas primarias aromáticas libres.** Transferir 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 25 mL, con auxilio de metanol. Agitar, completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Pipetear 1 mL del filtrado, transferir para balón volumétrico de 25 mL, añadir, con agitación, 3 mL de dimetilformamida, 12 mL de agua destilada y 1 mL de ácido clorhídrico M. Enfriar y añadir 1 mL de nitrito de sodio 0,5% (p/v), con agitación. Dejar en reposo durante 5 minutos. Añadir 1 mL de ácido sulfámico 2,5% (p/v) con agitación y dejar en reposo por 3 minutos. En seguida, añadir 1 mL de solución de diclorhidrato de *N*-(1-naftil)etilenodiamina 0,5% (p/v) y diluir para 25 mL con agua destilada. Paralelamente, realizar ensayo en blanco, sustituyendo 1 mL del filtrado por 1 mL de metanol. Realizar inmediatamente la lectura de la absorbancia, en 530 nm. La absorbancia obtenida no es superior a 0,20.

**Cloruros (5.3.2.1).** A 1 g de la muestra, añadir una mezcla de 0,2 mL de ácido nítrico y 30 mL de agua. Agitar durante 5 minutos, dejar en reposo durante 15 minutos y filtrar. Utilizar 15 mL del filtrado. Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** A 2 g de la muestra, añadir una mezcla de 0,2 mL de ácido acético y 30 mL de agua. Agitar durante 5 minutos, dejar en reposo por 15 minutos y filtrar. Utilizar 15 mL del filtrado. Como máximo 0,03% (300 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Desecar a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

Disolver 0,25 g de la muestra en 20 mL de dimetilformamida, añadir 0,2 mL de solución de azul de bromotimol a 1% (p/v) en dimetilformamida y titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV hasta coloración azul. Realizar ensayo en blanco

y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 33,07 mg de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes opacos bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Diurético.

### FUROSEMIDA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ .

#### IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 220 nm a 320 nm, de la solución final obtenida en *el Determinación* exhibe máximos de absorción en 228 nm y 271 nm.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Pesar, separadamente, cada comprimido, y triturar. Transferir, cuantitativamente, para balón volumétrico de 100 mL, añadir hidróxido de sodio 0,1 M, agitar, completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Filtrar, transferir 1 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el mismo solvente. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias en 271 nm (**5.2.14**), utilizando hidróxido de sodio 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  en el comprimido, a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar el cálculo utilizando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 580$ , en 271 nm.

#### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* tampón fosfato pH 5,8, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 60 minutos

**Procedimiento:** después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir con tampón fosfato pH 5,8 hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 271 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente, para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de furosemida SQR en la concentración de 0,0008% (p/v) preparada con el mismo solvente.

**Tolerancia:** no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  se disuelven en 30 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aminas aromáticas primarias libres.** Pulverizar los comprimidos y pesar del polvo el equivalente a 0,1 g de furosemida. Transferir para balón volumétrico de 25 mL, con auxilio de metanol. Agitar, completar el volumen con metanol, homogeneizar y filtrar. Proseguir como descrito en *Aminas aromáticas primarias libres*, en la monografía de *Furosemida*, a partir de "Pipetear 1 mL del filtrado...". La absorbancia obtenida no es superior a 0,20.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo, equivalente a 0,2 g de furosemida, para balón volumétrico de 500 mL con auxilio de 300 mL de hidróxido de sodio 0,1 M. Agitar por 10 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Diluir 5 mL del filtrado para 250 mL con hidróxido de sodio 0,1 M y homogeneizar. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 271 nm (5.2.14), utilizando hidróxido de sodio 0,1 M para ajuste del cero. Calcular el contenido de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar el cálculo utilizando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 580$ , en 271 nm.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes opacos bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## FUROSEMIDA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Transferir volumen de la solución inyectable conteniendo el equivalente a 20 mg de furosemida para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con agua y homogeneizar. Diluir 5 mL de la solución para 100 mL con hidróxido de sodio 0,1 M. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) de la solución obtenida, en la banda de 220 nm a 340 nm, exhibe máximos en 228 nm y 271 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de furosemida SQR.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 8,0 a 9,3.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aminas primarias aromáticas libres.** Transferir volumen de la solución inyectable conteniendo el equivalente a 40 mg de furosemida para balón volumétrico de 10 mL, completar el volumen con metanol, homogeneizar y filtrar. Proseguir conforme descrito en el ensayo de *Aminas primarias aromáticas libres* de la monografía de *Furosemida*, a partir de "Pipetear 1 mL del filtrado...". La absorbancia obtenida no es superior a 0,20.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 3,6 UE/mg de furosemida.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pipetear volumen de la solución inyectable conteniendo el equivalente a 20 mg de furosemida, transferir para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con agua y homogeneizar. Diluir 5 mL para 100 mL con hidróxido de sodio 0,1 M y homogeneizar. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando los mismos solventes. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 271 nm, utilizando hidróxido de sodio 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  en la solución inyectable a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 580$ , en 271 nm, en hidróxido de sodio 0,1 M.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Proteger las soluciones de



la exposición a la luz. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 272 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a 30 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de agua, tetrahidrofurano y ácido acético glacial (70:30:1).

*Diluyente*: diluir 22 mL de ácido acético glacial en mezcla de agua y acetonitrilo (50:50), completar el volumen para 1000 mL y homogeneizar.

*Solución muestra*: transferir volumen de la solución inyectable conteniendo el equivalente a 20 mg de furosemida para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Diluyente* y homogeneizar. Transferir 5 mL de la solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar.

*Solución estándar*: disolver cantidad, exactamente pesada, de furosemida SQR en *el Diluyente* y diluir sucesivamente para obtener solución a 40 µg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  en la solución inyectable a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio tipo I, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.



## GAZA DE PETROLATO

La gaza de petrolato es la gaza hidrófila purificada saturada con petrolato blanco. Es estéril y puede ser preparada, bajo condiciones asépticas, en la proporción de 60 g de petrolato para cada 20 g de gaza, por adición de petrolato blanco derretido a la gaza hidrófila purificada seca y previamente cortada en el tamaño final. El peso del petrolato en la gaza es, como mínimo 70% y, como máximo, 80% y relación al peso total de la gaza de petrolato.

El petrolato recuperado por drenagem en *Determinación* presenta las mismas características y cumple las pruebas de *Descripción y Ensayos de Pureza* descritos en la monografía de *Petrolato blanco*.

### CARACTERÍSTICAS

La gaza condicionada obtenida en *Determinación* cumple las pruebas de *Conteo de los hilos*, *Largo*, *Ancho* y *Gramaje* descritos en la monografía de *Tejido de gaza hidrófila purificada*.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba.

### DETERMINACIÓN

Pesar, por lo menos, 20 unidades de la muestra y transferir, separadamente, para embudo de vidrio calentado, manteniendo la temperatura en aproximadamente 75 °C. Dejar que el petrolato derrita y drene a través del embudo. El drenaje puede ser facilitada pressionando la gaza con un bastón de vidrio o una espátula de porcelana. Lavar la gaza sobre el embudo o una espátula de porcelana. Lavar la gaza sobre el embudo con porciones sucesivas de 1,1,1-tricloroetano caliente hasta que la ella esté exenta de petrolato. Dejar el solvente residual evaporar espontáneamente. Mantener la gaza en atmósfera estándar de 65% ± 2% de humedad relativa y 21 °C ± 1,1 °C por, por lo menos, 4 h y pesar. La diferencia entre las dos pesadas representa el peso de petrolato.

### EMBALAGEM E ACONDICIONAMENTO

Cada unidad de gaza de petrolato es embalada individualmente para mantener la esterilidad hasta que el embalaje sea abierto para uso.

### ROTULAGEM

Debe atender al estipulado en la legislación específica.

## GENCIANA

### *Gentianae rhizoma et radix*

*Gentiana lutea* L. – GENTIANACEAE

La droga vegetal es constituida de rizomas y raíces, desecados y fragmentados.

### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga presenta olor fuerte y sabor amargo y persistente.

### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Rizomas y raíces presentan en fragmentos cilíndricos de diferentes tamaños. Generalmente, los rizomas son mayores que las raíces, alcanzando hasta 6 cm de diámetro. Las raíces sotorcidas o arqueadas, con profundas estrialongitudinales y cicatrices pequeñas y ovales, oriundas de ramificaciones secundarias. Los rizomas son robustos; externamente tienen color castaño amarillento a gris amarillento y presentan grietas longitudinales y numerosos surcos anulares, marcados por hileras de pequeñas cicatrices. Rizomas y raíces entumescen considerablemente en contacto con la humedad, tornándose flexibles. La fractura no es farinácea, ni fibrosa, y posee color amarillento con manchas rojizas. En sección transversal, el rizoma presenta la zona cortical nítidamente demarcada por una región externa suberosa, con líneas más oscuras, la cual ocupa 1/3 de la sección. El cilindro central, de color castaño amarillento, es poroso y exhibe finas estriás radialmente.

### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Las células del felema (súber), en sección transversal, poseen paredes delgadas, castaño amarillentas y están dispuestas en 4 a 8 capas. La felodermis está compuesta por varias capas, externamente con colénquima e internamente con parénquima de células tangencialmente alargadas, conteniendo cristales de oxalato de calcio en la forma de ráfides y gotas lipídicas. Esta región se confunde gradualmente con el parénquima cortical. El sistema vascular está separado de la zona cortical por un cámbium bien desarrollado. En el floema, se destacan pequeños grupos de tubos cribados, además de células de parénquima. El xilema es predominantemente parenquimático y presenta elementos de vaso dispersos, con paredes mostrando espesamientos anillado, helicoidal o reticulado. Los elementos de vaso están aisladamente o en pequeños grupos; el floema interxilemático (floema incluso) se presenta disperso en pequeños grupos. La médula del rizoma es parenquimática y bien desarrollada. En las células del parénquima se encuentran gotas de aceite y cristales aciculares o prismas delgados de oxalato de calcio. El almidón está casi completamente ausente. En estructura secundaria, la anatomía de la raíz es semejante a la del rizoma. Lapiel (incluyendo el floema secundario) y el xilema secundario son separados por nítido cámbium y presentan una estructura porosa con pocos radios parenquimáticos.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: color amarillento a amarillocastaño; fragmentos de células con gotas lipídicas; cristales prismáticos o en la forma de ráfides y gotas lipídicas libres; fragmentos conteniendo cámbium; fragmentos conteniendo células parenquimáticas; son raramente visibles vasos lignificados reticulados, espiralados o escalariformes. Fibras y esclereidas ausentes.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, con espesor de 250 µm, como fase estacionaria, y la mezcla de acetona, cloruro de metileno, agua (70:30:2) como fase móvil. Aplicar en la cromatoplaça, separadamente, en forma de banda, 15 a 20 µL de la *Solución muestra* y 5 a 10 µL de la *Solución referencia*, preparadas como descrito a continuación:

*Solución muestra:* Añadir 20 mL de metanol a 2 g de la droga pulverizada y agitar durante 20 minutos. Filtrar y evaporar el filtrado la sequedad bajo presión reducida a la temperatura no superior a 50 °C. Disolver el residuo en 5 mL metanol, el cual puede contener un sedimento.

*Solución referencia:* solución de amarogentina 0,5% (p/v) y de gentiopicrósido 0,12% (p/v) en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la cromatoplaça y dejar secar al aire por 15 minutos. Observar bajo luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar la placa con vanilina sulfúrica SR, calentar entre 100 °C y 105 °C, durante 5 minutos y

visualizar bajo luz visible. La mancha correspondiente a la amarogentina presenta coloración marrón, con un valor de R<sub>f</sub> en torno de 0,50. En la *Solución muestra*, se observa, también, manchas castañas en la parte inferior y manchas azul-violáceas en la parte superior del cromatograma.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2 %.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 8 %.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 6%.

**Índice de Amargor (5.4.2.12).** Por lo menos 10 000.

Pesar 1 g de la droga pulverizada y añadir 1000 mL de agua hirviendo y dejar en baño maría durante 30 minutos, agitando ocasionalmente. Dejar enfriar y completar hasta 1000 mL con agua destilada. Agitar vigorosamente y filtrar, descartando los primeros 20 mL del filtrado.

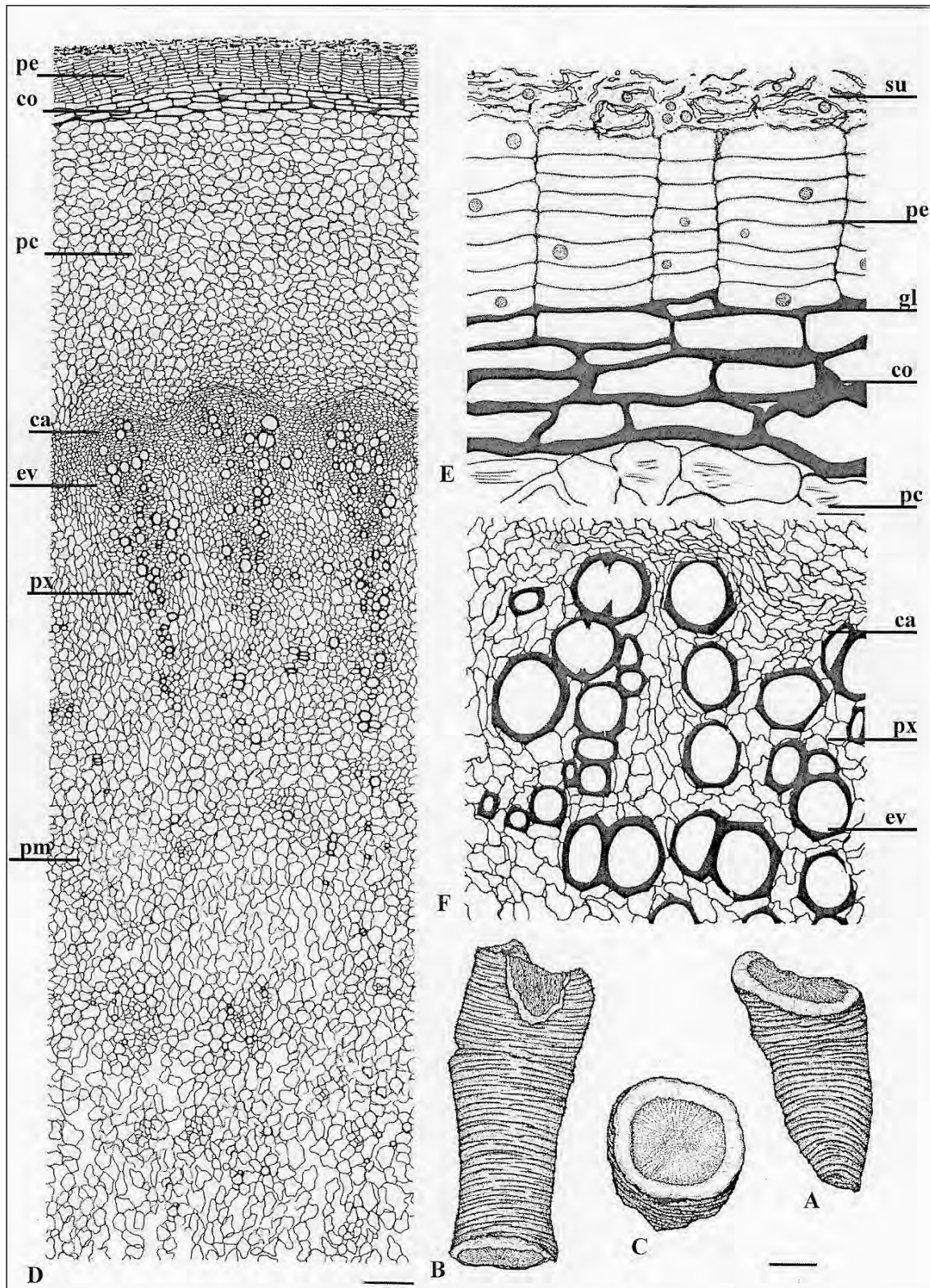
**Matéria Extraível Com Agua**

Pesar 5 g de la droga pulverizada, añadir 200 mL de agua hirviendo y mantener bajo agitación constante durante 10 minutos. Dejar enfriar y completar el volumen para 200 mL con agua destilada. Filtrar. Evaporar 20 mL del filtrado a la sequedad. Secar el residuo en estufa a 100 °C – 105 °C hasta peso constante. El residuo deberá pesar por lo menos 0,165 g.

## EMBALAGEM E ACONDICIONAMENTO

En recipiente bien cerrado y al abrigo de la luz y calor.



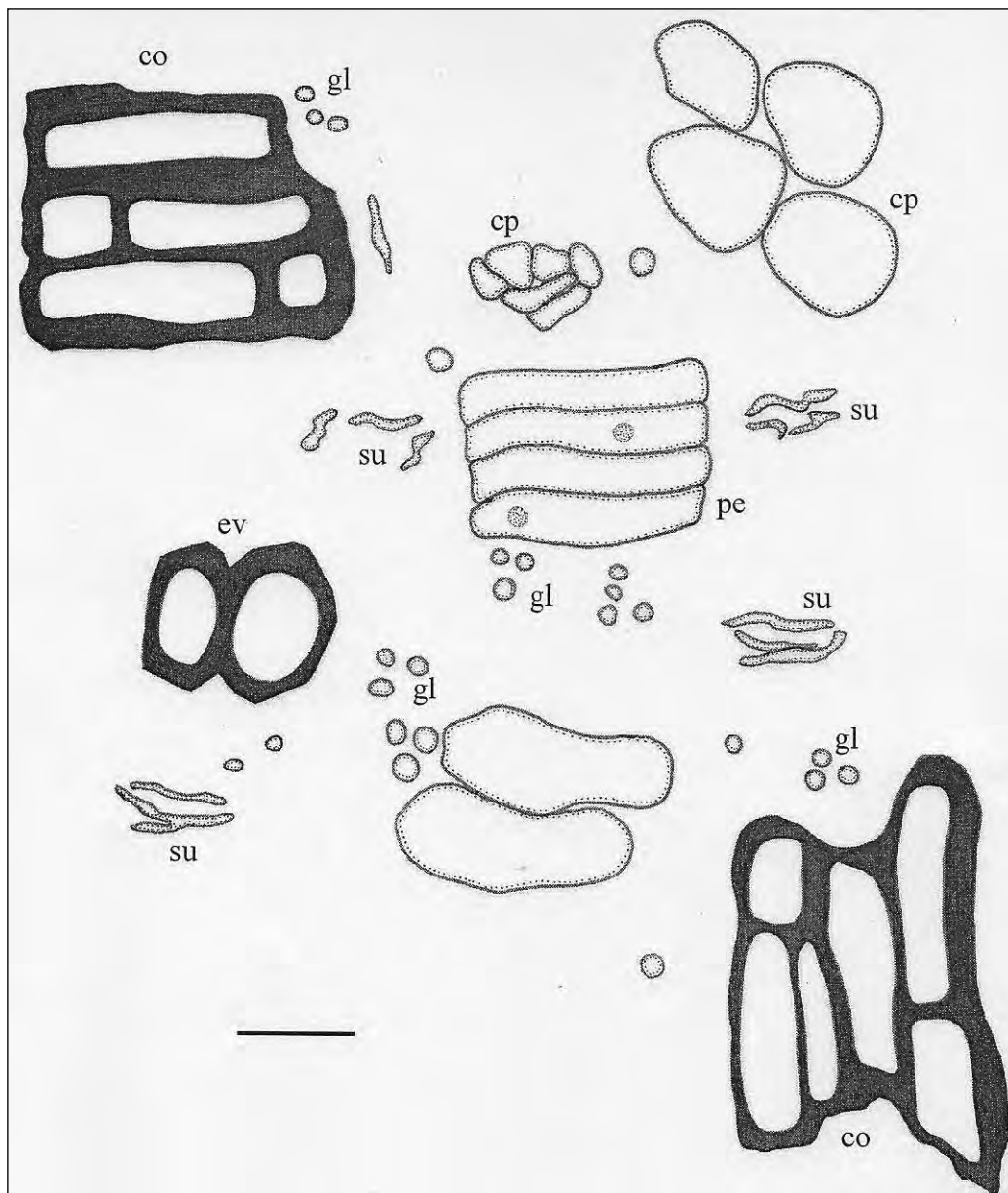


**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Gentiana lutea* L.

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A, B y C** a 2 cm; en **D** a 150µm; en **E y F** a 50 µm.

**A y B** - aspecto general de los rizomas; **C** - aspecto general del rizoma en sección transversal; **D** - detalle de una porción del rizoma en sección transversal: cámbium (ca), colénquima (co), elementos de vaso (ev), parénquima cortical (pc), peridermis (pe), parénquima medular (pm), parénquima del xilema (px); **E** - detalle evidenciando la región del felema y del felógeno con su porción colenquimática y parenquimática: colénquima (co) gotas lipídicas (gl), parénquima cortical (pc), peridermis (pe) súber (su); **F**. detalle del xilema evidenciando vasos xilemáticos: cámbium (ca), elementos de vaso (ev), parénquima del xilema (px);





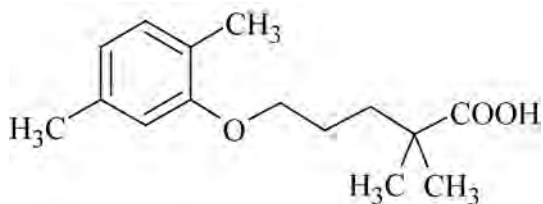
**Figura 2** - Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Gentiana lutea* L.

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. La escala corresponde a 50  $\mu$ m.

Aspecto general de la droga en polvo: colénquima (co); células de parénquima (cp); elementos de vaso (ev); gotas lipídicas (gl); porciones de peridermis (pe); porciones de súber (su).

## GEMFIBROZIL

### Gemfibrozilum



$C_{15}H_{22}O_3$ ; 250,33

gemfibrozil; 04421

Ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanóico  
[25812-30-0]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{15}H_{22}O_3$ , en relación a la sustancia anidra.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco, ceroso.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en metanol.

### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 58 °C a 61 °C.

### IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra dispersa en bromuro de potasio presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de gemfibrozil SQR, preparado de manera idéntica.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 276 nm; columna de 250 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* 1,0 mL/minuto.

**Fase móvil:** transferir 10 mL de ácido acético glacial y 750 mL de metanol para balón volumétrico de 1000 mL. Completar el volumen con agua y homogeneizar.

**Solución (1):** disolver cantidades exactamente pesadas de gemfibrozil SQR, ácido 5-[2,5-dimetil-4-(1-propenil)fenoxi]-2,2-dimetilpentanóico (Impureza A) SQR y 2,5-dimetilfenol en *Fase móvil*, para obtener solución con concentraciones en torno de 0,2 mg/mL, 0,05 mg/mL y 0,05 mg/mL, respectivamente.

**Solución (2):** transferir, exactamente, cerca de 10 mg de gemfibrozil SQR y 10 mg de Impureza A SQR para balón

volumétrico de 100 mL, disolver en 50 mL de metanol, completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

**Solución (3):** transferir, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 10 mL. Disolver en *Fase móvil*, completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 100  $\mu$ L de la *Solución (1)*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,35 para 2,5-dimetilfenol, 1,0 para gemfibrozil y 2,1 para Impureza A. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 3,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 100  $\mu$ L de las *Soluciones (2)* y *(3)*, registrar los cromatogramas por, por lo menos, tres veces el tiempo de retención del pico referente a la gemfibrozil y medir las áreas bajo los picos. Calcular el porcentaje de Impureza A en la muestra según la ecuación:

$$1000(C/W)(r_u/r_s)$$

en que

$C$  = concentración, en mg/mL, de Impureza A SQR en la *Solución (2)*;

$W$  = masa, en mg, de muestra pesada para el preparado de la *Solución (3)*;

$r_u$  y  $r_s$  = área bajo los picos referentes a la Impureza A obtenidos con las *Soluciones (3)* y *(2)*, respectivamente.

Como máximo 0,1% de Impureza A. Calcular el porcentaje de otras impurezas presentes en la muestra según la ecuación:

$$1000(C_G/W)(r_i/r_G)$$

en que

$C_G$  = concentración, en mg/mL, de gemfibrozil SQR en la *Solución (2)*;

$r_i$  = área bajo el pico de cada impureza individual obtenida en la *Solución (3)*;

$r_G$  = área bajo el pico de gemfibrozil obtenida en la *Solución (2)*;

$W$  = masa, en mg, de muestra pesada para el preparado de la *Solución (3)*

Como máximo 0,1% de cualquier otra impureza individual. Como máximo 0,5% de impurezas totales.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Determinar en 1 g de muestra utilizando el *Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 1,5 g de la muestra. Como máximo 0,25%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 2 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 276 nm; columna de 300 mm de largo y 3,9 de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* 0,8 mL/minuto.

*Fase móvil*: transferir 10 mL de ácido acético glacial y 800 mL de metanol para balón volumétrico de 1000 mL. Completar el volumen con agua y homogeneizar.

*Solución muestra*: pesar, exactamente, cerca de 25 mg de la muestra y transferir para balón volumétrico de 25 mL. Disolver en metanol y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Homogeneizar.

*Solución estándar*: pesar, exactamente, cerca de 25 mg de genfibrozil SQR y transferir para balón volumétrico de 25 mL. Disolver en metanol y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Homogeneizar.

*Solución de resolución*: preparar solución a 0,2 mg/mL de genfibrozil y 0,05 mg/mL de 2,5-dimetilfenol en *Fase móvil*.

Inyectar 10 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre genfibrozil y 2,5-dimetilfenol no es menor que 8,0. Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{15}H_{22}O_3$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

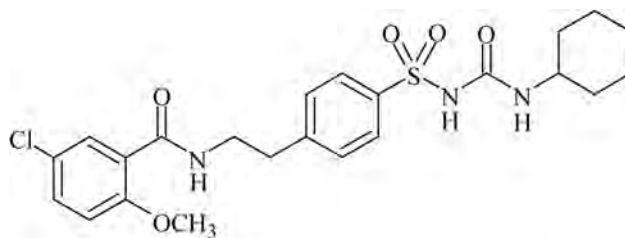
En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antilipémico.

GLIBENCLAMIDA  
Glibenclamidum

$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ ; 494,00

glibenclamida; 04451

5-Cloro-N-[2-[4-[[[(cicloexilamino)carbonil]amino]sulfonyl]fenil]etil]-2-metoxibenzamida  
[10238-21-8]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco, inodoro o casi inodoro.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en dimetilformamida, ligeramente soluble en cloruro de metileno, poco soluble en etanol, metanol y cloroformo, prácticamente insoluble en éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

*Banda de fusión (5.2.2)*: 169 °C a 174 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (5.2.14)*. El espectro de absorción en el infrarrojo de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de glibenclamida SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver cerca de 50 mg de la muestra en metanol, utilizando baño de ultrasonido, si necesario, y completar el volumen para 50 mL con el mismo solvente. Transferir 10 mL para balón volumétrico de 100 mL, añadir 1 mL de ácido clorhídrico *M* y completar el volumen con metanol. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) de la solución obtenida, en la banda de 230 nm a 350 nm, exhibe máximos en 300 nm y en 275 nm. La absorbancia a 300 nm es de 0,61 a 0,65 y la 275 nm es de 0,27 a 0,32.

**C.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (1)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

**D.** Calentar a la ebullición cerca de 50 mg de la muestra con 1 mL de hidróxido de sodio 6 *M*. El papel tornasol cambia de rojo para azul cuando humedecido por los vapo-

res que si desprenden con la evaporación del agua, los cuales presentan olor irritante, característico de las aminas.

**Y.** Mezclar 0,2 g de la muestra con 0,25 g de carbonato de sodio anhidro y 0,25 g de carbonato de potasio anhidro. Incinerar la mezcla por 10 minutos, enfriar, añadir al residuo 10 mL de agua caliente, agitar por 1 minuto y filtrar. El filtrado responde a las reacciones de los iones cloruro y sulfato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 1% (p/v) de la muestra en etanol, preparada con calefacción, es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de cloroformo, ciclohexano, etanol y ácido acético glacial (45:45:5:5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,1 g de la muestra en mezcla de cloroformo y metanol (1:1) y completar para 5 mL con el mismo solvente.

*Solución (2):* disolver 20 mg de la muestra en mezcla de cloroformo y metanol (1:1) y completar para 100 mL con el mismo solvente. Diluir 2 mL para 10 mL con el mismo solvente.

*Solución (3):* disolver 0,2 g de glibenclamida SQR en 10 mL de metanol y calentar bajo reflujo por 10 minutos.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria en el cromatograma obtenido con la *Solución (1)* no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,2%). La prueba solamente es válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (3)* presenta de los manchas nítidamente separadas.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 6 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Pesar cerca de 0,5 g de la muestra, exactamente pesados, y disolver en 100 mL de etanol calentado, previamente neutralizado con hidróxido de sodio 0,1 M SV. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV utilizando fenoltaleína SI

como indicador. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 49,40 mg de C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 230 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* 1,5 mL/minuto.

*Tampón fosfato pH 3,0:* disolver 1,36 g de fosfato de potasio monobásico en 900 mL de agua, ajustar el pH en 3,0 ± 0,1 con ácido fosfórico SR y diluir para 1000 mL con agua.

*Fase móvil:* mezcla de *Tampón fosfato pH 3,0* y acetonitrilo (45:55).

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 22 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 20 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Diluir, sucesivamente, con tampón fosfato pH 7,3 hasta concentración de 5,5 µg/mL.

*Solución estándar:* transferir, exactamente, cerca de 22 mg de glibenclamida SQR para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 20 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Diluir, sucesivamente, con tampón fosfato pH 7,3 hasta concentración de 5,5 µg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y en local fresco.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante oral.

## GLIBENCLAMIDA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Mezclar en gral cantidad del polvo equivalente a 20 mg de glibenclamida con 20 mL de mezcla de cloruro de metileno y acetona (2:1). Filtrar, evaporar el filtrado hasta sequedad, a la



temperatura ambiente, y desecar en estufa a 105 °C, por 2 horas. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de glibenclamida SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 20 mg de glibenclamida para balón volumétrico de 200 mL. Añadir 4 mL de ácido clorhídrico 0,5 M y agitar. Añadir 100 mL de metanol, dejar en ultrasonido por 15 minutos y agitar mecánicamente por más 15 minutos. Completar el volumen con metanol y homogeneizar. Filtrar. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) de la solución obtenida, en la banda de 230 nm a 350 nm, exhibe máximos en 275 nm y 300 nm.

**C.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (1)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Como máximo 15 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 25 mL. Añadir 2,5 mL de agua y Aguardar desintegración total del comprimido. Añadir 15 mL de metanol, dejar en ultrasonido por 20 minutos. Completar el volumen con metanol y homogeneizar. Filtrar. Proseguir conforme descrito en *Determinación*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

**Nota:** antes de la prueba, o medio de disolución debe ser calentado a 41 °C y desairado, utilizando sistema de filtración bajo vacío, con agitación vigorosa. Mantener a agitación por cerca de 5 minutos después o término de la filtración en el sistema, todavía bajo vacío. Filtrar as alícuotas del medio de disolución utilizando membrana con porosidad de 0,45 µm compatible con o medio de disolución.

*Medio de disolución:* tampón fosfato pH 7,3; 900 mL

*Aparatos:* palas, 75 rpm

*Tiempo:* 60 minutos

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 230 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Tampón fosfato pH 3,0:* disolver 1,36 g de fosfato de potasio monobásico en 900 mL de agua, ajustar el pH en 3,0 ± 0,1 con ácido fosfórico y diluir para 1000 mL con agua.

*Fase móvil:* mezcla de *Tampón fosfato pH 3,0* y acetonitrilo (45:55).

*Solución muestra:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y filtrar.

*Solución estándar:* transferir, exactamente, cerca de 22 mg de glibenclamida SQR para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de metanol y dejar en ultrasonido por 20 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Diluir, sucesivamente, con tampón fosfato pH 7,3 hasta concentración de 5,5 µg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S disuelta en el medio a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

*Tolerancia:* no menos que 70% (Q) de la cantidad declarada C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S se disuelven en 60 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de cloroformo, ciclohexano, etanol y ácido acético glacial (45:45:5:5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar en gral cantidad del polvo equivalente a 40 mg de glibenclamida con 20 mL de mezcla de cloruro de metileno y acetona (2:1) y filtrar. Evaporar el filtrado hasta sequedad, en temperatura no excedente a 40 °C, bajo vacío. Disolver el residuo en 4 mL de mezcla de cloroformo y metanol (1:1).

*Solución (2):* solución a 0,24 mg/mL de glibenclamida SQR en mezcla de cloroformo y metanol (1:1).

*Solución (3):* solución a 10 mg/mL de glibenclamida SQR en mezcla de cloroformo y metanol (1:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (2,4%).

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 300 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Tampón fosfato pH 3,0*: disolver 1,36 g de fosfato de potasio monobásico en 900 mL de agua, ajustar el pH en 3,0 ± 0,1 con ácido fosfórico y diluir para 1000 mL con agua.

*Fase móvil*: mezcla de *Tampón fosfato pH 3,0* y acetoni-trilo (47:53).

*Solución muestra*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir, exactamente, cantidad del polvo equivalente a cerca de 5 mg de glibenclamida para balón volumétrico de 25 mL, añadir 15 mL de mezcla de metanol y agua (10:1) y dejar en ultrasonido por 20 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar.

*Solución estándar*: transferir, exactamente, cerca de 20 mg de glibenclamida SQR para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de mezcla de metanol y agua (10:1) y dejar en ultrasonido por 20 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

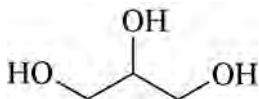
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### GLICEROL Glycerolum



C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>; 92,09  
glicerol; 04469  
1,2,3-Propanotriol  
[56-81-5]

Contiene, por lo menos, 98,0 % y, como máximo, 101,0 % de C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido xaroposo, incolora o casi incolora, límpido, higroscópico.

**Solubilidad.** Miscible con agua y etanol, prácticamente insoluble en benceno, cloroformo, éter de petróleo, aceites grasos y aceites esenciales.

## Constantes físico químicas.

*Densidad relativa (5.2.5)*: 1,25 a 1,26.

## IDENTIFICACIÓN

Mezclar 1 mL de la muestra y 0,5 mL de ácido nítrico. Añadir 0,5 mL de dicromato de potasio a 10,6% (p/v). En la superficie de contacto se desarrolla un anillo azul que, por 10 minutos, no se difunde en la capa inferior.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Diluir 25 g de la muestra para 50 mL con agua exenta de dióxido de carbono. La solución es límpida (5.2.25). Diluir 10 mL de la solución obtenida para 25 mL con agua. La solución es incolora (5.2.12).

**Compuestos clorados.** En balón de fondo redondo adaptado a condensador añadir 5 g de la muestra y 15 mL de morfolina. Calentar, suavemente, bajo reflujo, por 3 horas. Lavar el condensador con 10 mL de agua. Recoger a agua de lavado en el balón. Transferir para tubo de Nessler. Acidificar con ácido nítrico SR, añadir 0,5 mL de nitrato de plata 0,5 M y diluir para 50 mL con agua. Agitar. Preparar estándar, en tubo de Nessler, utilizando 15 mL de morfolina, 10 mL de agua y 0,2 mL de ácido clorhídrico 0,02 M. Proseguir conforme descrito para la preparación muestra a partir de "Acidificar...". Cualquier turbidez desarrollado en la preparación muestra no es más intenso que aquella obtenida con la preparación estándar Como máximo 0,003% (30 ppm).

**Acroleína, glucosa y compuestos amoniacales.** Mezclar 5 mL de la muestra y 5 mL de hidróxido de potasio 10% (p/v). Calentar a 60 °C por 5 minutos. No se desprenden vapores de amoníaco. No se desarrolla coloración amarilla.

**Otras sustancias reductoras.** Mezclar 5 mL de muestra con 5 mL de hidróxido de amonio 10% (p/v) y calentar a 60 °C por 5 minutos. Añadir, rápidamente, 0,5 mL de nitrato de plata 0,1 M, manteniendo la punta de la pipeta arriba del tubo, haciendo la solución caiga directamente sobre la solución sin tocar las paredes del tubo. Agitar y mantener local oscuro por 5 minutos. No ocurre oscurecimiento de la solución.

**Ácidos grasos y ésteres.** Mezclar 50 g de la muestra con 100 mL de agua caliente, recientemente hervida. Añadir 1 mL de fenoltaleína SI y neutralizar con ácido sulfúrico 0,1 M. Añadir 15 mL de hidróxido de sodio 0,2 M. Calentar bajo reflujo, por 5 minutos, enfriar y titular con ácido sulfúrico 0,1 M SV. Realizar ensayo en blanco utilizando 140 mL de agua, recientemente hervida. La diferencia entre las titulaciones no es mayor que 1,6 mL.

**Sacarosa.** A 4 mL de la muestra añadir 6 mL de ácido sulfúrico 0,5 M. Calentar por 1 minuto, enfriar y neutralizar

con hidróxido de sodio SR, utilizando papel de tornasol. Añadir 5 mL de tartarato cúprico alcalino SR y calentar a la ebullición por 1 minuto. No ocurre formación de precipitado rojo anaranjado.

**Arsénico (5.3.2.5).** Proceder conforme descrito en *Método visual*. Como máximo 0,00015% (1,5 ppm).

**Cloruros.** A 10 mL de solución de la muestra a 10% (p/v) añadir 0,25 mL de ácido nítrico SR y 0,5 mL de nitrato de plata 0,1 M. Agitar. No ocurre turbidez.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Mezclar 4 g de la muestra con 2 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y diluir con agua para 25 mL. Como máximo 0,0005% (5 ppm).

**Sulfatos.** A 10 mL de solución de la muestra a 10% (p/v) añadir tres gotas de ácido clorhídrico SR y cinco gotas de cloruro de bario SR. No ocurre turbidez.

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 2,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 5 g de la muestra. Como máximo 0,01%.

#### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra, transferir para Erlenmeyer de 250 mL y disolver en 45 mL de agua. Añadir 25 mL de mezcla de ácido sulfúrico 0,1 M y periodato de sodio 2,14% (p/v) (1:20) y dejar en reposo por 15 minutos, protegido de la luz. Añadir 5 mL de etilenoglicol a 50% (p/v) y dejar en reposo por 20 minutos, protegido de la luz. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV utilizando 0,5 mL de fenoltaleína SI. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 9,210 mg de  $C_3H_8O_3$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes perfectamente cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CATEGORÍA

Humectante, solvente.

### GLICEROL SUPOSITORIOS

Contiene, por lo menos, 75,0% y, como máximo, 90,0% de la cantidad declarada de  $C_3H_8O_3$ . Contiene estearato de sodio.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver bajo calefacción 12 supositorios en 125 mL de agua. Enfriar, añadir 1,5 mL de ácido clorhídrico y transferir la mezcla para embudo de separación de 250 mL.

Extraer con 75 mL de hexano, descartar la capa acuosa y recolectar la capa orgánica en un matraz. Evaporar en baño maría hasta sequedad. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo disperso en aceite mineral presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ácido esteárico SQR preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver 1 g de borato de sodio decahidratado en 100 mL de agua, añadir 25 gotas de fenoltaleína SI y homogeneizar. En un tubo de ensayo conteniendo 0,5 mL de esa solución añadir de las gotas de un supositorio previamente fundido. El color rosa intenso es completamente decolorado. Cuando la solución es calentada a coloración rosa reaparece.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 15,0%.

#### DETERMINACIÓN

Pesar cantidad de supositorios equivalente a 0,25 g de glicerina, disolver en agua, completar el volumen para 250 mL y filtrar. Transferir 5 mL de esta solución para Erlenmeyer, añadir 50 mL de un reactivo preparado por la mezcla de 40 mL ácido sulfúrico a 5% (v/v) y 60 mL de periodato de potasio a 0,1% (p/v) acidificado con tres a cinco gotas de ácido sulfúrico. Calentar la solución en baño maría durante 15 minutos, enfriar a la temperatura ambiente y añadir 1 g de yoduro de potasio. Dejar en reposo durante 5 minutos. Titular con o tiosulfato de sodio 0,02 M SV, utilizando almidón SI como indicador. Realizar ensayo en blanco y efectuar las correcciones necesarias. Cada mL de tiosulfato de sodio 0,02 M SV equivale a 0,4604 mg de  $C_3H_8O_3$ .

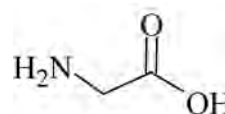
#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos y opacos.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### GLICINA Glycinum



$C_2H_5NO_2$ ; 75,07  
glicina; 04472  
Glicina  
[56-40-6]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,5% de  $C_2H_5NO_2$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco, inodoro y de sabor dulce.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, poco soluble en etanol y muy poco soluble en éter etílico.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 232 °C a 236 °C, con descomposición.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra desecada a 105 °C, por 2 horas, dispersa en aceite mineral, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de la glicina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Preparar 2 mL de una solución a 10% (p/v) en agua y añadir 1 mL de cloruro férrico SR. Una coloración rojo intenso es observada, a qual desaparece por la adición de un exceso de ácido clorhídrico y reaparece por la adición de un exceso de solución concentrada de amoníaco.

**C.** Preparar 5 mL de una solución a 0,1% (p/v) en agua y añadir 1 mL de sulfato cúprico SR. Una coloración azul intenso es observada.

**D.** Preparar 5 mL de una solución a 10% (p/v) en agua y añadir cinco gotas de ácido clorhídrico SR y cinco gotas de nitrito de sodio 50% (p/v). Un intenso desprendimiento de gas incolora es observado.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Hervir 10 mL de una solución 10% (p/v) por 1 minuto y dejar en reposo durante 2 horas. La solución obtenida es límpida (5.2.25) y incolora (5.2.12).

**Cloruros (5.3.2.1).** Proceder conforme descrito en *Ensayo límite para cloruro*. Determinar en 5 g de muestra. Como máximo 0,007% (70 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Preparar 12 mL de una solución a 10% (p/v) de la muestra en agua y proceder conforme *Ensayo límite para metales pesados*. Utilizar *Solución estándar de plomo (1 ppm Pb)*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Disolver 4 g de la muestra en 40 mL de agua y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*, utilizando 0,5 mL de la solución estándar de ácido sulfúrico 0,005 M. Como máximo 0,0065% (65 ppm).

**Sustancias fácilmente carbonizables.** Disolver 0,5 g de glicina en 5 mL de ácido sulfúrico. La solución debe ser incolora.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa a 105°C, por 2 horas. Como máximo 0,2%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,15 g de la muestra y disolver en 100 mL de ácido acético glacial, calentar suavemente para facilitar a solubilización. Añadir de los gotas de cloruro de metilrosanilina SI y titular con ácido perclórico 0,1 M SV hasta cambio de color de azul para azul verdoso. Proceder a un ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 7,507 mg de  $C_2H_5NO_2$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

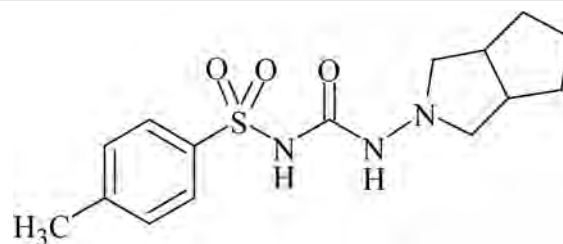
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Aminoácido no esencial.

## GLICLAZIDA Gliclazidum



$C_{15}H_{21}N_3O_3S$ ; 323,41  
gliclazida; 04474

*N*-[[[Hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(*1H*)-il]amino] carbonil]-4-metilbenzenosulfonamida  
[21187-98-4]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en cloruro de metileno, ligeramente soluble en acetona y poco soluble en etanol.



## IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de gliclazida SQR, preparado de manera idéntica.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Preparar las soluciones en el momento del uso. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 235 nm; columna de 250 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empacitada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 0,9 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de trietanolamina, ácido trifluoracético, acetonitrilo y agua (0,1:0,1:45:55).

*Solución (1):* disolver, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra en 23 mL de acetonitrilo y diluir para 50 mL con agua.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con mezcla de acetonitrilo y agua (45:55). Diluir 10 mL de la solución resultante para 100 mL con el mismo diluyente.

*Solución (3):* disolver, exactamente, cerca de 5 mg de la muestra y 15 mg de 1-(hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil)sulfonil]ureia SQR en 23 mL de acetonitrilo y diluir para 50 mL con agua. Diluir 5 mL de la solución resultante para 100 mL con mezcla de acetonitrilo y agua (45:55).

*Solución (4):* disolver, exactamente, cerca de 10 mg de 1-(hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil)sulfonil]ureia SQR en 45 mL de acetonitrilo y diluir para 100 mL con agua. Diluir 1 mL de la solución resultante para 100 mL con mezcla de acetonitrilo y agua (45:55).

Inyectar 20 µL de la *Solución (3)*. La resolución entre los picos de 1-(hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil)sulfonil]ureia y de gliclazida no es menor que 1,8.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las soluciones (1), (2) y (4). Correr el cromatograma de la *Solución (1)* hasta o doble del tiempo de retención de la gliclazida, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. En el cromatograma obtenido con la *Solución (1)*, el área de todos los picos correspondientes a 1-(hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil)sulfonil]ureia no es mayor del que la área bajo el pico obtenido con la *Solución (4)* (0,1%). El área de todos los picos obtenidos con la *Solución (1)*, excepto la del pico principal y la del pico correspondiente a 1-(hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil)sulfonil]ureia, no es mayor del que la área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,1%). La suma de las áreas de todos los picos obtenidos con la *Solución (1)*

no es superior a de los veces el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,2%). Desconsiderar todos los picos con área inferior a 0,2 veces a del pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,02%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método IV*. Como máximo 0,001% (10 ppm). Preparar la solución estándar de plomo en la concentración de 10 ppm de Pb.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 100-105 °C, por 2 horas. Como máximo 0,25%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,25 g de la muestra, previamente desecada, y disolver en 50 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 *M* SV y determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 32,341 mg de C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

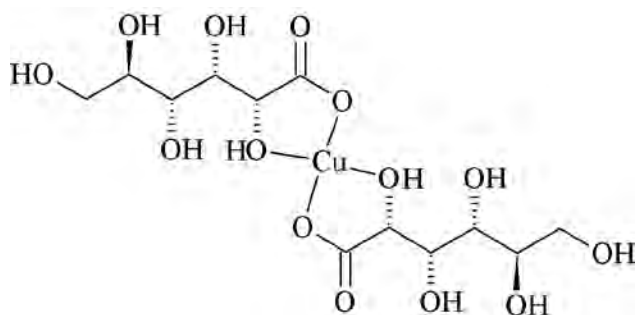
Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antidiabético oral.

### GLICONATO DE COBRE

Cupri gluconas



C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>CuO<sub>14</sub>; 453,84  
 gluconato de cobre; 04479  
 Bis(D-gluconato-κO<sup>1</sup>,κO<sup>2</sup>)-cobre  
 [527-09-3]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>CuO<sub>14</sub>.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, azul verdoso.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, insoluble en etanol y en benceno.

**Constantes físico químicas.**

*Banda de fusión (5.2.2):* 155 °C a 157 °C.

IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ion cobre (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ion calcio (5.3.1.1).

ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias reductoras.** Pesar 1 g de la muestra, disolver en 10 mL de agua y añadir 25 mL de citrato cúprico alcalino SR. Tapar el frasco, hervir suavemente por 5 minutos y enfriar rápidamente a la temperatura ambiente. Añadir 25 mL de ácido acético 0,6 M, 10 mL de yodo 0,1 M SV y 10 mL de ácido clorhídrico 3 M. Titular con tiosulfato de sodio 0,1 M SV, añadir 3 mL de almidón SI próximo al punto final. Hacer prueba en blanco y anotar la diferencia, en volúmenes, necesaria. Cada mL de la diferencia en volumen de la tiosulfato de sodio 0,1 M SV es equivalente a 2,7 mg de sustancias reductoras (expresadas como dextrose). Como máximo 1%.

**Cloruros (5.3.2.1).** Disolver 0,5 g de la muestra en 40 mL de agua hirviendo y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para cloruro*. Como máximo 0,07% (700 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Disolver 2,4 g de la muestra en 40 mL de agua hirviendo y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Arsénico (5.3.2.5).** Pesar 1 g de muestra y proceder conforme el *Método I* del *Ensayo límite para arsénico*. Como máximo 0,0003% (3 ppm).

**Plomo.** Proceder conforme descrito no *Método II* de *Espectrometría de absorción atómica (5.2.13.1)*. Utilizar espectrofotómetro provisto de horno de grafito, lámpada de cátodo hueco de plomo y seleccionar la línea de emisión en 283,3 nm. Utilizar la siguiente programación de temperatura, utilizando el caudal de argón de 3 litros por minuto, excepto cuando indicado: 70 °C por 10 segundos, 90 °C por 60 segundos, 120 °C por 15 segundos, 250 °C por 5 segundos (sin flujo de gas), 250 °C por 10 segundos, 250 °C por 2 segundos (sin flujo de gas), y 2000 °C por 3,2 segundos. En esta última temperatura, determinar la absorbancia.

*Solución estándar:* transferir 10 mL de plomo SRA para un balón volumétrico de 100 mL. Añadir 40 mL de agua y 5 mL de ácido nítrico. Completar el volumen con agua y mezclen. Transferir 0,4 mL de esta solución para un segundo balón volumétrico. Añadir 50 mL de agua y 1 mL de ácido nítrico. Completar el volumen con agua y mezclen. Esta solución contiene 0,04 µg/mL de plomo.

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 4 g de gluconato de cobre para un balón volumétrico de 100 mL. Añadir 50 mL de agua y 5 mL de ácido nítrico. Colocar en

baño de ultrasonido hasta disolver la sustancia. Completar el volumen con agua y mezclen. Transferir 4 mL de esta solución para un segundo balón volumétrico de 100 mL. Añadir 50 mL de agua y 1 mL de ácido nítrico. Completar el volumen con agua y mezclen.

*Solución blanco:* transferir 1,2 mL de ácido nítrico para un balón volumétrico de 100 mL. Completar el volumen con agua y mezclen.

Preparar soluciones analíticas a partir de la *Solución estándar*, de la *Solución muestra* y de la *Solución blanco* en las siguientes proporciones, en volumen: 10:0:10; 10:4:6; 10:7:3 y 10:10:0. Essas soluciones contienen, respectivamente, 0; 0,008; 0,014 y 0,020 µg/mL de plomo. Inyectar, separadamente, 20 µL de la solución blanco y de cada una de las soluciones analíticas. Transferir los resultados de absorbancia y las concentraciones correspondientes para un gráfico y calcular la concentración de la *Solución muestra*.

DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 1,5 g de la muestra y disolver en 100 mL de agua. Añadir 2 mL de ácido acético glacial y 5 g de yoduro de potasio. Titular con tiosulfato de sodio 0,1 M SV hasta formación de coloración amarilla clara. Añadir 2 g de tiocianato de amonio. Mezclar y añadir 3 mL de almidón SI. Continuar la titulación hasta cambio de color. Cada mL de tiosulfato de sodio 0,1 M SV equivale a 45,384 mg de  $C_{12}H_{22}O_{14}Cu$ .

EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

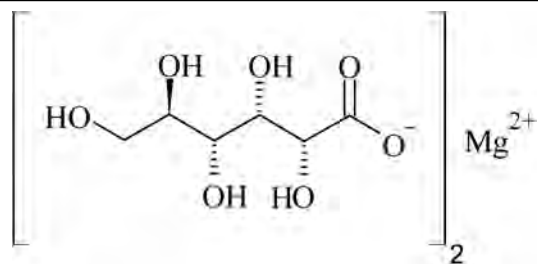
ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

CLASE TERAPÉUTICA

Suplemento alimentar.

**GLICONATO DE MAGNÉSIO**  
**Magnesi gluconas**



$C_{12}H_{22}MgO_{14}$ ; 414,60

$C_{12}H_{22}MgO_{14} \cdot 2H_2O$ ; 450,63

gluconato de magnesio; 04480

Sal de magnesio del ácido D-glicónico (1:2)

[3632-91-5]

Sal de magnesio del ácido D-glicónico hidratado (1:2:2)

[59625-89-7]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{12}H_{22}MgO_{14}$  en relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco.

**Solubilidad.** Soluble en agua, ligeramente soluble en etanol y insoluble en éter etílico.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ion magnesio (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ion calcio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,8. Determinar en solución a 5% (p/v).

**Sustancias reductoras.** Pesar 1 g de la muestra, disolver en 20 mL de agua caliente, enfriar y añadir 25 mL de citrato cúprico alcalino SR. Tapar el frasco, hervir suavemente por 5 minutos y enfriar rápidamente a la temperatura ambiente. Añadir 25 mL de ácido acético 2 M, 10 mL de yodo 0,1 M SV y 10 mL de ácido clorhídrico 3 M. Titular con tiosulfato de sodio 0,1 M SV, adicionando 3 mL de almidón SR próximo al punto final. Hacer prueba en blanco y anotar la diferencia en volúmenes necesaria. Cada mL de la diferencia en volumen de la solución de tiosulfato de sodio es equivalente a 2,7 mg de sustancias reductoras (expresadas como dextrose). Como máximo 1%.

**Impurezas orgánicas volátiles.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas, utilizando mezcla de nitrógeno, aire sintético y hidrógeno (1:1:10) como gases auxiliares a la llama del detector; columna capilar de 30 m de largo y 0,53 mm de diámetro interno, llenada con fase estacionaria ligada a 5% de fenilpolisiloxano y 95% a metilpolisiloxano, con espesor de la película de 5  $\mu$ m; temperatura de la columna de 35 °C a 260 °C (35 °C mantenida durante 5 minutos, aumentada a 175 °C a 8 °C por minuto, aumentada a 260 °C a 35 °C y mantenida a esta temperatura por lo menos 16 minutos), temperatura del inyector a 70 °C y temperatura del detector a 260 °C; utilizar helio como gas de arrastre; flujo del gas de arrastre de 1 mL/minuto.

**Solución muestra:** Disolver en 50 mL de agua, libre de compuestos orgánicos, exactamente, cerca de, 1 g de muestra.

**Solución estándar:** preparar una solución, en agua libre de compuestos orgánicos, conteniendo en cada mL, 10  $\mu$ g de cloruro de metileno, 1  $\mu$ g de cloroformo, 2  $\mu$ g benceno, 2  $\mu$ g de dioxano y 2  $\mu$ g de tricloroetileno.

Inyectar, separadamente, 1  $\mu$ L de la Solución muestra y de la Solución estándar en el cromatógrafo a la gas. Obtener los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Identificar, basado en el tiempo de retención, cualquier pico presente en el cromatograma de la solución muestra. A presencia y la

*Identificación* de los picos en el cromatograma deben ser establecidas comparando los cromatogramas de la solución muestra y solución estándar. Límite: Benceno 2 ppm, cloroformo 50 ppm, dioxano 100 ppm, cloruro de metileno 500 ppm y tricloroetileno 80 ppm. Cumplela prueba.

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar *Método II*. Disolver 1,0 g de muestra en 35 mL de agua. Proceder conforme *Ensayo límite para arsénico*. Como máximo 0,0003% (3 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Pesar 0,7 g de muestra y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para cloruro*. Como máximo 0,05% (500 ppm)

**Sulfatos (5.3.2.2).** Disolver 2,4 g de la muestra en 40 mL de agua hirviendo y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Disolver 1,0 g de la muestra en 10 mL de agua, añadir 6 mL de ácido clorhídrico 3,0 M y completar con agua para el volumen de 25 mL. Proceder conforme *Ensayo límite para metales pesados*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Utilizar *Método indirecto*. Como máximo 12,0%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 800 mg de la muestra y disolver en 20 mL de agua. Añadir 5 mL de cloruro de amonio SR y 0,1 mL de negro de eriocromo T SI. Titular con edetato disódico 0,05 M SV hasta cambio de coloración para azul. Cada mL de edetato disódico 0,05 M equivale a 20,730 mg de  $C_{12}H_{22}MgO_{14}$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

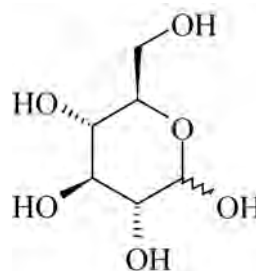
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Suplemento alimentar.

## GLICOSA Glucosum



$C_6H_{12}O_6$ ; 180,16  
 $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ ; 198,17

glucosa; 04485  
 glucosa monohidratada; 04486  
 D-Glucosa  
 [50-99-7]  
 D-Glucosa hidratada (1:1)  
 [77938-63-7]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,5% de  $C_6H_{12}O_6$  en relación a la sustancia anidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Cristales incoloros el polvo cristalino blanco, inodoro, de sabor dulce.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, ligeramente soluble en etanol.

## Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +52,5° a +53,5°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 10% (p/v) en hidróxido de amonio 0,012 M.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de alcohol *n*-propílico, acetato de etilo y agua (70:20:10), como fase móvil. Preparar las siguientes soluciones:

**Solución (1):** disolver 0,1 g de muestra en agua y completar el volumen para 10 mL.

**Solución (2):** disolver 0,1 g de glucosa SQR en agua y completar el volumen para 10 mL.

Aplicar, separadamente, 2 µl de la *Solución (1)* y de la *Solución (2)* en la placa cromatográfica. Desarrollar el cromatograma, permitiendo que el frente del solvente ascienda 17 cm arriba de la línea de aplicación, remover la placa de la cuba y secar al aire. Nebulizar con solución de periodato de sodio a 0,2% (p/v). Secar la placa al aire por 15 minutos y nebulizar con solución de 4,4-metilenobis-*N,N*-dimetilaniлина a 2% (p/v) en mezcla de 20 volúmenes de ácido acético glacial y 80 volúmenes de acetona. La mancha principal obtenida en el cromatograma de la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida en el cromatograma de la *Solución (2)*.

**B.** Disolver 0,1 g de la muestra en 10 mL de agua. Añadir 3 mL de tartarato cúprico alcalino SR y calentar. Se produce precipitado rojo.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 12,5 g de la muestra en agua y completar el volumen para 25 mL. La solución obtenida no es más intensamente colorida (5.2.12) que solución preparada por la mezcla de 1 mL de cloruro cobaltoso SR, 3 mL de cloruro férrico SR y 2 mL de sulfato cúprico SR en agua suficiente para 10 mL, diluyendo-sí, en seguida, 1,5

mL de esta solución con agua para obtener 25 mL. Hacer a comparación sobre fondo blanco en tubos de Nessler.

**Acidez.** Disolver 5 g de la muestra en 50 mL de agua exenta de dióxido de carbono, añadir fenoltaleína SI y titular con hidróxido de sodio 0,02 M SV hasta coloración rosa. Como máximo 0,3 mL del titulante es gastado para neutralización.

**Dextrinas y azúcares menos solubles.** Disolver 1 g de la muestra pulverizada en 30 mL de etanol a 90% (v/v) y calentar, bajo agitación, en balón provisto de columna de reflujo. Después enfriamiento, la solución permanece límpida.

**Almidón soluble y sulfitos.** Disolver 1 g de la muestra en 10 mL de agua y añadir una gota de yodo 0,1 M SV. La solución se torna amarillenta y no desarrolla coloración azul.

**Arsénico (5.3.2.5).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,0001% (1 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Determinar en 2 g de muestra. Como máximo 0,018% (180 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar en 2 g de muestra. Para a *Preparación estándar* utilizar 1 mL de ácido sulfúrico 0,005 M. Como máximo 0,025% (250 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Proceder al ensayo en solución preparada por la disolución de 4 g en agua y completando el volumen para 25 mL. Como máximo 0,0005% (5 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Como máximo 1,0% para glucosa anidra y de 7,0% a 9,5% para glucosa monohidratada.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Nota:** Cuando la sustancia es destinada a la producción de preparaciones parenterales sin cualquier tratamiento adecuado para remoción de endotoxinas bacterianas, la muestra cumple con o siguiente prueba adicional.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Cumplela prueba. Inyectar 10 mL/kg, empleando solución de glucosa a 50 mg/mL en agua para inyectables.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra y disolver en 50 mL de agua, en Erlenmeyer con tapa esmerilada. Añadir 25 mL de yodo 0,05 M SV y 10 mL de solución de carbonato de sodio a 5% (p/v). Homogeneizar y dejar en reposo por 20 minutos, protegido de la luz. Añadir 15 mL de ácido clorhídrico diluido y titular el exceso de yodo con tiosulfato de sodio 0,1 M SV, usando almidón SI como indicador. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de yodo 0,05 M SV equivale a 9,008 mg de  $C_6H_{12}O_6$  y la 9,909 mg de  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ .

g



**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz, a la temperatura ambiente.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**CLASE TERAPÉUTICA**

Adoçante, energético, excipiente.

**GLICOSA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_6H_{12}O_6$ . La solución inyectable de glucosa es una solución estéril y incolora de glucosa anhidra o de glucosa monohidratada en agua para inyectables. No contiene agentes antimicrobianos.

**IDENTIFICACIÓN**

**A.** Calentar una porción de la solución inyectable con tartarato cúprico alcalino SR. Se forma precipitado rojo.

**B.** La solución obtenida en *Determinación* es dextrógira (5.2.8).

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 3,2 a 6,5. Determinar en solución conteniendo el equivalente a 5% (p/v) de  $C_6H_{12}O_6$ . Diluir la muestra con agua para inyectables, si necesario. Añadir 0,3 mL de solución saturada de cloruro de potasio para cada 100 mL de solución.

**ENSAYOS DE PUREZA**

**5-Hidroximetilfurfural y sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Diluir volumen de la solución inyectable conteniendo el equivalente a 1 g de  $C_6H_{12}O_6$  para 250 mL con agua. La absorbancia en 284 nm no es mayor que 0,25.

**Contaminación por partículas (5.1.7).** Utilizar el *Método I de Partículas sub-visibles (5.1.7.1)*. Cumple o *Teste A* o *Teste B*, conforme el volumen de los recipientes.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 4 g de glucosa para un recipiente adecuado y ajustar el volumen para 25 mL por evaporación o adición de agua, conforme necesario. Como máximo 0,0005% (5 ppm).

**PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA**

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,25 UE/mL de solución inyectable. Diluir en agua para inyectables, si necesario, hasta concentración de 5% (p/v) de  $C_6H_{12}O_6$ .

**DETERMINACIÓN**

Proceder conforme descrito en *Determinación del poder rotatorio y del poder rotatorio específico (5.2.8)*. Transferir, exactamente, volumen de la solución inyectable conteniendo entre 2 g y 5 g de  $C_6H_{12}O_6$  para balón volumétrico de 100 mL, añadir 0,2 mL de amoníaco 5 M y completar el volumen con agua. Homogeneizar y dejar en reposo por 30 minutos. Determinar la rotación óptica en tubo de 2 dm. El ángulo de rotación obtenido, multiplicado por 0,9477, representa la masa de  $C_6H_{12}O_6$  presente en el volumen utilizado.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados, de dosis única, de plástico o de vidrio, preferentemente del tipo I o II.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**GUARANÁ**  
**Paulliniae semen**

*Paullinia cupana* Kunth – SAPINDACEAE

La droga vegetal es constituida por las semillas desprovistas de arilo y tegumento (casquillo), conteniendo, por lo menos, 5% de metilxantinas, calculadas como cafeína ( $C_8H_{10}N_4O_2$ ; 194,19) y, por lo menos, 4% de taninos.

**CARACTERÍSTICAS**

**Características organolépticas.** La droga es inodora, de sabor amargo y suavemente astringente.

**DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA**

La semilla es globosa, cuando única en el fruto, o subesférica a elipsoide y levemente comprimida lateralmente, cuando 2 o 3, desigualmente convexa en los dos lados, generalmente presentando una cortaproyección apical. Generalmente, tiene 0,6cm a 0,8 cm de diámetro, estando cubierta por un tegumento, denominado de casquillo o cascarilla, que debe ser descartada. La semilla sin el tegumento es exalbuminada y presenta dos grandes cotiledones carnosos, espesos y firmes, desiguales, planoconvexos, de coloración castaño oscura. La cicatriz del arilo se mantiene en los cotiledones, sin embargo, ennegrecida. El embrión es poco desarrollado y posee un corto eje radículo caulinar inferior.

**DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA**

Los cotiledones son constituidos por una epidermis uniseriada, formada por células alargadas tangencialmente y por un parénquima cotiledonar de células redondeadas o

redondeado poliédrico, de 40  $\mu\text{m}$  a 80  $\mu\text{m}$  de diámetro. Contiene granos de almidón simples y compuestos, de formas variadas, globosos, poligonales, ovalados o elípticos, de 10  $\mu\text{m}$  a 25  $\mu\text{m}$  de diámetro. El hilo es central y a veces ramificado. La mayoría de los granos se encuentra aglutinada y deformada debido a la calefacción durante el tostado.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son característicos: color castaño claro a castaño rojizo, porciones de células del parénquima cotiledonar, en general isodiamétricas, amarillentas, con o sin masas de granos de almidón aglutinados, masas de granos de almidón aglutinados, granos de almidón aislados, con hilo central. Fragmentos del tegumento, cuando presentes hasta el límite permitido, formados por células en empalizada de paredes muy espesas y poco puntudas, sinuosas en vista frontal; células pétreas agrupadas o aisladas.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA DE LAS IMPUREZAS

El tegumento, si presente como impureza, denominado de casquillo o cascarilla, presenta epicarpio brillante, glabro, castaño rojizo o pardo negro, con un largo hilo guarnecido de un arilo carnoso, membranoso y blanquecino, que cubre la semilla hasta el máximo de su porción media. En la ocasión de la recolección o desecación, el arilo es retirado, dejando una cicatriz de coloración parda crema opaca, en forma de cúpula, que ocupa hasta 1/3 del eje longitudinal de la semilla. En la desecación, el tegumento se torna quebradizo y separase fácilmente de los cotiledones.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DE LAS IMPUREZAS

El tegumento, se presente como impureza, presenta, en sección transversal, una epidermis formada por grandes células, dispuestas en empalizada, de paredes espesas, con pocas puntas. Estas presentan paredes sinuosas, en vista frontal. Abajo de la epidermis encuentran varias capas de un parénquima con células irregularmente espesas, de apariencia parda. Hay numerosas células pétreas, de paredes nítidamente puntudas.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Caracterización de la presencia de taninos. Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, con espesor de 250  $\mu\text{m}$ , como soporte, y mezcla de acetato de etilo, ácido fórmico y agua (90:5:5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución (1)* y 5  $\mu\text{L}$  de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: pesar 1 g de la droga pulverizada y transferir para balón de fondo redondo. Añadir 20 mL de agua y calentar bajo reflujo durante 15 minutos. Filtrar a través de

algodón y concentrar 4 mL del filtrado a la sequedad en baño maría. Resuspender el residuo en 1 mL de metanol.

*Solución (2)*: solución a 1 mg/mL de catequina en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal, obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color y intensidad de fluorescencia a aquella obtenida con la *Solución (2)*. En seguida, nebulizar la placa con vanilina sulfúrica SR. La mancha correspondiente a la catequina (Rf 0,72 aproximadamente) presenta coloración rojo fugaz.

**B.** Caracterización de la presencia de metilxantinas. Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de cloroformo, etanol y ácido fórmico (90:8:2), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución (1)* y 5  $\mu\text{L}$  de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: pesar 1 g de la droga pulverizada y transferir para Erlenmeyer con tapa. Añadir 3 mL de hidróxido de amonio a 25% (v/v) y 40 mL de cloruro de metileno. Agitar por 15 minutos en agitador magnético. Filtrar a través de algodón y concentrar 5 mL del filtrado a la sequedad en baño maría. Resuspender el residuo en 1 mL de metanol.

*Solución (2)*: solución a 1 mg/mL de cafeína SQR en metanol.

*Solución (3)*: solución a 1 mg/mL de teofilina SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). El cromatograma, obtenido con la *Solución (1)*, presenta de los manchas principales, que corresponden en posición, color y intensidad de fluorescencia a aquellas obtenidas con las *Soluciones (2)* y *(3)*. En seguida, nebulizar la placa con yodo SR. La mancha correspondiente a la teofilina (Rf 0,50 aproximadamente) presenta coloración rojiza fugaz y la mancha correspondiente a la cafeína (Rf 0,70 aproximadamente) presenta coloración castaño rojiza.

**C.** Pesar 3 g de la droga pulverizada y transferir para balón de fondo redondo. Añadir 60 mL de agua y calentar bajo reflujo por 15 minutos. Dejar enfriar y filtrar. A 2 mL del extracto obtenido, añadir de las gotas de ácido clorhídrico diluido y gotear gelatina SR. Produce precipitado nítido.

**D.** A 2 mL del extracto obtenido en el método **C.** de *Identificación*, añadir 10 mL de agua y cuatro gotas de cloruro férrico metanólico. Desarrolla coloración gris oscuro.

**E.** A 2 mL del extracto obtenido en el método **C.** de *Identificación*, añadir 0,5 mL de vanilina a 1% (p/v) y 1 mL de ácido clorhídrico. Desarrolla coloración roja.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 3%, incluyendo o casquillo.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 9,5%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 3%.

## DETERMINACIÓN

**Taninos totales**

**Nota:** Proteger las muestras de la luz durante la extracción y la dilución. Utilizar agua exenta de dióxido de carbono en todas las operaciones.

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible (5.2.14)*. Preparar soluciones como descritas a continuación.

**Solución stock:** pesar, exactamente, 0,75 g de la droga molida, transferir para Erlenmeyer y añadir 150 mL de agua. Calentar hasta ebullición y mantener en baño maría a la temperatura de 80 °C a 90 °C por 30 minutos. Enfriar en agua corriente, transferir la mezcla para balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con agua. Dejar decantar o sedimentar y filtrar a través de papel de filtro. Descartar los primeros 50 mL del filtrado.

**Solución muestra para polifenoles totales:** transferir 5 mL de la *Solución stock* para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua. Mezclar 5 mL de esta solución con 2 mL de ácido fosfotúngstico SR y diluir a 50 mL con carbonato de sodio SR. Medir la absorbancia de la solución ( $A_1$ ) en 691 nm (5.2.14), exactamente 3 minutos después de la adición del último reactivo, utilizando agua como blanco.

**Solución muestra para polifenoles no adsorbidos por el polvo de piel:** añadir 0,2 g de polvo de piel SQR a 20 mL de la *Solución stock* y agitar mecánicamente por 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 mL de esa solución para 25 mL con agua. Mezclar 5 mL de la solución anterior con 2 mL de ácido fosfotúngstico SR y diluir a 50 mL con carbonato de sodio SR. Medir la absorbancia de la solución ( $A_2$ ) en 691 nm (5.2.14), exactamente 3 minutos después de la adición del último reactivo, utilizando agua como blanco.

**Solución referencia:** disolver 50 mg de pirogalol en agua y diluir a 100 mL. Diluir 5 mL de esta solución a 100 mL con agua. Mezclar 5 mL de esta solución con 2 mL de ácido fosfotúngstico SR y diluir a 50 mL con carbonato de sodio SR. Medir la absorbancia de la solución ( $A_3$ ) en 691 nm (5.2.14), exactamente 3 minutos después de la adición del último reactivo y dentro de 15 minutos contados de la disolución del pirogalol, utilizando agua como blanco.

Calcular el tenor de taninos por la expresión:

$$TT = \frac{13,12 \times (A_1 - A_2)}{A_3 \times m}$$

en que

TT = taninos totales;

$A_1$  = absorbancia medida de la *Solución muestra para polifenoles totales*;

$A_2$  = absorbancia medida de la *Solución muestra para polifenoles no adsorbidos por el polvo de piel*;

$A_3$  = absorbancia medida de la *Solución estándar*;

m = masa de la droga vegetal considerando la determinación de agua.

**Metilxantinas**

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Preparar soluciones como descrito a continuación.

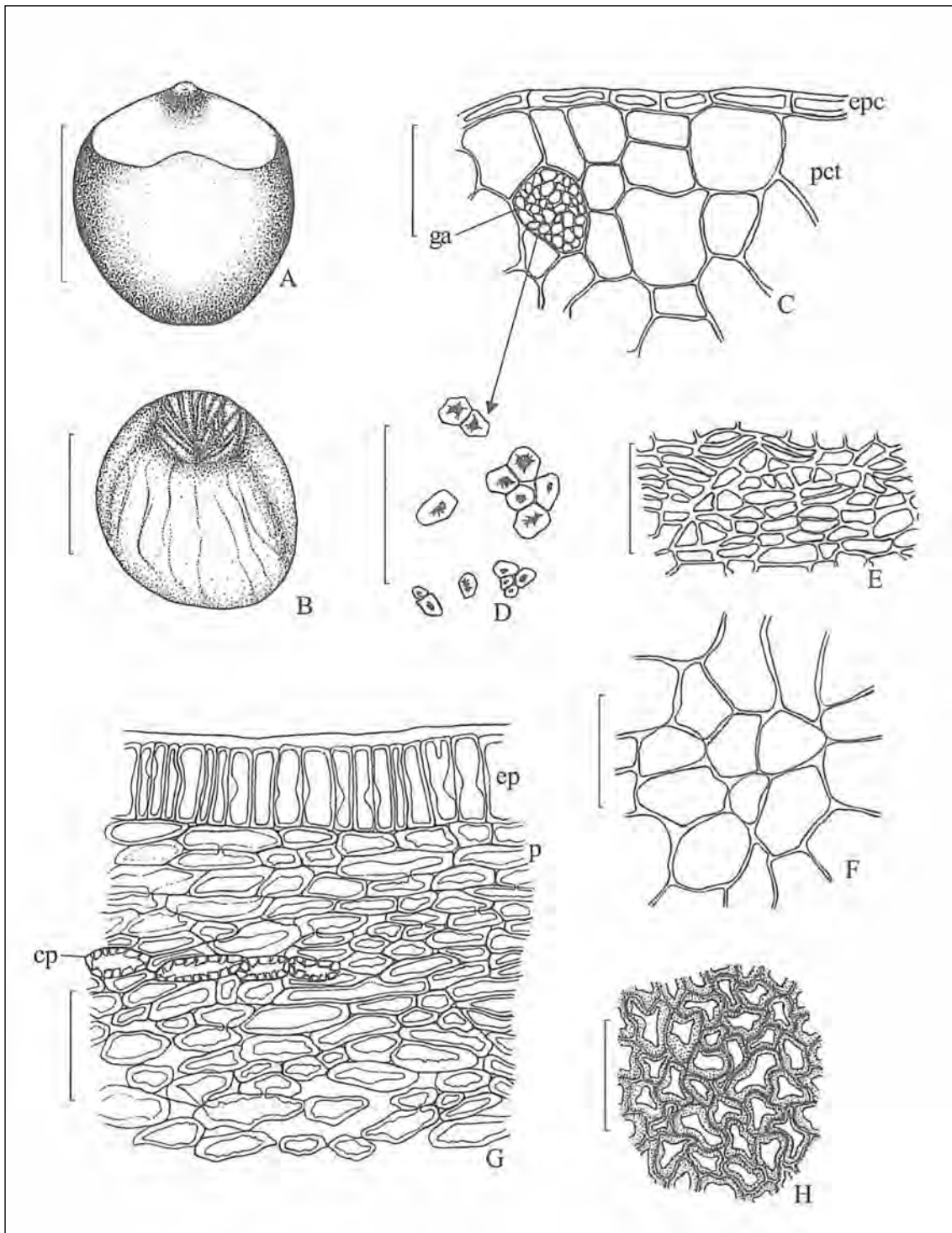
**Solución muestra:** Pesar, exactamente, cerca de 0,25 g de la droga pulverizada y extraer con 20 mL de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v), con agitación mecánica, durante 15 minutos, por cuatro veces. Filtrar las porciones para balón volumétrico de 100 mL. Completar el volumen con el mismo solvente. Transferir una alícuota de 10 mL de esta solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ácido sulfúrico a 2,5% (v/v).

**Soluciones para curva analítica:** Preparar la curva analítica de cafeína disolviendo, exactamente, 50 mg de cafeína SQR en 100 mL de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v), obteniendo solución stock a 0,05% (p/v). Preparar las soluciones de referencia transfiriendo alícuotas de 1 mL; 2 mL; 3 mL; 4 mL y 5 mL de la solución stock, separadamente, para balones volumétricos de 100 mL. Completar el volumen con ácido sulfúrico a 2,5% (v/v), para obtener soluciones a 5 µg/mL, 10 µg/mL, 15 µg/mL, 20 µg/mL y 25 µg/mL, respectivamente.

Medir la absorbancia de la *Solución muestra* y de las *Soluciones para curva analítica* en 271 nm (5.2.14), utilizando solución de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v) para ajuste del cero. Calcular el tenor de cafeína (metilxantinas) en la muestra a partir de la ecuación de la recta obtenida con las *Soluciones para curva analítica* de la cafeína.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y del calor.



**Figura 1 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Paullinia cupana* Kunth**

Legenda de la **Figura 1**. Las escalas corresponden: en A y B (4 cm), en C hasta H (100  $\mu$ m).

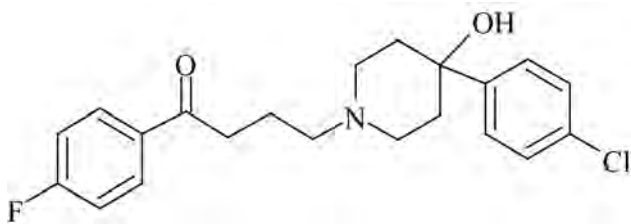
A – aspecto general de la semilla. B – aspecto general de los cotiledones. C – sección transversal de la porción externa de un cotiledón; epidermis cotiledonar (epc); célula conteniendo granos de almidón (ga); parénquima cotiledonar (pct). D – detalle de los granos de almidón. E – células epidérmicas de los cotiledones en vista frontal. F – células parenquimáticas de los cotiledones. G – detalle de la sección transversal del tegumento de la semilla; células pétreas (cp); epidermis del tegumento (ep); parénquima (p). H – células epidérmicas del tegumento en vista frontal.





## HALOPERIDOL

### Haloperidolum



$C_{21}H_{23}ClFNO_2$ ; 375,86

haloperidol; 04589

4-[4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-(4-fluorfenil)-1-butanona  
[52-86-8]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o casi blanco, microcristalino o amorfo.

**Solubilidad.** Insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona, benceno, cloroformo y metanol, poco soluble en etanol y cloruro de metileno. Fácilmente soluble en ácidos diluidos.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 148 °C a 151 °C. Determinar en muestra desecada en estufa a 105 °C, por 1 hora.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra desecada a 105 °C y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de haloperidol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de solución a 0,0002% (p/v) en mezcla de ácido clorhídrico 0,1 M y alcohol isopropílico (1:9), exhibe máximo en 245 nm. La absorbancia en 245 nm no difiere más que 3,0% de la lectura de solución similar de haloperidol SQR.

**C.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color y intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

**D.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**E.** Disolver 10 mg de la muestra en 5 mL de etanol, añadir 0,5 mL de 1,3-dinitrobenzeno SR y 0,5 mL de hidróxido de potasio etanólico 2 M. Se desarrolla coloración violeta, pasando para roja-acastañada después 20 minutos.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 0,2 g de la muestra en 20 mL de ácido láctico a 1% (v/v). Dejar en ultrasonido, si necesario, hasta completa disolución. La solución es límpida (5.2.25) y no es más coloreada que la *Solución estándar de color SC F (5.2.12)* diluida a 2,5% (v/v) en agua.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de cloroformo, ácido acético glacial y metanol (80:10:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución de la muestra a 10 mg/mL en cloruro de metileno.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 10 mL con cloruro de metileno.

*Solución (3):* solución de haloperidol SQR a 1 mg/mL en cloruro de metileno.

*Solución (4):* diluir 0,5 mL de la *Solución (2)* para 10 mL con cloruro de metileno.

**Procedimiento:** realizar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar bajo corriente de aire durante 15 minutos. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (4)* (0,5%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulación en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver, exactamente, cerca de 0,3 g de la muestra en 30 mL de ácido acético glacial. Añadir cinco gotas de 1-naftolbenzeína SI y titular con ácido perclórico 0,1 M SV hasta cambio de color de amarillo anaranjado para verde. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 37,586 mg de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provis-

to de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a 30 °C; flujo de la fase móvil de 1 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de metanol, fosfato de potasio monobásico 0,05 M, tetrahidrofurano y trietilamina (50:47:3:0,3). Ajustar el pH en  $3,5 \pm 0,1$  con ácido fosfórico SR.

*Solución muestra:* disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en *Fase móvil* para obtener solución a 10 µg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de haloperidol SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 10 µg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El factor de cola no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

# HALOPERIDOL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 10 mg de haloperidol para embudo de separación, añadir 10 mL de agua y 1 mL de hidróxido de sodio M. Extraer con 10 mL de cloroformo saturado de agua. Filtrar y evaporar hasta sequedad. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de haloperidol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 50 mL. Añadir 30 mL de metanol a caliente y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Agitar, mecánicamente, por 15 minutos, completar el volumen con metanol y filtrar. Diluir si necesario, en metanol, para obtener concentración de 0,002% (p/v). Preparar solución de haloperidol SQR en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 245 nm (5.2.14), utilizar metanol para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  en cada comprimido, a partir de las lecturas obtenidas.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* fluido gástrico simulado (sin enzima), 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 60 minutos

*Procedimiento:* proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a 30 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de metanol y fosfato de potasio monobásico 0,05 M (60:40). Ajustar el pH de la mezcla para  $4,0 \pm 0,1$  con ácido fosfórico o hidróxido de sodio diluido.

*Solución muestra:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir, si necesario, con medio de disolución, para obtener concentración aproximada de 1,11 µg/mL.

*Solución estándar:* transferir, exactamente, cerca de 27,75 mg de haloperidol SQR para balón volumétrico de 250 mL. Disolver con 5 mL de metanol, completar el volumen con medio de disolución y homogeneizar. Diluir sucesivamente esta solución, con medio de disolución, para obtener concentración aproximada de 1,11 µg/mL.

Inyectar réplicas de 100 µL de la *Solución estándar*. El factor de cola no es superior a 2. El desvío estándar relativo no debe ser mayor que 3,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 100 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  disuelta en el medio a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

**Tolerancia:** no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  se disuelven en 60 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de cloroformo, ácido acético glacial y metanol (80:10:10), como fase móvil. Aplicar separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 10 mg de haloperidol con 10 mL de cloroformo. Filtrar y evaporar el residuo hasta sequedad. Disolver el residuo con 1 mL de cloroformo.

**Solución (2):** diluir 0,25 mL de la *Solución (1)* para 25 mL con cloroformo.

**Solución (3):** diluir 0,25 mL de la *Solución (2)* para 50 mL con cloroformo.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y nebulizar con yodobismutato de potasio SR. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma de la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (1%), y solamente una es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (3)* (0,5%).

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a 30°C; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

**Fase móvil:** mezcla de metanol y fosfato de potasio monobásico 0,05 M (60:40). Ajustar el pH de la mezcla para  $4,0 \pm 0,1$  con ácido fosfórico o hidróxido de sodio diluido.

**Solución muestra:** pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de la muestra equivalente a 5 mg de haloperidol para balón volumétrico de 50 mL. Añadir 30 mL de *Fase móvil* y dejar en ultrasonido por 30 minutos. Agitar, mecánicamente, por 30 minutos. Completar el volumen con *Fase móvil*, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

**Solución estándar:** transferir, exactamente, cerca de 25 mg de haloperidol SQR para balón volumétrico de 250 mL.

Disolver con 5 mL de metanol, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar. Diluir sucesivamente esa solución, con *Fase móvil*, para obtener concentración aproximada de 10 µg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El factor de cola no es superior a 2. El desvío estándar relativo de las áreas no debe ser mayor que 3,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## HALOPERIDOL SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ . La solución inyectable puede contener ácido láctico y conservantes adecuados.

## IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 400 nm, de la solución muestra obtenida en *Determinación*, exhibe máximos de absorción en 245 nm, idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 3,0 a 3,8.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 71,4 UE/mg de haloperidol.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir cuantitativamente volumen de muestra equivalente a 10 mg de haloperidol para un embudo de separación y añadir 20 mL de ácido clorhídrico a 5% (v/v). Extraer con cuatro porciones de 25 mL de éter etílico. Juntar las fases etílicas y añadir 3 porciones de 5 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 20).



Añadir las porciones del ácido clorhídrico a la fase acuosa. Transferir para un balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con ácido clorhídrico a 5% (v/v) y agitar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con metanol. Preparar solución de haloperidol SQR en la misma concentración, utilizando los mismos solventes. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 245 nm, utilizando 5 mL de ácido clorhídrico a 5% (v/v) en 50 mL de metanol para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{23}ClFO_2$  en la solución inyectable a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## HALOPERIDOL SOLUCIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ . La solución oral puede contener ácido láctico y conservantes adecuados.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Transferir volumen de la solución oral equivalente a 10 mg de haloperidol para embudo de separación. Añadir 1 mL de hidróxido de sodio M, homogeneizar y extraer con una porción de 10 mL de cloroformo. Descartar la fase acuosa. Evaporar el extracto hasta sequedad. El residuo responde al prueba A. de *Identificación* de la monografía de Haloperidol.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.1.19).** 2,5 a 3,5.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G como soporte y mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco 13,5 M (92:8:1) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 50  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* diluir la solución oral, si necesario, con metanol, para obtener solución de haloperidol a 1 mg/mL.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con metanol.

*Solución (3):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 200 mL con metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con yodobismutato de potasio diluido SR. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (2)* (1%) y solamente una es más intenso que aquella obtenida con la *Solución (3)* (0,5%).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

*Emplear uno de los métodos descritos a continuación*

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir cuantitativamente volumen de muestra equivalente a 10 mg de haloperidol para un embudo de separación y añadir 20 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 20). Extraer con cuatro porciones de 25 mL de éter etílico. Juntar las fases etílicas y añadir tres porciones de 5 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 20). Añadir las porciones del ácido clorhídrico a la fase acuosa. Transferir para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con ácido clorhídrico diluido (1 en 20) y agitar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con metanol. Preparar solución de haloperidol SQR en la misma concentración, utilizando los mismos solventes. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 245 nm, utilizando 5 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 20) en 50 mL de metanol para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  en la solución inyectable a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Haloperidol*. Preparar *Solución muestra* y *Solución de resolución* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* transferir volumen de la solución oral equivalente a 10 mg de haloperidol para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución de resolución:* preparar solución en *Fase móvil* conteniendo, aproximadamente, 10 mg de haloperidol SQR, 3 mg de metilparabeno y 3 mg de propilparabeno por mililitro.

Inyectar, separadamente, réplicas de 20  $\mu$ L de las *Soluciones estándar* y de *resolución* y registrar los cromatogramas. Medir el área bajo el pico correspondiente al haloperidol.

El factor de cola no es superior a 2. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados para o haloperidol no debe ser mayor que 2,0%. La resolución entre el pico correspondiente al haloperidol y los picos correspondientes al metilparabeno y al propilparabeno no es menor que 2.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  en la solución oral a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

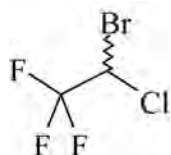
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz, a la temperatura ambiente.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### HALOTANO Halothanum



$C_2HBrClF_3$ ; 197,38

halotano; 04596

2-Bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano  
[151-67-7]

Contiene, por lo menos, 0,008% y, como máximo, 0,012% de timol, en peso, como estabilizador.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido denso, incolora, móvil, no inflamable, de olor característico que se asemeja al del cloroformo, sabor dulce y produce sensación de quemadura.

**Solubilidad.** Levemente soluble en agua, miscible en etanol, cloroformo, éter etílico y en aceites fijos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Añadir 5 mL de ácido sulfúrico a 5 mL de la muestra. O ácido forma una capa sobre la muestra (diferenciación del cloroformo y del tricloroetileno).

**B.** En 0,3 mL de la muestra contenidos en un tubo de ensayo de vidrio de borosilicato 12 x 75 mm, añadir un fragmento de sodio limpio de cerca de 8 mm de diámetro y deje reposar por algunos minutos. Asegure el tubo en posición vertical y caliente suavemente con un microquemador hasta que el metal funda y la reacción comience. En seguida retire la fuente de calor y enfríe el tubo. Añadir cuidadosamente 2 mL de agua y dejar a reacción si completar. Filtrar la solución y

añadir 0,5 mL de ácido acético glacial al filtrado. Añadir de las gotas de esa solución a una mezcla de 0,1 mL de alizarina SI, recientemente preparada, y 0,1 mL de nitrato de zirconio SR. Há cambio de coloración de roja para amarilla.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Agitar 20 mL de la muestra en 20 mL de agua exenta de dióxido de carbono por 3 minutos y dejar as capa si separaren. La capa acuosa requiere, como máximo, 0,1 mL de hidróxido de sodio 0,01 M o como máximo 0,6 mL de ácido clorhídrico 0,01 M para neutralización, utilizándose púrpura de bromocresol SI como indicador.

**Cloruro y bromuro.** Agitar 25 mL de la muestra en 25 mL de agua por 5 minutos y dejar los líquidos si separaren completamente. Retirar la capa acuosa y la 10 mL de la misma, añadir una gota de ácido nítrico y cinco gotas de nitrato de plata SR. No debe producir opalescencia.

## Timol.

*Solución estándar de timol:* preparar solución de timol a 0,1 mg/mL en hidróxido de sodio 0,25 M.

*Solución tampón:* utilizar tampón de boratel pH 8,0.

*Solución de clorimida:* disolver 100 mg de 2,6-dibromoquinona-4-clorimida en 25 mL de etanol absoluto. La solución debe ser recientemente preparada.

*Curva estándar de timol:* pipetear 1 mL, 3 mL y 5 mL de *Solución estándar de timol* respectivamente en tres balones volumétricos de 100 mL, y añadir, si necesario, hidróxido de sodio 0,25 M, para alcanzar el volumen de 5 mL. Añadir 5 mL de hidróxido de sodio 0,25 M en un cuarto balón para preparación del blanco. Añadir 10 mL de *Solución tampón* en cada balón, agitar suavemente y añadir 1 mL de *Solución de clorimida*. Dejar repose exactamente por 15 minutos, añadir 3 mL de solución de hidróxido de sodio 0,25 M y completar el volumen con agua.

Com espectrofotómetro adecuado, medir las absorbancias de las soluciones conteniendo timol y la del blanco a 590 nm. Realizar un gráfico de las lecturas y trace la curva de la mejor concordancia.

*Procedimiento:* colocar 2 mL de la muestra, exactamente medidos, en balón volumétrico de 100 mL conteniendo 5 mL de solución de hidróxido de sodio 0,25 M y agitar suavemente. Evaporar el halotano bajo una corriente de nitrógeno y añadir 10 mL de *Solución tampón* y 1 mL de *Solución de clorimida*. Agitar suavemente y dejar repose exactamente por 15 minutos, añadir 3 mL de hidróxido de sodio 0,25 M y completar volumen con agua. Ler la absorbancia de la solución resultante y por referencia a *Curva estándar de timol*, calcular el porcentaje de timol en el peso de halotano utilizado.

**Residuo por evaporación.** Evaporar 50 mL de la muestra, en una cápsula tarada, en baño maría hasta sequedad. De-

secar el residuo en estufa a 105 °C por 2 horas. El peso del residuo no debe exceder 1 mg.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados y protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

De acuerdo con legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Anestésico general (inhalación)

### HAMAMELIS TINTURA Hamamelidis tinctura

*Hamamelis virginiana* L. – HAMAMELIDACEAE

La tintura es obtenida a partir de las hojas conteniendo, por lo menos, 0,6% de taninos totales, expresados en pirogalol ( $C_6H_6O_3$ , 126,1), (p/p).

## PREPARAÇÃO

La tintura de hamamelis es obtenida a partir de 1 parte de la droga vegetal en 10 partes de etanol a 65% (v/v), por un procedimiento adecuado.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Líquido de coloración castaño amarillenta y sabor astringente.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice  $F_{254}$ , con espesor de 250  $\mu$ m, como soporte, y mezcla de acetato de etilo, tolueno, ácido fórmico y agua (60:20:15:15), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 20  $\mu$ L de la *Solución* (1) y 10  $\mu$ L de la *Solución* (2) y de la *Solución* (3), recientemente preparadas, como descrito a continuación.

*Solución* (1): reducir 5 mL de la tintura de hamamelis a residuo seco en baño maría. Retomar el residuo en 10,0 mL de agua. Extraer la fase acuosa resultante con tres porciones de 10 mL de acetato de etilo en embudo de separación de 125 mL. Dejar en reposo en freezer a -18 °C por 15 minutos, para total separación de las fases. Reunir las fases orgánicas y lavar con 20 mL de agua.

*Solución* (2): pesar cerca de 1 mg de ácido gálico y disolver en 1,0 mL de metanol.

*Solución* (3): pesar cerca de 1 mg de catequina y disolver en 2,0 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar en campana de extracción. En seguida, nebulizar la placa

con cloruro férrico a 1% (p/v) en metanol. Una mancha de coloración amarilla y dos manchas inferiores de coloración azul grisáceas más intensas obtenidas con la *Solución* (1), en el tercio superior del cromatograma, corresponden en posición a aquellas obtenidas con la *Solución* (2) y la *Solución* (3). Observar de los manchas de coloración castaño amarillenta en el tercio central del cromatograma y una en el tercio inferior, con  $R_f$  de aproximadamente 0,35, correspondiente a hamamelitaninos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Densidad relativa (5.2.5).** 0,902 a 0,914.

**Determinación de alcohol (5.3.3.8).** 58% (v/v) a 62% (v/v).

**Residuo seco (5.4.3.2.2).** No mínimo 1,2%.

## DETERMINACIÓN

### Taninos totales

Preparar las soluciones descritas a continuación. Efectuar todas las operaciones de extracción y diluición al abrigo de la luz.

*Solución stock:* pesar, exactamente, cerca de 1,5 g de tintura de hamamelis en un balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con agua destilada. Filtrar la mezcla por papel de filtro. Rechazar los primeros 50 mL del filtrado.

*Solución muestra para polifenoles totales:* transferir, volumétricamente, 5 mL de la *Solución stock* para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua destilada. Transferir, volumétricamente, 2 mL de esa solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v). Determinar la absorbancia a la 760 nm ( $A_1$ ) después 30 minutos, utilizando agua destilada como líquido de compensación.

*Solución muestra para polifenoles no adsorbidos por polvo de piel:* a 10 mL de la *Solución stock*, añadir 0,100 g de polvo de piel SQR y agitar, mecánicamente, en Erlenmeyer de 125 mL durante 60 minutos. Filtrar en papel de filtro. Diluir 5 mL del filtrado en balón volumétrico de 25 mL con agua destilada. Transferir, volumétricamente, 2 mL de esa solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v). Determinar la absorbancia a la 760 nm ( $A_2$ ) después 30 minutos, utilizando agua destilada como líquido de compensación.

*Solución estándar:* disolver, inmediatamente antes del uso, 50 mg de pirogalol en balón volumétrico de 100 mL con agua destilada. Transferir, volumétricamente, 5 mL de la solución para balón volumétrico de 100 mL y completar con agua destilada. Transferir, volumétricamente, 2 mL de esa solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10

mL de agua destilada para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v). Determinar la absorbancia en 760 nm ( $A_3$ ) después 30 minutos, utilizando agua destilada como líquido de compensación.

Calcular el tenor en porcentaje de taninos, expresados en pirogalol, usando a expresión:

$$TT = \frac{62,5 \times (A_1 - A_2) \times m_2}{A_3 \times m_1}$$

en que

$A_1$  = absorbancia de la *Solución muestra para polifenoles totales*;

$A_2$  = absorbancia de la *Solución muestra para polifenoles no adsorbidos por polvo de piel*;

$A_3$  = absorbancia de la *Solución estándar*;

$m_1$  = masa de la muestra utilizada en el ensayo, en gramos;

$m_2$  = masa de pirogalol, en gramos.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y del calor.

### HEPARINA CÁLCICA *Heparinum calcicum*

La heparina cálcica es una preparación conteniendo la sal cálcica de una mezcla de glicosaminoglicanos sulfatados, de pesovariable, presente en tejidos de mamíferos. Normalmente es obtenida a partir del pulmón bovino o a partir de la mucosa intestinal porcina. Es compuesta de polímeros con unidades de D-glucosamina (N-sulfatada o N-acetilada) y ácido urónico (ácido L-idurónico o D-glicurónico) que se alternan unidos por uniones glucosídicas. Posee la propiedad de prolongar el tiempo de coagulación sanguínea principalmente por la formación de complejo de algunos de los componentes de la mezcla con proteínas específicas del plasma potencializando la inactivación de la trombina (factor IIa). Otras proteasas involucradas en el proceso de coagulación, como el factor X activado (factor Xa), también son inhibidas. La razón de la actividad anti-factor Xa por la potencia del antifactor IIa debe estar entre 0,9 y 1,1. La potencia de la heparina cálcica no debe ser inferior a 180 UI/mg, con relación a la sustancia desecada. Los animales de los cuales la heparina es derivada deben llenar los requisitos sanitarios para la especie en cuestión y el proceso de producción debe garantizar la remoción o inactivación de agentes infecciosos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Cumple con las exigencias del *Determinación*, conforme el método de *Determinación de la potencia* o el método de *Potencia antifactor IIa*.

**B.** Utilizar la técnica de espectroscopia de resonancia magnética nuclear. Preparar las soluciones conforme descrito a continuación:

*Solución muestra:* no menos que 20 mg/mL de la muestra en óxido de deuterio 99,9% con 0,02% (p/v) de trimetilsililpropiónico de sodio.

*Solución estándar:* no menos que 20 mg/mL de heparina cálcica SQR en óxido de deuterio 99,9% con 0,02% (p/v) de trimetilsililpropiónico de sodio.

*Procedimiento:* en el análisis de las muestras se debe utilizar un espectrómetro de resonancia magnética nuclear de no menos que 500 MHz operando el pulso (Transformada de Fourier) para adquisición de  $^1\text{H}$  bajo decaimiento libre utilizando 16 scans en pulso de  $90^\circ$ . El ensayo debe ser realizado bajo temperatura constante de  $25^\circ\text{C}$ . Laventana espectral deber ser por lo menos de 10 a  $-2$  ppm. Para todas las muestras el metil del compuesto trimetilsililpropiónico debe ser referenciado en 0,00 ppm. Los desplazamientos químicos de cuatro regiones típicas de la heparina porcina son; H1 de la glucosamina N-acetilada/glucosamina N-sulfatada (señal 1) en 5,40 ppm, H1 del ácido idurónico 2-sulfatado (señal 2) en 5,21 ppm, H2 de la glucosamina N-sulfatada en 3,28 ppm y metil de la glucosamina N-acetilada en 2,05 ppm. Los valores de ppm observados para cada señal no deben variar  $\pm 0,03$  ppm.

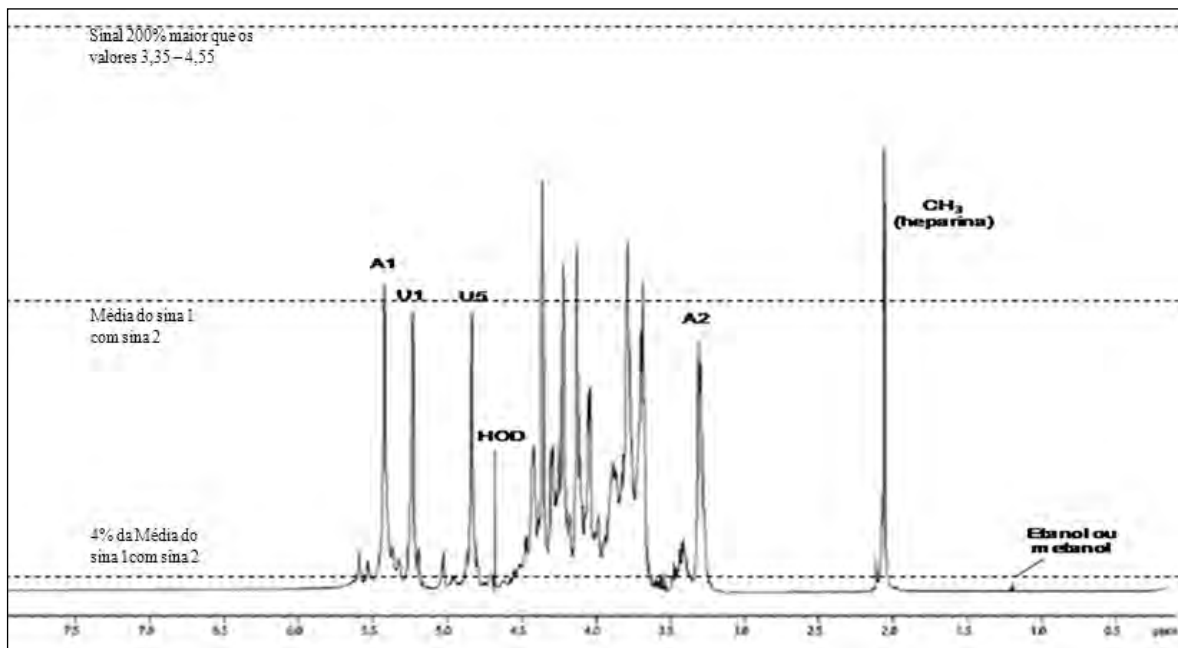
Los criterios de aceptación son basados en el valor promedio de la altura de las señales 1 y 2. Cualquier señal identificada, en los siguientes campos: 0,10 – 2,00, 2,10 – 3,20 y 5,70 – 8,00 ppm, no deben pasar 4% del promedio del valor de la altura de las dos señales citadas arriba. De la misma forma no deben ser encontradas señales 200% mayores que este valor entre 3,35 – 4,55 ppm.

*Impurezas:* sulfato de condroitina sobresulfatado. El desplazamiento químico de la región N-acetil del sulfato de condroitina sobresulfatado debe ser observada en  $2,16 \pm 0,03$  ppm.

*Sulfato de dermatán:* El desplazamiento químico de la región N-acetil del sulfato de condroitina sobresulfatado debe ser observada en  $2,10 \pm 0,03$  ppm.

# h





C. Utilizar la técnica de cromatografía líquida de cambio iónico. La cromatografía de cambio iónico es un ensayo para determinación de pureza de las preparaciones de heparina, principalmente para detección y separación de sulfato de dermatán, sulfato de condroitina y sulfato de condroitina sobresulfatado. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 202 nm; precolumna de 50 mm de largo y 2 mm de diámetro interno, empaquetada con resina cambiadora de aniones (13 mm); columna de 250 mm de largo y 2 mm de diámetro interno, empaquetada con resina cambiadora de aniones (9 mm), mantenida a 40 °C; flujo de la Fase móvil de 0,22 mL/minuto.

*Estándares de referencias:* Solución para ensayo (a) y Solución de referencia (a), retención relativa de la heparina referencia (tiempo de retención = cerca de 26 min); dermatán y sulfato de condroitina = cerca de 0,9; sulfato de condroitina sobresulfatado = 1,3, en relación a heparina.

**Nota:** las soluciones de referencia deben ser estabilizadas por 24 horas la temperatura ambiente.

*Sistema de adecuación:* Solución de referencia; relación de pico y vale: mínimo de 1,3, donde  $H_p$  = altura superior de la línea de base del pico debido al dermatán y el sulfato de condroitina;  $H_v$  = altura superior de la línea de base el punto más bajo de la curva que separa esta cumbre del pico debido a la heparina.

O pico principal en el cromatograma obtenido con la Solución de ensayo (a) debe ser semejante en forma y tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido con la Solución de referencia (a).

Preparar las soluciones para la prueba como descrito a continuación.

*Solución para ensayo (a):* disolver cerca de 50 mg de la sustancia para ser examinada pesada con precisión en 5 mL de agua para cromatografía (agua deionizada con una

resistividade no menos que 0,18 Mohms). Mezclar con un vórtice hasta completa disolución.

*Solución para ensayo (b):* disolver cerca de 0,1 g de la sustancia para ser examinada, pesada con precisión en 1 mL de agua para cromatografía. Mezclar con un vórtice hasta completa disolución. Mezclar 0,5 mL de la solución y 0,25 mL de ácido clorhídrico *M*, en seguida, añadir 50  $\mu$ L de solución de nitrito de sodio a 250 mg/mL. Mezcle delicadamente y deje repose a la temperatura ambiente por 40 min antes de añadir 0,2 mL de hidróxido de sodio *M* para parar a reacción.

*Solución de referencia (a):* disolver 250 mg de heparina SQR en agua por cromatografía y diluir para 2 mL con el mismo solvente. Mezclar usando un vórtice hasta completa disolución.

*Solución de referencia (b):* añadir 1,2 mL de Solución de referencia (a) y 0,3 mL de sulfato de dermatán y sulfato de condroitina sobresulfatado. Mezclar con un vórtice para homogeneizar.

*Solución de referencia (c):* se añade 0,1 mL de Solución de referencia (b) y 0,9 mL de agua para cromatografía. Mezclar con un vórtice para homogeneizar.

*Solución de referencia (d):* añadir 0,4 mL de Solución de referencia (a) para 0,1 mL de agua para cromatografía y mixture con un vórtice. Añadir 0,25 mL de ácido clorhídrico *M*, en seguida, añadir 50  $\mu$ L de solución de nitrito de sodio a 250 mg/mL. Mezcle delicadamente y deje repose a la temperatura ambiente por 40 minutos antes de añadir 0,2 mL de hidróxido de sodio *M* para parar a reacción.

*Solución de referencia (y):* a 0,5 mL de Solución de referencia (b), añadir 250  $\mu$ L de ácido clorhídrico *M*, en seguida, añadir 50  $\mu$ L de solución de nitrito de sodio a 250 mg/mL. Mezclar suavemente y dejar repose en temperatura ambiente por 40 minutos antes de añadir 0,2 mL de hidróxido de sodio *M* para parar a reacción.

**Fase móvil A:** disolver 0,4 g de fosfato de sodio monobásico en 1000 mL de agua para cromatografía y ajustar el pH para 3,0 con solución diluida de ácido fosfórico;

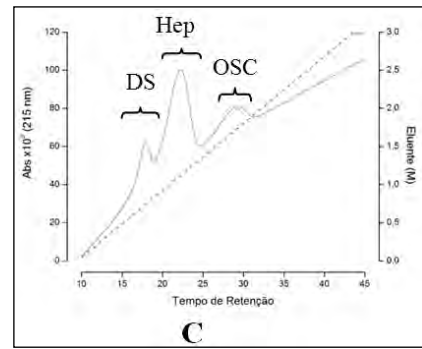
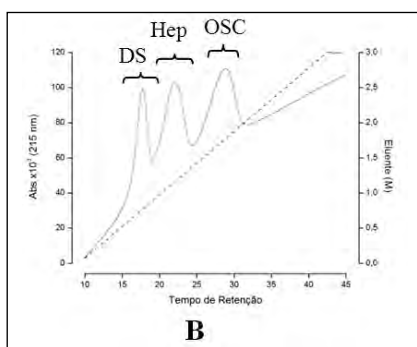
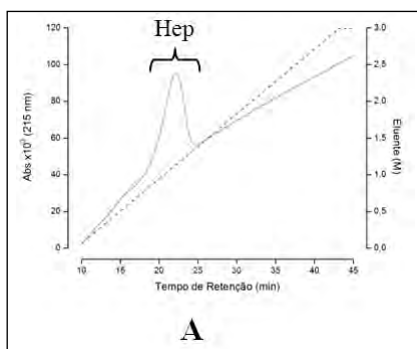
**Fase móvil B:** disolver 0,4 g de fosfato de sodio monobásico en 1000 mL de agua para cromatografía, adicione 140 g de perclorato de sodio y ajustar al pH 3,0 con ácido fosfórico diluido, filtrar y desgasificar.

**Gradiente de la Fase móvil:** adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Fase móvil A% (v/v)	Fase móvil B% (v/v)	Elución
0 – 10	75	25	isocrática
10 – 35	75 → 0	25 → 100	gradiente lineal
35 – 40	0	100	isocrática

**Procedimiento:** inyectar 20 µL de Solución de prueba (b) y Soluciones de referencia (d) y (y). A retención relativa con referencia a la heparina (tiempo de retención = cerca de 26 minutos): sulfato de dermatán y sulfato de condroitina = cerca de 0,9; sulfato de condroitina sobresulfatado = 1,3. Equilibrio: por lo menos 15 min. La resolución es de por lo menos 3,0 entre los picos relativo al sulfato de dermatán más sulfato de condroitina y sulfato de condroitina sobresulfatado en el cromatograma obtenido con referencia. Soma de las áreas de sulfato de dermatán y sulfato de condroitina no es mayor del que la área bajo el pico correspondiente en el cromatograma obtenido con la Solución de referencia (y) 2,0%. No pueden existir otros picos además del pico relativo a la sulfato de dermatán más sulfato de condroitina y heparina, o sea, no deben haber impurezas.

**Adecuación del sistema:** el cromatograma obtenido con la Solución de referencia (d) no presenta picos en el tiempo de retención de la heparina. Ejemplo:



**A** – Cromatograma de la solución de heparina SQR (Hep).

**B** – Cromatograma de la solución estándar de las misturas (DS – dermatán Sulfato – 12%; Hep – Heparina – 44% y OSC – sulfato de condroitina sobresulfatado – 54%).

**C** – Cromatograma de una muestra reprovenida por la presencia de sulfato de condroitina sobresulfatado (OSC).

**D.** Responde a las reacciones del ion calcio (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Características físicas.** Polvo blanco o casi blanco, moderadamente higroscópico.

**Solubilidad.** Soluble en agua.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,0 a 8,0. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Proteínas.** Añadir cinco gotas de ácido tricloroacético a 20% (p/v) en 1 mL de solución acuosa de la muestra a 1% (p/v). No debe haber formación de precipitado o turbidez.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el Método I. Como máximo 0,003%.

**Nitrógeno (5.3.3.2).** Utilizar el Método I, *macrodetección*. Por lo menos 1,3% y, como máximo, 2,5% de nitrógeno, calculado con relación a la sustancia desecada.

**Calcio (5.3.2.7).** Por lo menos 9,5% y, como máximo, 11,5% de calcio, calculado con relación a la sustancia desecada, determinado en 0,2 g por *Titulación complejométrica* (5.3.3.4).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en estufa, bajo vacío, a 60 °C, por 3 horas. Como máximo 5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Por lo menos 28% y, como máximo, 41%.

**Impurezas nucleotídicas:** Disolver 40 mg en 10 mL de agua. La absorbancia medida a 260 nm y el resultado no debe ser superior a 0,2.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,03 UE/UI de heparina.

## DETERMINACIÓN

### Determinación de la potencia.

La actividad anticoagulante de la heparina es determinada *in vitro*, comparando su habilidad en condiciones específicas para retardar la coagulación, de un plasma ovino de referencia o plasma humano de referencia, citratado y recalificado con la misma capacidad de una preparación de referencia de heparina, calibrado en unidades internacionales.

Una Unidad Internacional es la actividad contenida en un monto indicado en la norma internacional, que consiste de una cantidad de heparina cálcica liofilizada obtenida de mucosa intestinal de porcina. La equivalencia en unidades internacionales del Estándar Internacional de Referencia es indicada por la Organización Mundial de Salud.

La heparina cálcica estándar de referencia es calibrada en unidades internacionales, en comparación con un Estándar Internacional por medio del ensayo a continuación.

Realizar el ensayo utilizando registro mecánico de la alteración de la fluidez en la agitación, teniendo el cuidado de perturbar el mínimo de la solución durante la fase inicial de coagulación (coagulómetro).

*Procedimiento:* Los volúmenes descritos en el texto son presentados como ejemplos y puede ser adaptado para el aparato utilizado, siempre que la relación entre los diferentes volúmenes sea respetada. Diluir la heparina cálcica estándar de referencia en una solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) para contener un número precisamente conocido de Unidades Internacionales por mililitro y preparar una solución de la muestra similar a la preparación para ser examinada, que deberá tener la misma actividad. Usando una solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v), preparar una serie de diluciones en progresión geométrica de tal forma que el tiempo de coagulación obtenido con la menor concentración no sea inferior a 1,5 veces del tiempo de recalificación en blanco, y que siendo obtenida la mayor concentración sea dada una curva en logaritmo dosis-respuesta satisfactoria. Colocar 12 tubos en un baño maría con agua helada, rotulándolos en duplicado: A1, A2 y A3 para las diluciones de las preparaciones a ser examinadas y P1, P2 y P3 para las diluciones de preparación de referencia. Para cada tubo añadir 1 mL de plasma descongelado sustrato y 1 mL de una dilución adecuada de la preparación a ser examinada o la preparación de referencia. Después de cada adición, mezclar, pero no permitir la formación de burbujas. Tratar los tubos en la orden P1, P2, P3, A1, A2, A3, la transferencia de cada tubo para un baño maría a 37 °C, permite equilibrar a 37 °C por aproximadamente 15 minutos y añadira cada tubo 1 mL de una dilución de cefalina al cual fue adicionado un activador adecuado, tales como caolín de modo que un tiempo de recalificación adecuado obtenido en el blanco no es superior a 60 segundos. Cuando el caolín es utilizado, debe ser preparado inmediatamente antes del uso, una mezcla de volúmenes iguales de cefalina y de suspensión de caolín a 0,4% (p/v) protegido de la luz en una solución de cloruro de sodio

a 0,9% (p/v). Exactamente después de 2 minutos añadir 1 mL de una solución de cloruro de calcio a 3,7 g/mL y registrar el tiempo de coagulación y el intervalo en segundos entre esta última adición y el inicio de la coagulación determinado por la técnica escogida. Determinar el tiempo de recalificación del blanco en el inicio y en el final del proceso de una forma similar, utilizando 1 mL de una solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) en lugar de una de las diluciones de la heparina, los dos valores obtenidos en el blanco no debe diferenciar significativamente. Transforme el tiempo de coagulación en logaritmos, utilizando el valor promediopara los tubos en duplicados. Repita el procedimiento condiluciones en fresco y realizar la incubación en el orden A1, A2, A3, P1, P2, P3. Calcular los resultados a través de los métodos estadísticos habituales. Realizar no menos de tres ensayos independientes. Para cada ensayo preparar nuevas soluciones de referencia y la preparación para ser examinada y usar otra, recientemente descongelada porción de plasma. Realizar el ensayo de heparina. La potencia estimada debe ser de no menos de 90% y no más de 111% de la potencia declarada. Los límites de confianza de la potencia estimada no deben ser inferiores a 80% y no superiores a 125% de la potencia declarada ( $P = 0,95$ ).

### Potencia antifactor IIa.

*Tampón pH 8,4:* disolver 6,1 g de trometamina, 10,2 g de cloruro de sodio, 2,8 g de edetato disódico y, si necesario, entre 0 y 10 g de polietilenglicol 6000 y/o 2 g de albumina bovina en 800 mL de agua. Ajuste con ácido clorhídrico a un pH de 8,4, y diluir con agua hasta 1000 mL.

*Nota:* 2 g de albumina humana pueden ser substituídos por 2 g de albumina bovina.

*Solución Antitrombina:* reconstituir un frasco de antitrombina en agua hasta obtener una solución de 5 UI/mL antitrombínica. Diluir con *Tampón pH 8,4* para obtener una solución a una concentración de 0,125 UI/mL antitrombínica.

*Solución de trombina humana:* reconstituir la trombina humana (Factor IIa) en agua para dar 20 UI/mL de trombina, y diluir con *Tampón pH 8,4* para obtener una solución con una concentración de 5 UI/mL de trombina.

*Nota:* la trombina debe tener una actividad específica no menor que 750 UI/mg.

*Solución de sustrato cromogénico:* preparar una solución de un sustrato de la trombina adecuado para el ensayo cromogénico amidolítico en agua para obtener una concentración de 1,25 mM.

*Solución de parada:* preparar una solución de ácido acético a 20% (v/v) en agua.

*Soluciones estándar:* reconstituir el contenido total del una ampolla de heparina de calcio SQR en agua y diluir con *Tampón pH 8,4* para obtener por lo menos cuatro diluciones entre el intervalo de concentración de 0,005 y 0,03 unidad/mL de heparina.

*Soluciones de muestra:* proceder como indicado en las soluciones para obtener las concentraciones de heparina de calcio similar a los obtenidos para las *Soluciones estándar*.

Para cada dilución de la *Solución estándar* o de la *Solución* de la *muestra* deben ser realizadas en duplicatas. Rótulos numéricos deben ser colocados dependiendo del número de repeticiones a ser probadas. Por ejemplo: si hubiere cinco blancos a ser usados B1, B2, B3, B4 y B5; A1, A2, A3 y A4 para cada duplicado de las muestras en pruebas y P1, P2, P3 y P4 para cada duplicado de las soluciones estándares en prueba. Distribuir los espacios en blanco sobre la serie de tal manera que representen con precisión o comportamiento de los reactivos durante los experimentos.

**Nota:** Los tubos deben ser tratados en la orden B1, P1, P2, P3, P4, B2, A1, A2, A3, A4, B3, A1, A2, A3, A4, B4, P1, P2, P3, P4, B5.

Notar que, después cada adición de reactivo, la solución incubada debe ser mezclada sin permitir la formación de burbujas. Adicione de los veces el volumen (100 – 200  $\mu\text{L}$ ) de solución Antitrombina a cada tubo conteniendo un volumen (50-100  $\mu\text{L}$ ), de *Tampón pH 8,4* o una dilución apropiada de las soluciones de muestra o el estándar. Agitar, pero no permitir la formación de burbujas, incubar a 37 °C por lo menos 1 minuto. Añadir a cada tubo de 25-50  $\mu\text{L}$  de *Solución de trombina humana*, y incubar por lo menos 1 minuto. Añadir 50 – 100  $\mu\text{L}$  de *Solución de sustrato cromogénico*. Notar que todos los reactivos, soluciones estándar, y soluciones de muestra deben ser precalentados a 37 °C poco antes de usar.

Dos diferentes tipos de mediciones pueden ser registrados:

*Medición "endpoint":* Parar a reacción por lo menos después 1 minuto con 5-10  $\mu\text{L}$  de *Solución de parada*. Medir la absorbancia de cada la solución a 405 nm a través de un espectrofotómetro adecuado. Un desvío estándar relativo sobre las leituras en blanco tiene que ser menor que 10%.

*Medición Cinética:* Siguiendo el cambio en la absorbancia para cada la solución sobre 1 minuto a 405 nm a través de un espectrofotómetro. Calcular la variación de absorbancia/minuto ( $\Delta\text{OD}/\text{minuto}$ ). Los blancos para la medición cinética también están expresados como  $\Delta\text{OD}/\text{minuto}$  y debe dar valores mayores en que son realizados en la ausencia de heparina. El desvío estándar relativo sobre las leituras en blanco debe ser inferior a 10%.

Los modelos estadísticos para análisis de la relación ente inclinación de las retas o sobre paralelismo pueden ser usados dependiendo del mejor modelo que describa la correlación entre la concentración y la respuesta.

*Ensayo sobre paralelismo:* Para cada serie, calcular la regresión de la absorbancia o cambio de absorbancia/minuto contra las concentraciones en logaritmo de las soluciones de muestra y de las soluciones estándares y calcular la potencia de la heparina de calcio de referencia en Unidades/mL utilizando métodos estadísticos para ensayos línea paralela. Expresarla potencia de heparina cálcica UI/mg de base.

*Relación entre Inclinación de las Rectas:* Para cada serie, calcular la regresión de la absorbancia en logaritmo o el logaritmo de las alteraciones en la absorción/minuto contra las concentraciones de las soluciones de muestra y de las soluciones estándares y calcular la potencia de la heparina de calcio de referencia Unidades/mL utilizando métodos estadísticos para ensayos de relaciones entre inclinaciones. Expresarla potencia de heparina cálcica en UI/mg, de base seca.

*Criterios de aceptación:* La potencia de la heparina cálcica, calculada en base seca, es no es inferior a 180 unidades de heparina por mg.

#### **Atividade antifactor Xa.**

*Tampón pH 8,4:* disolver 10,24 g de cloruro de sodio, 6,6 g de trometamina y 2,8 g de edetato disódico en agua. Si necesario, ajustar el pH para 8,4 con solución diluida de ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

*Solución antitrombina :* reconstituir el contenido de una ampolla conteniendo antitrombina con agua (o conforme recomendado por el fabricante). Diluir con *Tampón pH 8,4* para obtener solución a 1 UI de antitrombina por mL.

*Solución de factor Xa bovino:* reconstituir el contenido de una ampolla conteniendo factor Xa bovino con agua (o conforme recomendado por el fabricante). Diluir la solución obtenida en *Tampón pH 8,4*, para obtener una solución con valores de absorbancia entre 0,65 y 1,25 medidas en 405 nm, cuando probadas conforme descrito abajo, pero utilizando 30  $\mu\text{L}$  de *Tampón pH 8,4* en lugar de 30  $\mu\text{L}$  de *Solución estándar* o *Solución muestra*.

La solución de factor Xa contiene tres unidades nano catalíticas por mL, pero puede variar dependiendo del fabricante del factor Xa, o el sustrato utilizado.

*Solución de sustrato cromogénico:* preparar una solución cromogénica adecuada para la prueba amidolítico específico para factor Xa en agua para obtener una concentración de cerca de 1 mM.

*Solución de parada:* preparar una solución de ácido acético a 20% (v/v) en agua.

*Solución muestra:* disolver cantidad exata de la muestra de heparina cálcica en *Tampón pH 8,4* y diluir con el mismo para obtener soluciones conteniendo actividades aproximadamente iguales a la *Solución Estándar*.

*Solución estándar:* utilizar estándar oficial de heparina. Puede ser utilizada otra preparación, cuya potencia tenga sido calibrada frente al estándar oficial. Reconstituir el contenido de la ampolla de heparina estándar oficial en agua y mezclen levemente hasta completa disolución. Preparar diluciones en *Tampón pH 8,4*, para obtener de cinco hasta siete soluciones conteniendo actividades conocidas de 0,375; 0,3125; 0,25; 0,188; 0,125; 0,0625 y 0,0313 en unidades de heparina por mL.



**Procedimiento:** los volúmenes descritos pueden ser adaptados para realización del ensayo en tubos o microplacas, manteniendo la relación entre los volúmenes. Ejecutar la prueba con cada Solución estándar y Solución muestra en duplicado. Para cada serie de tubos plásticos en baño maría a 37°C, transferir 120 µL de Tampón pH 8,4. Separadamente transferir 30µL de diferentes diluciones de soluciones estándar o de soluciones muestra a los tubos. Añadir 150 µL, para cada tubo, mezclare incubar por dos minutos. Añadir 300 µL de Solución sustrato cromogénico, pre calentado a 37 °C por 15 minutos. Añadir 150 µL de Solución de parada en cada tubo y mezclar. Preparar el blanco para comenzar de cero el espectrofotómetro adicionando los reactivos en orden inverso, comenzado con Solución de parada y terminando con la adición de 150 µL de Tampón pH 8,4, y excluyendo las soluciones estándar o las soluciones muestra. Registrar la absorbancia medida en 405 nm contra el blanco.

Construir un gráfico de los valores de las absorbancias de las soluciones estándar y las soluciones muestra contra las concentraciones de heparina en unidades. Construir rectas separadas de mejor ajuste utilizando análisis de regresión lineal de los mínimos cuadrados para las soluciones estándar y las soluciones muestra y determinar la inclinación de cada recta de regresión. Calcular la potencia de la heparina cálcica por la formula.

$$P \times \left( \frac{AS}{SP} \right)$$

en que

$P$  = potencia del estándar de referencia de la heparina cálcica;

$SA$  y  $SP$  = son las inclinaciones de las retas a partir de las Soluciones muestra y de las Soluciones estándar, respectivamente.

$$\left( \frac{\text{actividad antifactor Xa}}{\text{potencia antifactor IIa}} \right)$$

Expressar la potencia del Antifactor Xa de la solución muestra como una porcentaje de la concentración de heparina determinada el Ensayo. Calcular a razón del antifactor Xa contra potencia del factor IIa por la formula. La razón entre actividad del antifactor Xa con potencia antifactor IIa debe ser por lo menos, 0,9 y como máximo 1,1.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Conforme legislación vigente.

## ETIQUETADO

Conforme legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Anticoagulante.

## HEPARINA SÓDICA

### Heparinum natricum

La heparina sódica es una preparación conteniendo sal sódica de una mezcla de glicosaminoglicanos sulfatados, de peso variable, presente en tejidos de mamíferos. Normalmente es obtenida a partir del pulmón bovino o a partir de la mucosa intestinal porcina. Es compuesta de polímeros con unidades de D-glucosamina (*N*-sulfatada o *N*-acetilada) y ácido urónico (ácido L-idurónico o D-glicurónico) que se alternan unidas por ligaciones glucosídicas. Posee la propiedad de prolongar el tiempo de coagulación sanguínea principalmente por la formación de complejo de algunos de los componentes de la mezcla con proteínas específicas del plasma potencializando la inactivación de la trombina (factor IIa). Otras proteasas involucradas en el proceso de coagulación, como el factor X activado (factor Xa), también son inhibidas. La razón de la actividad antifactor Xa por la potencia del antifactor IIa debe estar entre 0,9 y 1,1. La potencia de la heparina sódica no debe ser inferior a 180 UI por mg, en relación a la sustancia desecada. Los animales de los cuales la heparina es derivada deben cumplir los requisitos sanitarios para la especie en cuestión y el proceso de producción debe garantizar la remoción o inactivación de agentes infecciosos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Cumple las exigencias de la *Determinación*, conforme el método *Determinación de potencia* o el método de *Potencia Antifactor IIa*.

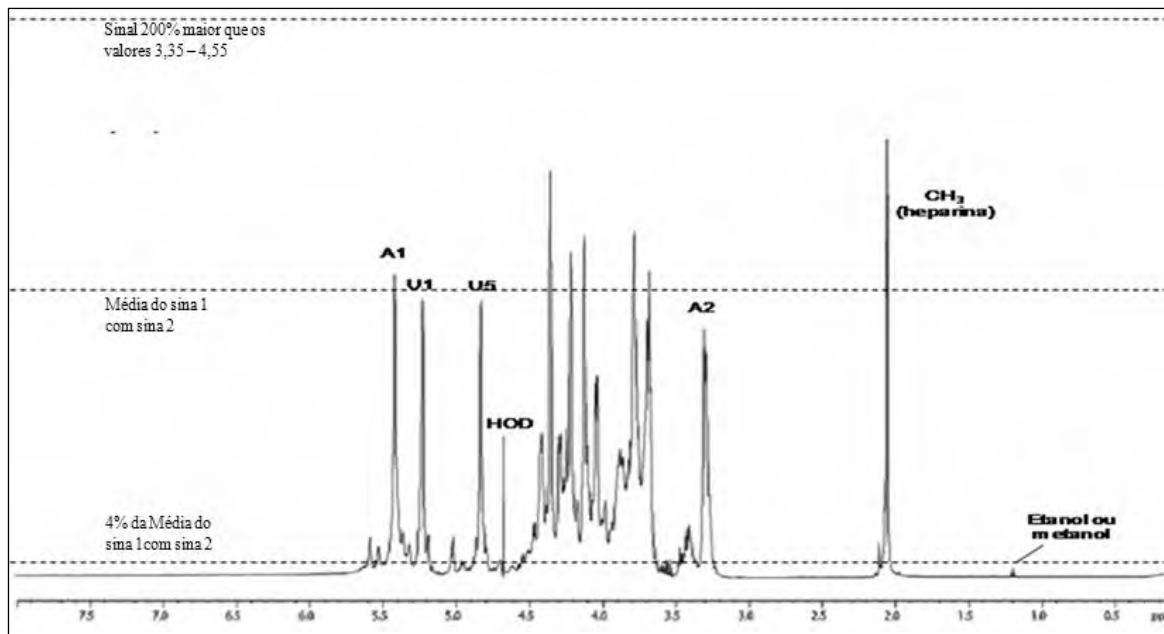
**B.** Utilizar la técnica de espectroscopia de resonancia magnética nuclear. Preparar las soluciones conforme descrito a continuación.

*Solución estándar:* no menos que 20 mg/mL de Heparina sódica SQR en óxido de deuterio 99,9% con 0,02% (p/v) de ácido trimetilsililpropiónico de sodio.

*Solución muestra:* no menos que 20 mg/mL de la muestra en óxido de deuterio 99,9% con 0,02% (p/v) de ácido trimetilsililpropiónico de sodio.

**Procedimiento:** en la análisis de las muestras: se debe utilizar un espectrómetro de resonancia magnética nuclear de no menos que 500 MHz operando el pulso (Transformada de Fourier) para adquisición de <sup>1</sup>H bajo decaimiento libre utilizando 16 scans en pulso de 90°. El ensayo debe ser realizado a temperatura constante de 25 °C. Laventana espectral deber ser por lo menos de 10 a -2 ppm. Para todas las muestras el metil del compuesto trimetilsililpropiónico debe ser referenciado en 0,00 ppm. Los desplazamientos químicos de cuatro regiones típicas de la heparina porcina son; H1 de la glucosamina *N*-acetilada/glucosamina *N*-sulfatada (señal 1) en 5,40 ppm, H1 del ácido idurónico 2-sulfatado (señal 2) en 5,21 ppm, H2 de la glucosamina *N*-sulfatada en 3,28 ppm y metil de la glucosamina *N*-acetilada en 2,05 ppm. Los valores de ppm observados para cada señal no deben variar ± 0,03 ppm.

Los criterios de aceptación están basados en el valor promedio de la altura de las señales 1 y 2. Cualquier señal identificada, en los siguientes campos: 0,10 – 2,00, 2,10 – 3,20 y 5,70 – 8,00 ppm, no deben pasar 4% del promedio del valor de la altura de las dos señales citadas arriba. De la misma forma no deben ser encontradas señales 200% mayores que este valor entre 3,35 – 4,55 ppm.



C. Utilizar la técnica de cromatografía líquida de cambio iónico. La cromatografía de cambio iónico es un ensayo para determinación de pureza de las preparaciones de heparina, principalmente para detección y separación de sulfato de dermatán, sulfato de condroitina y sulfato de condroitina sobresulfatado. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 202 nm; precolumna de 50 mm de largo y 2 mm de diámetro interno, empaquetada con resina cambiadora de aniones (13 mm); columna de 250 mm de largo y 2 mm de diámetro interno, empaquetada con resina cambiadora de aniones (9 mm), mantenida a 40 °C; flujo de la Fase móvil de 0,22 mL/minuto.

*Estándares de referencias:* Solución para ensayo (a) y Solución de referencia, retención relativa de la heparina referencia (tiempo de retención = cerca de 26 min): dermatán y sulfato de condroitina = cerca de 0,9; condroitina sulfato sobresulfatado = 1,3, con relación a heparina.

**Nota:** las soluciones de referencia deben ser estabilizadas por 24h a temperatura ambiente.

*Sistema de adecuación:* Solución de referencia: relación de pico y valle: mínimo de 1,3, donde  $H_p$  = altura arriba de la línea de base del pico debido al dermatán más sulfato de condroitina;  $H_v$  = altura arriba de la línea de base el punto más bajo de la curva que separa esta cumbre del pico debido a la heparina.

El pico principal en el cromatograma obtenido con la Solución de ensayo (a) debe ser semejante en forma y tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido con la Solución de referencia (a).

*Impurezas:* condroitina sulfato sobresulfatado. El desplazamiento químico de la región N-acetil del sulfato de condroitina sobresulfatado debe ser observado en  $2,16 \pm 0,03$  ppm.

*Sulfato de dermatán:* El desplazamiento químico de la región N-acetil del sulfato de condroitina sobresulfatado debe ser observado en  $2,10 \pm 0,03$  ppm.

Preparar las soluciones para la prueba como descrito a continuación.

*Solución para ensayo (a):* disolver cerca de 50 mg de la sustancia para ser examinada pesada con precisión en 5,0 mL de agua para cromatografía (agua desionizada con una resistividad no menos que 0,18 Mohms). Mezclar con un vórtice hasta completa disolución.

*Solución para ensayo (b):* disolver cerca de 0,1 g de la sustancia para ser examinada, pesada con precisión en 1,0 mL de agua para cromatografía. Mezclar con un vórtice hasta completa disolución. Mezclar 500  $\mu$ L de la solución y 250  $\mu$ L de ácido clorhídrico M, en seguida, adicione 50  $\mu$ L de 250 mg/mL de solución de nitrito de sodio. Mezcle delicadamente y deje reposar a temperatura ambiente por 40 min antes de añadir 200  $\mu$ L de hidróxido de sodio M para parar la reacción.

*Solución de referencia (a):* Disolver 250 mg de heparina SQR en agua por cromatografía y diluir en 2,0 mL con el mismo solvente. Mezcle usando un vórtice hasta completa disolución.

*Solución de referencia (b):* añadir 1200  $\mu$ L de Solución de referencia (a) y 300  $\mu$ L de sulfato de dermatán y condroitín sulfato sobresulfatado. Mezclar con un vórtice para homogeneizar.

*Solución de referencia (c):* se adicionan 100  $\mu$ L de Solución de referencia (b) y 900  $\mu$ L de agua para cromatografía. Mezclar con un vórtice para homogeneizar.

*Solución de referencia (d):* añadir 400  $\mu$ L de Solución de referencia (a) para 100  $\mu$ L de agua para cromatografía y mezcle con un vórtice. Añadir 250  $\mu$ L de ácido clorhídrico

*M*, en seguida, adicione 50 µL de 250 mg/mL de solución de nitrito de sodio. Mezcle delicadamente y deje reposar a temperatura ambiente por 40 minutos antes de añadir 200 µL de hidróxido de sodio *M* para parar la reacción.

**Solución de referencia (e):** a 500 µL de *Solución de referencia (b)*, añadir 250 µL de ácido clorhídrico *M*, en seguida, adicione 50 µL de 250 mg/mL de solución de nitrito de sodio. Mezclar suavemente y dejar reposar en temperatura ambiente por 40 minutos antes de añadir 200 µL de hidróxido de sodio *M* para parar la reacción.

**Fase móvil A:** disolver 0,40 g de dihidrógeno fosfato de sodio en 1000 mL de agua para cromatografía y ajustar el pH para 3,0 con solución diluida de ácido fosfórico.

**Fase móvil B:** disolver 0,40 g de dihidrógeno fosfato de sodio en 1000 mL de agua para cromatografía, adicione 140 g de perclorato de sodio y ajustar al pH 3.0 con ácido fosfórico diluido, filtrar y degasificar.

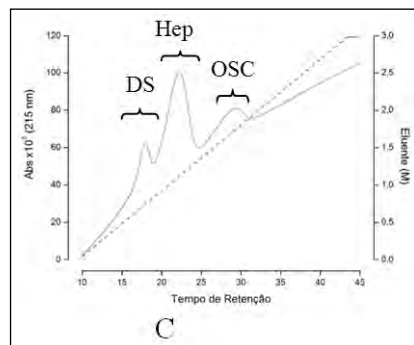
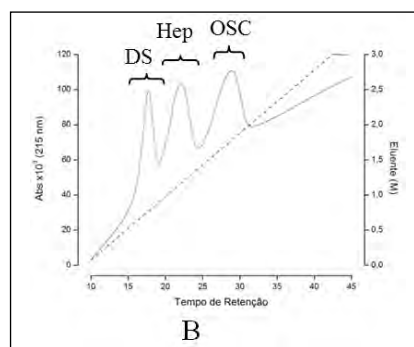
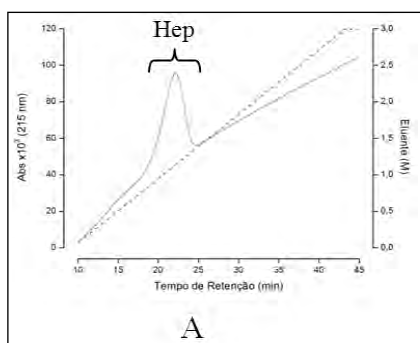
**Gradiente de la Fase móvil:** adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Fase móvil A% (v/v)	Fase móvil B% (v/v)
0 – 10	75	25
10 – 35	75 → 0	25 → 100
35 – 40	0	100

**Procedimiento:** inyectar 20 µL de *Solución de prueba (b)* y *Soluciones de referencia (d)* y *(e)*. La retención relativa con referencia a la heparina (tiempo de retención = cerca de 26 minutos): dermatán sulfato y condroitina sulfato = cerca de 0,9; sulfato de condroitina sobresulfatado = 1,3. Equilibrio: por lo menos 15 min. La resolución es de 3,0 mínimo entre los picos debido al dermatán sulfato más condroitina sulfato y condroitina sulfato sobresulfatado en el cromatograma obtenido con referencia. Suma de las áreas de dermatán sulfato y condroitina sulfato no es mayor que el área bajo el pico correspondiente en el cromatograma obtenido con la *Solución de referencia (e)* 2,0%. No pueden existir otros picos además del pico debido al dermatán más sulfato de condroitina y heparina, o sea, no debe haber impurezas.

**Adecuación del sistema:** el cromatograma obtenido con la *Solución de referencia (d)* no presenta picos en la retención tiempo de heparina.

Ejemplo:



A – Cromatograma de la Solución de Hep – Heparina de Referencia.

B – Cromatograma de la Solución Estándar de las mezclas (DS – Dermatán Sulfato – 12%; Hep – Heparina – 44% y OSC – sulfato de condroitina sobresulfatado – 54%).

C – Cromatograma de una muestra reprobada por la presencia de OSC – sulfato de condroitina sobresulfatado.

D. Responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Características físicas.** Polvo blanco o casi blanco, moderadamente higroscópico.

**Solubilidad.** Soluble en agua.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,0 a 8,0. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Proteínas.** Añadir cinco gotas de ácido tricloroacético a 20% (p/v) en 1 mL de solución acuosa de la muestra a 1% (p/v). No debe haber formación de precipitado o turbidez.

**Metales pesados.** Utilizar el *Método I*. Como máximo 0,003%.

**Nitrógeno (5.3.3.2).** Utilizar el *Método I, macrodeterminación*. Por lo menos 1,3% y, como máximo, 2,5% de nitrógeno, calculado con relación a la sustancia desecada.

**Sodio (5.2.13.1).** 9,5% a 12,5% de sodio determinado conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción atómica*.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en estufa a vacío a 60 °C, por 3 horas. Como máximo 5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Por lo menos 28% y, como máximo, 41%.

**Impurezas nucleotídicas.** Disolver 40 mg en 10 mL de agua. La absorbancia medida a 260 nm y el resultado no debe ser superior a 0,2.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,03 UE/ UI de heparina.

## DETERMINACIÓN

### Determinación de la potencia.

La actividad anticoagulante de la heparina es determinada *in vitro*, comparando su habilidad en condiciones específicas para retardar la coagulación, de un plasma ovino de referencia o plasma humano de referencia, citratado y recalcificado con la misma capacidad de una preparación de referencia de heparina, calibrado en unidades internacionales.

Una Unidad Internacional es la actividad contenida en un monto indicado en la norma internacional, que consiste de una cantidad de heparina sódica liofilizada obtenida de mucosa intestinal de porcinos. La equivalencia en unidades internacionales del Estándar Internacional de Referencia es indicada por la Organización Mundial de Salud.

La heparina sódica estándar de referencia es calibrada en unidades internacionales, en comparación con un Estándar Internacional por medio del ensayo a continuación.

Realizar el ensayo utilizando registro mecánico de la alteración de la fluidez en la agitación, teniendo el cuidado de perturbar lo mínimo de la solución durante la fase inicial de coagulación (coagulómetro).

*Procedimiento:* los volúmenes descritos en el texto son presentados como ejemplos y puede ser adaptado para el aparato utilizado, siempre que la relación entre los diferentes volúmenes sea respetada. Diluir la heparina sódica estándar de referencia en una solución de 9 g/L de cloruro de sodio para contener un número precisamente conocido de Unidades Internacionales por mililitro y preparar una solución de la muestra similar a la preparación para ser examinada, que deberá tener la misma actividad. Usando una solución de cloruro de sodio en la concentración de 9 g/L, preparar una serie de diluciones en progresión geométrica de tal forma que el tiempo de coagulación obtenido con la menor concentración no sea inferior a 1,5 veces del tiempo de recalcificación en blanco, y que siendo obtenida la mayor concentración sea dada una curva en logaritmo dosis-respuesta satisfactoria. Colocar 12 tubos en un baño maría con de agua helada, rotulándolos en duplicado: A1, A2 y A3 para las diluciones de las preparaciones a ser examinadas y P1, P2 y P3 para las diluciones de preparación de referencia. Para cada tubo añadir 1,0 mL de plasma descongelado sustrato R1 y 1,0 mL de una dilución adecuada de la preparación a ser examinada o la preparación de refe-

rencia. Después de cada adición, mezclar, pero no permitir la formación de burbujas. Tratar los tubos en el orden P1, P2, P3, A1, A2, A3, la transferencia de cada tubo para un baño de agua a 37 °C, permite equilibrar a 37 °C por aproximadamente 15 minutos y añadir cada tubo 1 mL de una dilución de cefalina a la cual fue adicionado un activador adecuado, tales como caolín de modo que un tiempo de recalcificación adecuado obtenido en el blanco no es superior a 60 segundos. Cuando el caolín es utilizado, debe ser preparado inmediatamente antes del uso, una mezcla de volúmenes iguales de cefalina y 4 g/L de suspensión de caolín protegido de la luz en una solución de 9 g/L de cloruro de sodio. Exactamente después de 2 minutos añadir 1 mL de una solución a 3,7 g/mL de cloruro de calcio y registrar el tiempo de coagulación y el intervalo en segundos entre esta última adición y el inicio de la coagulación

determinado por la técnica escogida. Determinar el tiempo de recalcificación del blanco en el inicio y en el final del proceso de una forma similar, utilizando 1 mL de una solución de 9 g/L de cloruro de sodio en lugar de una de las diluciones de la heparina, los dos valores obtenidos en el blanco no deben diferenciarse significativamente. Transforme el tiempo de coagulación en logaritmos, utilizando el valor promedio para los tubos en duplicados. Repita el procedimiento con diluciones a fresco y realizar la incubación en el orden A1, A2, A3, P1, P2, P3. Calcular los resultados a través de los métodos estadísticos habituales. Realizar no menos de tres ensayos independientes. Para cada ensayo preparar nuevas soluciones de referencia y la preparación para ser examinada y usar otra, recientemente descongelada porción de plasma. Realizar el ensayo de heparina. La potencia estimada no debe ser menos de 90% y no más de 111% de la potencia declarada. Los límites de confianza de la potencia estimada no deben ser inferiores a 80% y no superiores a 125% de la potencia declarada ( $P=0,95$ ).

### Potencia antifactor IIa.

Tampón pH 8,4: disolver 6,10 g de tris (hidroximetil) aminometano, 10,20 g de cloruro de sodio, 2,80 g de edetato sodio y, si adecuado, entre 0 y 10,00 g de polietileno Glicol 6000 y/o 2,00 g de albumina bovina en 800 mL de agua. Ajuste con ácido clorhídrico a un pH de 8,4, y diluir con agua hasta 1000 mL.

**Nota:** 2,00 g de albumina humana pueden ser sustituidos por 2,00 g de albumina bovina. *Ajuste con ácido clorhídrico a un pH de 8,4, y diluir con agua hasta 1000 mL.*

*Solución Antitrombina:* reconstituir un frasco de antitrombina en agua hasta obtener una solución de 5 UI/mL antitrombínica. Diluir esta solución tampón con pH 8,4 para obtener una solución con una concentración de 0,125 UI/mL antitrombínica.

*Solución de trombina humana:* reconstituir la trombina humana (Factor IIa) en agua para que de 20 UI/mL de trombina, y diluir con tampón pH 8,4 para obtener una solución con una concentración de 5 UI/mL de trombina.



**Nota:** la trombina debe tener una actividad específica no menor que 750 UI/mg.

Solución de sustrato cromogénico: Prepare una solución de un sustrato de la trombina adecuado para el ensayo cromogénico amidolítico en agua para obtener una concentración de 1,25 mM.

*Solución de parada:* 20% (v/v) de ácido acético.

*Soluciones estándar:* Reconstituir el contenido total de una ampolla de heparina de sodio SR en agua y diluir con tampón pH 8,4 para obtener por lo menos cuatro diluciones entre el intervalo de concentración de 0,005 y 0,03 unidad/mL de heparina.

*Soluciones de muestra:* Proceder como indicado en las soluciones para obtener las concentraciones de heparina de sodio similar a las obtenidas para las soluciones estándar.

Para cada dilución de la solución; estándar o de la solución de la muestra deben ser realizados duplicados. Rótulos numéricos deben ser colocados dependiendo del número de repeticiones a ser probadas. Por ejemplo: si hubiere cinco blancos a ser usados B1, B2, B3, B4 y B5 para blanco; A1, A2, A3 y A4 para cada duplicado de las muestras en pruebas y P1, P2, P3 y P4 para cada duplicado de las soluciones estándares a prueba. Distribuir los espacios en blanco sobre la serie de tal manera que representen con precisión el comportamiento de los reactivos durante los experimentos.

**Nota:** Los tubos deben ser tratados en el orden B1, P1, P2, P3, P4, B2, A1, A2, A3, A4, B3, A1, A2, A3, A4, B4, P1, P2, P3, P4, B5.

Notar que, después de cada adición de reactivo, la solución incubada debe ser mezclada sin permitir la formación de burbujas. Adicione dos veces el volumen (100 – 200 µL) de solución Antitrombina cada tubo conteniendo un volumen (50-100 µL), de tampón de pH 8,4 o una dilución apropiada de las soluciones de muestra o estándar. Agitar, pero no permitir la formación de burbujas, incubar a 37 °C por lo menos por 1 minuto. Añadir cada tubo de 25-50 µL de solución de trombina humana, e incubar por lo menos por 1 minuto. Añadir 50 – 100 µL de solución de sustrato cromogénico. Notar que todos los reactivos, soluciones estándar, y soluciones de muestra deben ser precalentados a 37 °C poco antes de usar.

Dos diferentes tipos de mediciones pueden ser registrados:

*Medición "endpoint":* Parar la reacción por lo menos después del minuto con 5-10µL de solución de parada. Medir la absorbancia de cada solución a 405 nm a través de un espectrofotómetro adecuado. Un desvío estándar relativo sobre las lecturas en blanco tiene que ser menor que 10%.

*Medición Cinética:* Siguiendo el cambio en la absorbancia para cada solución sobre 1 minuto a 405 nm a través de un espectrofotómetro. Calcular la variación de absorbancia/minuto ( $\Delta$ OD/minuto). Los blancos para la medición cinética también son expresados como  $\Delta$ OD/minuto y deben

dar valores mayores en que son realizados en la ausencia de heparina. El desvío estándar relativo sobre las lecturas en blanco debe ser inferior a 10%.

Los modelos estadísticos para análisis de la relación entre inclinación de las rectas o sobre paralelismo pueden ser usados dependiendo del mejor modelo que describa la correlación entre la concentración y la respuesta.

*Ensayo sobre paralelismo:* Para cada serie, calcular la regresión de la absorbancia o cambio de absorbancia/ minuto contra las concentraciones en logaritmo de las soluciones de muestra y de las soluciones estándares y calcular la potencia de la heparina de sodio de referencia en Unidades/mL utilizando métodos estadísticos para ensayos línea paralela. Expresarla potencia de heparina sódica UI/mg de base seca.

*Relación entre Inclinación de las Rectas:* Para cada serie, calcular la regresión de la absorbancia en logaritmo o el logaritmo de las alteraciones en la absorción/minuto contra las concentraciones de las soluciones de muestra y de las soluciones estándares y calcular la potencia de la heparina de sodio de referencia Unidades/mL

utilizando métodos estadísticos para ensayos de relaciones entre inclinaciones. Expresarla potencia de heparina sódica en UI/mg, de base seca.

*Criterios de aceptación:* la potencia de la heparina sódica, calculada en base seca, es no es inferior a 180 unidades de heparina por cada mg.

#### **Actividad antifactor Xa.**

Tampón tris(hidroximetil)aminometano y EDTA pH 8,4: disolver 10,24 g de cloruro de sodio, 6,6 g de tris(hidroximetil)aminometano y 2,8 g de EDTA disódico en agua. Si necesario, ajustar el pH para 8,4 con solución diluida de ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

*Solución antitrombina SR:* reconstituir el contenido de una ampolla conteniendo antitrombina con agua (o conforme recomendado por el fabricante). Diluir con tampón tris(hidroximetil)aminometano y EDTA pH 8,4 de modo de obtener solución a 1 UI de antitrombina por mL.

*Solución de factor Xa bovino:* reconstituir el contenido de una ampolla conteniendo factor Xa bovino con agua (o conforme recomendado por el fabricante). Diluir la solución obtenida en tampón pH 8,4, para obtener una solución con valores de absorbancia entre 0,65 y 1,25 medidas en 405 nm, cuando probadas conforme descrito abajo, pero utilizando 30µL de tampón pH 8,4 en lugar de 30µL de *Solución estándar* o *Solución muestra*.

La solución de factor Xa contiene tres unidades nanocatalíticas por mL, pero puede variar dependiendo del fabricante del factor Xa, o el sustrato utilizado.

*Solución de sustrato cromogénico:* Preparar una solución cromogénica adecuada para la prueba amidolítico (ver Especificaciones de reactivos en reactivos, indicadores y So-

luciones) específico para factor Xa en agua para obtener una concentración de cerca de 1 mM.

**Solución de parada:** Preparar una solución 20% (v/v) de ácido acético en agua.

**Solución muestra:** disolver cantidad exacta de la muestra de heparina sódica en tampón pH 8,4 y diluir con el mismo para obtener soluciones conteniendo actividades aproximadamente iguales a las Soluciones Estándar.

**Solución estándar:** utilizar estándar oficial de heparina. Puede ser utilizada otra preparación, cuya potencia haya sido calibrada frente al estándar oficial. Reconstituir el contenido de la ampolla de heparina estándar oficial en agua y mezclar levemente hasta completa disolución. Preparar diluciones en solución tampón pH 8,4, para obtener de cinco hasta siete soluciones conteniendo actividades conocidas de 0,375; 0,3125; 0,25; 0,188; 0,125; 0,0625 y 0,0313 en unidades de heparina por mL.

**Procedimiento:** los volúmenes descritos pueden ser adaptados para realización del ensayo en tubos o microplacas, manteniendo la relación entre los volúmenes. Ejecutar la prueba con cada solución estándar y solución prueba en duplicado. Para cada serie de tubos plásticos en baño maría a 37°C, transferir 120 µL de tampón 8,4. Separadamente transferir 30 µL de diferentes diluciones de soluciones estándar o de soluciones muestra a los tubos. Añadir 150 µL, en cada tubo, mezclar e incubar por dos minutos. Añadir 300 µL de solución sustrato cromogénico, precalentado a 37 °C por 15 minutos. Añadir 150 µL de solución de parada en cada tubo y mezclar. Preparar el blanco para comenzar de cero en el espectrofotómetro adicionando los reactivos en orden inversa, comenzando con solución de parada y terminando con la adición de 150 µL de Tampón pH 8,4, y excluyendo las soluciones estándar o las soluciones muestra. Registrar la absorbancia medida en 405 nm contra el blanco.

Construir un gráfico de los valores de las absorbancias de las soluciones estándar y las soluciones muestra contra las concentraciones de heparina en unidades. Construir rectas separadas de mejor ajuste utilizando análisis de regresión lineal de los mínimos cuadrados para las soluciones estándar y las soluciones muestra y determinar la inclinación de cada recta de regresión. Calcular la potencia de la heparina sódica por la fórmula:

$$P \times \left( \frac{AS}{SP} \right)$$

en que

$P$  = potencia del *Estándar de referencia de la heparina cálcica*;

$SA$  y  $SP$  = son las inclinaciones de las rectas a partir de las *Soluciones muestra* y de las *Soluciones estándar*, respectivamente.

$$\left( \frac{\text{actividad antifactor Xa}}{\text{potencia antifactor IIa}} \right)$$

Expresar la potencia del antifactor Xa de la solución muestra como porcentaje de la concentración de heparina de-

terminada en el Ensayo. Calcular la razón del antifactor Xa contra potencia del factor IIa por la fórmula. La razón entre actividad del antifactor Xa con potencia antifactor IIa debe ser por lo menos, 0,9 y como máximo 1,1.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Conforme legislación vigente.

## ETIQUETADO

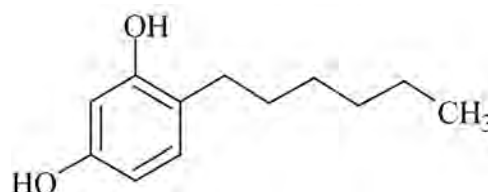
Conforme legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Anticoagulante.

## HEXILRESORCINOL

### Hexylresorcinolum



$C_{12}H_{18}O_2$  194,27  
hexilresorcinol; 04636  
4-Hexil-1,3-benzenodiol  
[136-77-6]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{18}O_2$  con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Cristales aciculares blancos y levemente amarillentos o placas o aglomerados de masas aciculares o polvo cristalino, de olor y de sabor pronunciado y estíptico, produciendo insensibilización de la lengua.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, fácilmente soluble en benceno, cloroformo, etanol, éter etílico, glicerol, metanol y en aceites fijos, prácticamente insoluble en éter de petróleo.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 62 °C a 67 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** A 10 mL de solución de hexilresorcinol, a 1% (p/v) en etanol, añadir dos gotas de cloruro férrico SR, se forma coloración verde.

**B.** A 1 mL de solución saturada de hexilresorcinol añadir 1 mL de ácido nítrico SR, se forma leve coloración roja.

**C.** A 1 mL de solución saturada de hexilresorcinol añadir 1 mL de bromo 0,1 M. Se produce precipitado coposo amari-

llo que se disuelve por la adición de 2 mL de amoníaco SR y forma solución amarilla.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez.** Disolver 0,25 g de la muestra en 500 mL de agua destilada. Como máximo 1 mL de hidróxido de sodio 0,02 *M* es gastado para neutralizar, utilizando rojo de metilo SI como indicador.

**Resorcinol y otros fenoles.** Agitar cerca de 1 g de la muestra con 50 mL de agua durante algunos minutos. Filtrar. Añadir al filtrado tres gotas de cloruro férrico SR. No debe desarrollar coloración roja ni azul.

## DETERMINACIÓN

Disolver, exactamente, cerca de 70 a 100 mg de la muestra, previamente desecada sobre gel de sílice por 4 horas, en 10 mL de metanol, en un frasco de yodo de 250 mL. Añadir 30 mL de bromo 0,1 *M* SV y, en seguida, añadir rápidamente 5 mL de ácido clorhídrico, tapándolo inmediatamente. Enfriar bajo agua corriente a temperatura ambiente. Agitar vigorosamente por 5 minutos y dejar en reposo por 5 minutos. Añadir 6 mL de yoduro de potasio SR alrededor de la tapa y, cautelosamente, aflojar la tapa. En seguida, cerrar herméticamente y agitar levemente. Añadir 1 mL de cloroformo, y titular el yodo desprendido con tiosulfato de sodio 0,05 *M* SV, añadir 3 mL de almidón SI cuando el punto final se aproxime. Realizar ensayo en blanco. Cada mL de bromo 0,1 *M* SV equivale a 4,857 mg de  $C_{22}H_{24}N_2O_8$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticamente cerrados, al abrigo de la luz.

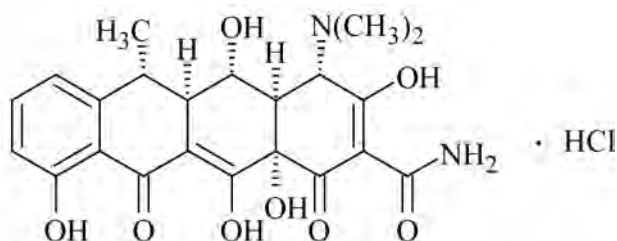
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPEUTICA

Antihelmíntico (nematodos y trematodos).

### HICLATO DE DOXICICLINA Doxycyclini hyclas



$C_{22}H_{24}N_2O_8$ ; 44443

$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}C_2H_6O \cdot \frac{1}{2}H_2O$ ; 512,94  
doxiciclina; 03217

hclato de doxiciclina; 03222

(4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,5,10,12,12a-

pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida [564-25-0]

Clorhidrato de (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,5,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida etanolado hidratado (2:2:1:1) [24390-14-5]

Contiene el equivalente a, por lo menos, 800  $\mu$ g y, como máximo, 920  $\mu$ g de doxiciclina ( $C_{22}H_{24}N_2O_8$ ) por miligramo.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, amarillo, higroscópico; olor levemente alcohólico; sabor amargo.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua y en metanol, ligeramente soluble en etanol. Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de hclato de doxiciclina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Pesar 2 mg de la muestra y añadir 5 mL de ácido sulfúrico. Se produce coloración amarilla.

**D.** Responde a las reacciones del ioncloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,0 a 3,0. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Poder rotatorio (5.2.8).**  $-105^\circ$  a  $-120^\circ$ . Disolver 0,25 g de la muestra en una mezcla de ácido clorhídrico *M* y metanol (1:99) y diluir en 25 mL con el mismo solvente. Realizar la lectura dentro de 5 minutos después de la preparación.

**Absorción de luz.** Disolver 25 mg en una mezcla de ácido clorhídrico *M* y metanol (1:99) y diluir en 25 mL con la misma mezcla de solventes. Diluir 1 mL de esa solución para 100 mL con la mezcla de ácido clorhídrico *M* y metanol (1:99). Medir 1 hora después de la preparación de la solución. La absorbancia de la solución, medida en 349 nm, de la sustancia anhidra y libre de etanol, está comprendida entre 0,300 y 0,335.

**Impurezas que absorben luz.** Disolver 0,10 g de la muestra en una mezcla de ácido clorhídrico *M* y metanol (1:99) y diluir en 10 mL con la misma mezcla de solventes. Proceder a medir 1 hora después de la preparación de la solución. La absorbancia de la solución, medida en 490 nm, de la sustancia anhidra y libre de etanol, es de como máximo 0,7.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Determinación*. Preparar las soluciones como descrito a continuación:

*Solución (1):* usar la *Solución muestra*, preparada conforme descrito en *Determinación*.

*Solución (2):* disolver cantidad, exactamente pesada, de clorhidrato de metaciclina SQR con *Diluyente* y diluir, cuantitativamente, para obtener una solución con concentración conocida de 1,2 mg/mL.

*Solución (3):* preparar como descrito para *Solución estándar* en *Determinación*.

*Solución (4):* transferir 2 mL de la *Solución (3)* y 2 mL de la *Solución (2)* para balón volumétrico de 100 mL, diluir con *Diluyente* hasta completar el volumen y homogeneizar. Esa solución contiene cerca de 0,024 mg de hclato de doxiciclina SQR y de clorhidrato de metaciclina SQR por mL.

*Solución (5):* preparar como descrito para *Solución de resolución* en *Determinación*.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*, conforme descrito en *Determinación*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,4 para 4-epidoxiciclina (el principal producto de degradación), 0,6 para metaciclina y 1,0 para doxiciclina. La resolución entre los picos de 4-epidoxiciclina y doxiciclina no es menor que 3,0. El factor de cola no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución (4)* y de la *Solución (1)* registrar los cromatogramas por tiempo correspondiente a 1,7 veces el tiempo de retención de la doxiciclina y medir las áreas bajo los picos. Calcular el porcentaje de metaciclina, según la ecuación.

$$10000 (C_M/W)(r_u/r_m)$$

en que

$C_S$  = concentración, en mg/mL, de clorhidrato de metaciclina SQR en la *Solución (4)*;

$W$  = peso, en mg, de hclato de doxiciclina en la

*Solución (1)*;  $r_u$  = respuesta del pico de metaciclina en el cromatograma de la *Solución (1)*;

$r_M$  = respuesta del pico de metaciclina en el cromatograma de la *Solución (4)*.

No más que 2% de metaciclina es encontrada. Calcular los porcentuales de otras sustancias relacionadas presentes en la muestra según a ecuación:

$$10000 (C_S/W)(r_i/r_s)$$

en que

$C_S$  = concentración, en mg/mL, de hclato de doxiciclina SQR en la *Solución (4)*;

$W$  = peso, en mg, de hclato de doxiciclina en la *Solución (1)*;  $r_i$  = respuesta del pico de cada sustancia relacionada en el cromatograma en la *Solución (1)*;

$r_s$  = respuesta del pico de doxiciclina en el cromatograma en la *Solución (4)*.

No más que 0,5% de alguna impureza diluida antes de la metaciclina es encontrada; no más que 2% de 6-epidoxiciclina es encontrada y no más que 0,5% de alguna impureza diluida después del pico principal de la doxiciclina es encontrada.

**Agua (5.2.20.1).** 1,4% a 2,8%.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Proceder conforme descrito en *Métodos de reacción con tioacetamida, Método IV*. Como máximo 0,005% (50 ppm).

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,4%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Cuando esté indicado en el rótulo que la sustancia es estéril, la muestra cumple con las pruebas de Esterilidad y Endotoxinas bacterianas. Cuando esté indicado que la sustancia debe ser esterilizada durante a producción de preparaciones estériles, la muestra cumple con la prueba de Endotoxinas bacterianas.

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba. Utilizar el *Método de filtración en membrana*.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 1,14 UE/ mg de doxiciclina.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 270 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con copolímero esférico estireno divinilbenceno (5 µm), mantenida a 60 °C ± 1 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/min.

*Fase móvil:* disolver 2,72 g de fosfato de potasio monobásico, 0,74 g de hidróxido de sodio, 0,5 g de sulfato de tetrabutilamonio, y 0,4 g de edetato disódico en 850 mL de agua en balón volumétrico de 1000 mL. Añadir 60 g de alcoholterbutílico con ayuda de agua, completar el volumen con agua y ajustar el pH en 8,0 ± 0,1 con hidróxido de sodio M. Filtrar y desairarla solución antes del uso. La disminución en la proporción de alcoholterbutílico resulta en prolongación del tiempo de retención de la doxiciclina y mejora la separación de la doxiciclina de sustancias relacionadas.

*Diluyente:* ácido clorhídrico 0,01 M.

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 120 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL. Disolver y completar el volumen con *Diluyente*. Homogeneizar y filtrar.

*Solución estándar:* transferir, exactamente, cerca de 12 mg de hclato de doxiciclina SQR para balón volumétrico de 10 mL. Añadir 6 mL de *Diluyente*, agitar por 5 minutos o



hasta disolver, completar el volumen con *Diluyente* y homogeneizar.

**Solución de resolución:** preparar solución de hclato de doxiciclina SQR a 6 mg/mL utilizando *Diluyente*. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 25 mL, calentar en baño de vapor por 60 minutos y evaporar hasta sequedad en placa calefactora, teniendo cuidado para no incinerar el residuo. Disolver el residuo y completar el volumen con el *Diluyente*. Homogeneizar y filtrar. Esa solución contiene una mezcla de 4-epidoxiciclina, 6-epidoxiciclina y doxiciclina. Cuando estocada en refrigerador, esa solución puede ser usada por 14 días.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,4 para 4-epidoxiciclina (el principal producto de degradación), 0,7 para 6-epidoxiciclina y 1,0 para doxiciclina. La resolución entre los picos de 4-epidoxiciclina y doxiciclina no es menor que 3,0. El factor de cola para el pico de la doxiciclina no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas por tiempo correspondiente a 1,7 veces del tiempo de retención de la doxiciclina y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de doxiciclina (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) en la muestra, en µg por miligramo, a partir del tenor del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la solución *muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. Cuando la sustancia es destinada a la producción de preparaciones parenterales, el rótulo debe indicar si el producto es estéril o si debe ser esterilizado durante el proceso.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibacteriano. Antiparasitario (peste, tracoma y malaria).

## HIDRASTE *Hydrastis radix*

*Hydrastis canadensis* L. – RANUNCULACEAE

La droga vegetal consiste de rizomas y raíces, desecados y fragmentados, conteniendo, por lo menos, 2,5% de hidrastina (C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>, 383,4) base seca y, por lo menos, 3,0% de berberina (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>, 336,4) base seca.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga tiene olorsuave y sabor fuertemente amargo.

## DESCRIPCIÓN MACROSCOPICA

El rizoma crece horizontal u oblicuamente y sustenta numerosas y pequeñas ramificaciones, además de las raíces adventicias. El rizoma es cilíndrico, tortuoso, muchas veces dilatado, arrugado longitudinalmente, con 1 cm a 6 cm de largo y 0,2 cm a 1,0 cm de diámetro; externamente es

castañoamarillento o castaño grisáceo e internamente amarillo claro en el centro a amarilloverdoso próximo al margen. Externamente está marcado por numerosas cicatrices, más o menos circulares, provenientes de la caída de los tallos, y otras menores, de la caída de los brotes y raíces. Las raíces, originadas en las superficies ventral y lateral, son numerosas, filiformes, con 0,1 cm de diámetro y 3,5 cm de largo, curvadas, retorcidas, frágiles, fácilmente separables y destacables, de coloración semejante a la del rizoma.

## DESCRIPCIÓN MICROSCOPICA

El rizoma muestra, de la periferia para el centro, los siguientes tejidos: fragmentos de súber castañoamarillentos, compuestos de células poligonales en vista frontal, con paredes finas y lignificadas; fragmentos, en sección transversal, frecuentemente con masa irregular de material castaño granular, que en su parte externa puede oscurecer las células del súber. Parénquima cortical con cerca de 25 capas de células, de paredes finas, poligonales a redondeadas, en sección transversal y alargadas en sección longitudinal, conteniendo granos de almidón y masas amarillentas. Los granos de almidón son, en lamayoría, simples, pudiendo también presentar dos, tres o cuatro componentes. Las células de la región externa de este parénquima tiene paredes espesas con apariencia de las de un colénquima. A continuación, se observa un círculo de 12 a 20 haces vasculares colaterales, separados por largas hileras de células parenquimáticas de coloración anaranjado amarillenta a amarillo verdosa. El xilema está constituido por elementos de vaso pequeños, de los tipos helicoidal, puntudo y reticulado (más raro), con placa de perforación en paredes terminales oblicuas. La parte central está ocupada por un amplio parénquima medular. El corte transversal de la raíz muestra una epidermis formada por una única capa de células, castañoamarillentas, con paredes externas suberificadas. Esas en vista frontal son más alargadas e irregulares que aquellas del rizoma, algunas dan origen a tricomas. El parénquima cortical, de células de paredes espesas, contiene almidón. La endodermis posee células de paredes ligeramente lignificadas; en las raíces jóvenes, en sección tangencial, las células se muestranalargadas, de paredes finas y marcadamente sinuosas. El sistema vascular presenta de dos a seis aristas del xilema, alternadas con el floema. Lamédula consiste de una pequeña área central de células parenquimáticas, poco evidentes.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: color amarillento a amarillo verdoso; abundantes granos de almidón esféricos, aislados o reunidos en grupos de dos, tres o cuatro componentes; fragmentos de parénquima conteniendo granos de almidón; pocos fragmentos del súber castañoamarillento, compuesto de células poligonales en vista frontal, y, en vista transversal, mostrando masas irregulares de sustancia granular castañooscuro sobre el lado externo del súber; fragmentos de tejido vascular, conteniendo elementos de vaso con puntasaureoladas, algunos con espesor helicoidal, infrecuentes fibras del xilema, de 200 pm a 300 µm de largo, de paredes delgadas y poros simples; fragmentos ocasionales de la endodermis; numerosas masas esféricas a ovoides, de sustancia granular

castaño anaranjada, dispersas por todo el polvo. El polvo no contiene cristales de oxalato de calcio ni células esclerificadas (esclereidas).

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de alcohol n-propílico, ácido fórmico y agua (90:1:9), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 15 µL a 20 µL de la *Solución muestra* y 3 µL a 5 µL de la *Solución referencia*, preparadas como descrito a continuación.

*Solución (1)*: extraer 0,5 g de la droga pulverizada con 15 mL de etanol a 60% (v/v) bajo agitación magnética durante 15 minutos. Filtrar. Repetir la operación dos veces y reunir los extractos. Concentrar bajo vacío hasta volumen de cerca de 5 mL. Ajustar el residuo a 10 mL.

*Solución (2)*: solución recientemente preparada de clorhidrato de hidrastina y clorhidrato de berberina a 0,1% (p/v) en etanol a 60% (v/v).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). En seguida, revelar con yoduro de potasio y subnitrito de bismuto SR y examinarla nuevamente. La mancha de fluorescencia amarillo vivo obtenida con la *Solución (1)*, en la parte inferior de la cromatoplaqueta, corresponde en posición a aquella obtenida con la *Solución (2)*, referente a la berberina. Abajo de ella es obtenida una segunda mancha con la *Solución (1)* de fluorescencia azul oscuro, que corresponde en posición a aquella obtenida con la *Solución (2)*, referente a la hidrastina. Pueden ser observadas además, una mancha de fluorescencia azuloscuro y otra de coloración azulclaro vivo. Después de revelación con yoduro de potasio y subnitrito de bismuto SR, manchas de coloración amarillenta son observadas.

**B.** Añadir 5 mL de cloruro de metileno a 1 g de la droga pulverizada y dejar en maceración durante 1 hora, con agitación ocasional. Filtrar. Evaporar el filtrado. Añadir al residuo 1 mL de ácido sulfúrico y un cristal de molibdato de amonio, que se colorea de azul intenso, caracterizando la presencia de hidrastina.

## ENSAYOS DE PUREZA

Material extraño (5.4.2.2). Como máximo 2%. Agua (5.4.2.3). Como máximo 10%. Cenizas totales (5.4.2.4). Como máximo 8%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 235 nm; precolumna empaquetada con sílicequímicamente ligada a grupo octadecilsilano y columna analítica de 75 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílicequímicamente ligada a grupo octadecilsilano (3,5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 0,30 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de fosfato monobásico de potasio 0,05 M y acetonitrilo (73:27).

*Solución muestra*: a un balón de fondo redondo de 100 mL conteniendo 1000 g de la muestra pulverizada, añadir 50 mL de solución alcohólica de amoníaco a 1% (v/v). Calentar hasta ebullición, bajo reflujo, durante 30 minutos. Dejar enfriar a temperatura ambiente y filtrar en algodón hidrófilo, recolectando el filtrado en un Erlenmeyer. Juntar el algodón hidrófilo al residuo contenido en el balón de fondo redondo y repetir la extracción por dos veces con 30 mL de la solución alcohólica de amoníaco a 1% (v/v), calentando con reflujo durante 10 minutos y filtrando en algodón para el mismo Erlenmeyer utilizado anteriormente. Filtrar en papel de filtro los filtrados reunidos en el Erlenmeyer en un balón de fondo redondo de 250 mL, lavar el balón y el papel de filtro con 20 mL de solución alcohólica de amoníaco a 1% (v/v). Evaporar el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida en baño maría a 55 °C. Disolver el residuo en 50 mL de la *Fase móvil*. Diluir 1 mL de la solución obtenida para 50 mL, utilizando la *Fase móvil*. Filtrar en membrana de 0,45 µm e inyectar en el cromatógrafo.

*Solución estándar A*: disolver 10 mg de clorhidrato de hidrastina y 10 mg de cloruro de berberina en metanol y completar el volumen para 25 mL con el mismo solvente.

*Solución estándar B*: diluir 1 mL de la *Solución estándar A* para 25 mL utilizando metanol como solvente.

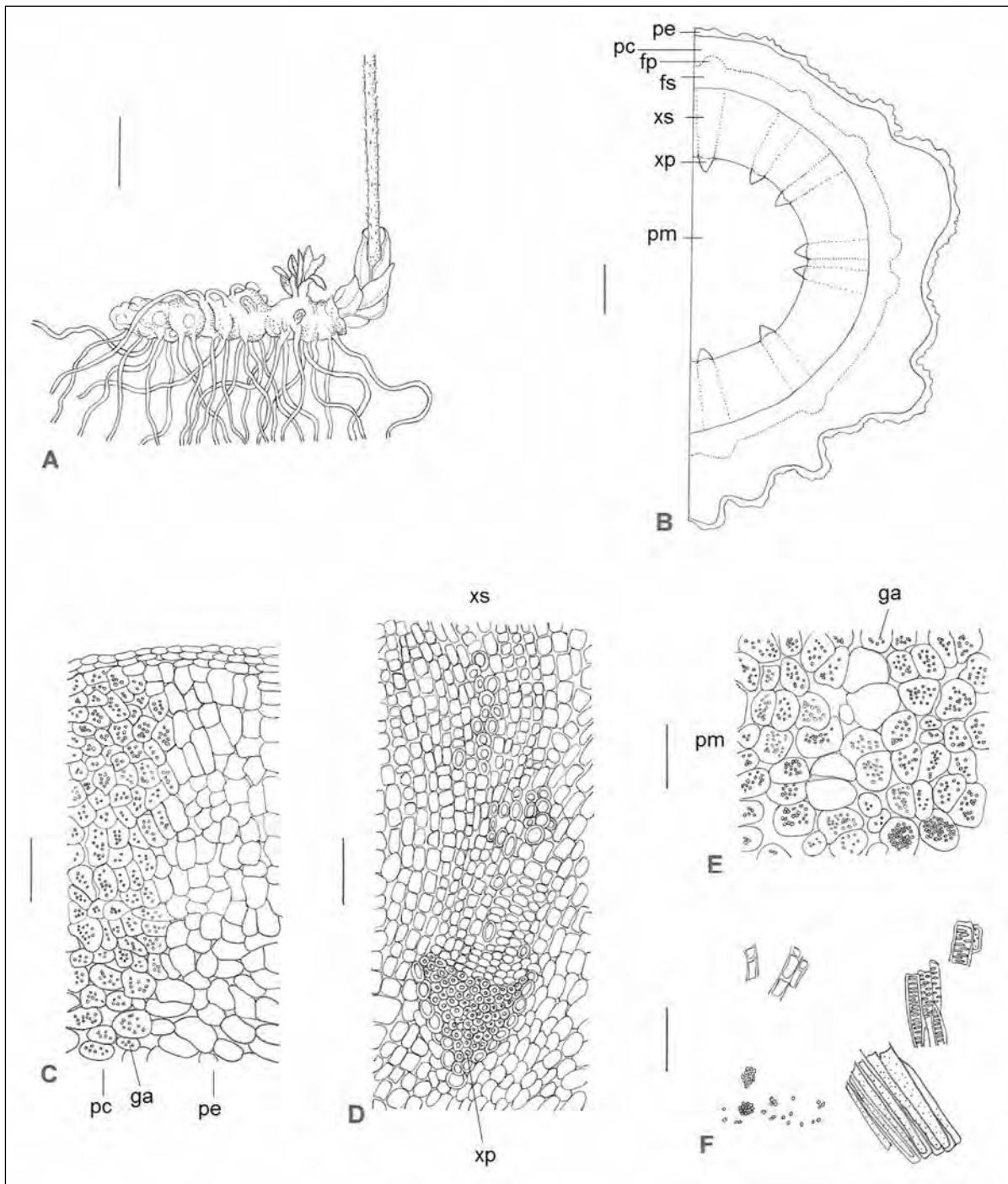
*Soluciones para curva analítica*: diluir 2,0 mL de la *Solución estándar A* en balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Diluir alícuotas de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 5 mL y 7 mL con *Fase móvil* para 10 mL, obteniendo soluciones con concentraciones de 3,2 µg/mL, 6,4 µg/mL, 9,6 µg/mL, 16,0 µg/mL y 22,4 µg/mL para clorhidrato de hidrastina y cloruro de berberina. Filtrar las soluciones en membrana de 0,45 µm e inyectar en el cromatógrafo.

Inyectar 10 µL de la *Solución estándar B*. La hidrastina tiene tiempo de retención menor que la berberina. La resolución entre los picos de hidrastina y berberina es de por lo menos 1,5.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar A*, de la *Solución estándar B* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos correspondientes a la hidrastina y a la berberina. El tiempo de retención relativo es cerca de 8,2 minutos para la hidrastina y 10,8 minutos para la berberina. Calcular el tenor de hidrastina y berberina en la muestra a partir de la ecuación de la recta obtenida con las curvas analíticas del clorhidrato de hidrastina y cloruro de berberina. El resultado es expresado por el promedio de las determinaciones en gramos de hidrastina y berberina, separadamente, por 100 gramos de la droga considerando la determinación de agua.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente bien cerrado, al abrigo de la luz y calor.



**Figura 1 - Aspectos macroscópicos y microscópicos de *Hydrastis canadensis* L.**

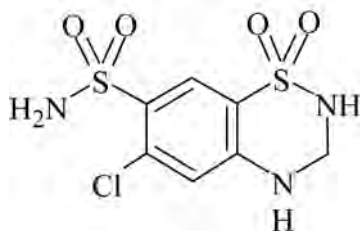
Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** a 100 mm, en **B a F** a 100µm.

**A** – aspecto general del rizoma. **B** – esquema de la sección transversal del rizoma: floema primario (fp), región del floema secundario (fs), parénquima cortical (pc), peridermis (pe), parénquima medular (pm), xilema primario (xp), xilema secundario (xs). **C** – detalle de peridermis (pe) y parénquima cortical (pc) en sección transversal, los numerosos granos de almidón (ga) están representados apenas en las células a la izquierda. **D** – detalle de sección transversal de las siguientes regiones, de arriba para abajo: xilema secundario (xs) presentando radios parenquimáticos multiseriados, fibras y elementos de vaso dispuestos en series radiales; xilema primario (xp) con fibras, meta y protoxilema envuelto por parénquima medular; los abundantes granos de almidón presentes en el parénquima medular y en los radios parenquimáticos no fueron representados. **E** – detalle de sección transversal del parénquima medular (pm) presentando numerosos granos de almidón (ga) en la mayoría de las células. **F** – aspecto general del polvo del rizoma, con fragmentos del súber (arriba, a la izquierda), de vasos (arriba, a la derecha), de fibras (abajo, a la derecha), de granos de almidón, aislados o agregados.



## HIDROCLOROTIAZIDA

### Hydrochlorothiazidum



$C_7H_8ClN_3O_4S_2$ ; 297,74 hidroclorotiazida; 04652  
1,1-Dioxido de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-  
benzotiadiazina-7-sulfonamida  
[58-93-5]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, soluble en acetona y poco soluble en etanol. Soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

#### Constantes físico químicas.

Banda defusión (5.2.2): 266 °C a 270 °C, con descomposición.

#### Identificación

La prueba de identificación A. puede ser omitida si fueren realizadas las pruebas B. y C.

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de hidroclorotiazida SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Determinar la absorbancia (5.2.14) de las siguientes soluciones:

*Solución (1):* disolver 50 mg de la muestra en 10 mL de solución de hidróxido de sodio 0,1 M y completar el volumen para 100 mL de agua. Diluir 10 mL de esa solución para 100 mL con solución de hidróxido de sodio 0,01 M. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 400 nm, exhibe máximo en 323 nm. La absorción en 323 nm es de 0,45 a 0,475.

*Solución (2):* diluir 2 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con hidróxido de sodio 0,01 M. El espectro de absorción en el ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 400 nm, exhibe máximo en 273 nm. La absorción en 273 nm es 0,0505 a 0,053.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Agitar 0,5 g de la muestra con 25 mL de agua por 2 minutos y filtrar. A 10 mL de esta solución añadir 0,2 mL de hidróxido de sodio 0,01 M y cinco gotas de rojo de metilo SI. La solución presenta coloración amarilla. Como máximo 0,4 mL de ácido clorhídrico 0,01 M son gastados para el cambio de la coloración del indicador para rosa.

**Cloruros (5.3.2.1).** Utilizar el *Método II*. Disolver 1 g de la muestra en 25 mL de acetona y completar el volumen para 30 mL con agua. 15 mL de esa solución debe satisfacer al *Ensayo límite para cloruros*. Emplear como *Preparación estándar* 10 mL de solución estándar de cloruro (5 ppm Cl) adicionada de 5 mL de solución de acetona en agua (85:15).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001%.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 1 hora. Como máximo 0,1%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm, columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de *Fase móvil* de 2,0 mL/ minuto.

*Fase móvil:* mezcla de solución de fosfato de potasio 0,1 M y acetonitrilo (9:1). Desgasificar, ajustar el pH para 3,0 y filtrar.

*Solución muestra:* transferir exactamente cerca de 30 mg de muestra para balón volumétrico de 200 mL, disolver en volumen de acetonitrilo que no exceda 10% de la capacidad del balón y añadir *Fase móvil* hasta completar el volumen y mezclar.

*Solución estándar:* disolver cantidad de hidroclorotiazida SQR, exactamente pesada, en la *Fase móvil*, para obtener solución de concentración próxima a 0,15 mg/mL. Se puede utilizar volumen de acetonitrilo no excediendo 10% del volumen total de la solución para disolver el estándar.

*Solución de resolución:* disolver cantidad de hidroclorotiazida SQR y clorotiazida, exactamente pesadas, en *Fase móvil* para obtener solución con concentraciones próximas de 1,5 mg/mL.



Inyectar réplicas de 20 µL de *Solución estándar*. El desvío estándar de las áreas bajo los picos registrados no debe ser mayor que 1,5%. Los tiempos de retención relativos son de cerca de 0,8 para clorotiazida y 1 para hidrocortiazida y la resolución entre clorotiazida y hidrocortiazida no debe ser menor que 2.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y mediar las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y para la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes perfectamente cerrados, en temperatura entre 15 °C a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Diurético.

## HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS

Contiene por lo menos, 93,0% y, como máximo, 107,0% de la cantidad declarada de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo, equivalente a 10 mg de hidrocortiazida, con 20 mL de acetona. Filtrar y evaporar el filtrado hasta sequedad. El residuo responde a la prueba A. de identificación de la monografía de Hidrocortiazida.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de acetato de etilo y alcohol isopropílico (85:15), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo, equivalente a 10 mg de hidrocortiazida, con 10 mL de acetona. Filtrar.

*Solución (2)*: solución de hidrocortiazida SQR a 1 mg/mL en acetona.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** *Cumplela prueba.*

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** *Cumplela prueba.*

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** *Cumplela prueba.*

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** *Cumplela prueba.*

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** *Cumplela prueba.*

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución*: ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL  
*Aparatos*: cestas, 100 rpm. *Tiempo*: 30 minutos

*Procedimiento*: después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir, si necesario, con ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 272 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de hidrocortiazida SQR en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia*: no menos que 60% (Q) de la cantidad declarada de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  se disuelven en 30 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** *Cumplela prueba.*

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).**

*Cumplela prueba.*

## DETERMINACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (5.2.14). Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Agitar cantidad del polvo, equivalente a 30 mg de hidrocortiazida, con 50 mL de hidróxido de sodio 0,1 M durante 20 minutos. Diluir en 100 mL con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Diluir con agua hasta concentración de 0,0015% (p/v). Preparar solución estándar en las mismas condiciones, utilizando los mismos solventes. Medir las absorbancias de las soluciones en 273 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 520$ , en 273 nm.

**B.** Proceder conforme descrito en *Determinación* de la monografía de *Hidrocortiazida*. Preparar la solución muestra como descrito a continuación.

*Solución muestra*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 30 mg de hidrocortiazida para balón volumétrico de 200 mL, añadir 20 mL de *Fase móvil* y dejar en ultrasonido durante 5 minutos. Añadir 20 mL de acetonitrilo y dejar en ultrasonido

durante 5 minutos. Añadir 50 mL de *Fase móvil* y agitar, mecánicamente, durante 10 minutos.

Completar el volumen con *Fase móvil*, homogeneizar y filtrar, descartando los primeros 10 mL del filtrado.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{30}O_5$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

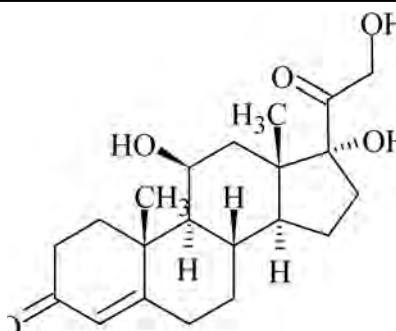
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### HIDROCORTISONA Hydrocortisonum



$C_{21}H_{30}O_5$ ; 362,46  
hidrocortisona; 04664  
(11P)-11,17,21-Trihidroxipregn-4-eno-3,20-diona [50-23-7]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{21}H_{30}O_5$  con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 214 – 215 °C, con descomposición.

**Poder rotatorio (5.2.8):** De +150° a +156°, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 1% (p/v) en dioxano.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El Espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos

largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de hidrocortisona SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 400 nm, de una solución a 0,0002% (p/v) en etanol, exhibe máximos idénticos a los observados en el espectro de la solución preparada de manera similar de hidrocortisona SQR.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G 60, como soporte, y mezcla de cloroformo y etanol (85:15), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones descritas a continuación:

*Solución (1):* disolver cerca de 20 mg de la muestra en 10 mL de mezcla de cloroformo-metanol (9:1).

*Solución (2):* pipetear 1 mL de la *Solución (1)* para un balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con mezcla de cloroformo y metanol (9:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y examinar la placa a bajo luz ultravioleta (254 nm). Ninguna mancha secundaria obtenida con la *Solución (1)* presenta intensidad mayor que la mancha principal obtenida con la *Solución (2)*.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 100 mg de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exactamente, 20 mg de muestra para un balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con etanol y agitar. Transferir 5 mL de esa solución para un balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con etanol. Preparar solución de hidrocortisona SQR en la misma concentración, utilizando los mismos solventes. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 242 nm, utilizando etanol para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{30}O_5$  a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 150 mm de comprimido y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílicequímicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm) y flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua, acetonitrilo y metanol (50:25:25).

*Diluyente:* mezcla de metanol y agua (1;1).

*Solución estándar interno:* preparar solución de propilparabeno en metanol en concentración cerca de 1 mg/mL.

*Solución estándar stock:* pesar, exactamente, cerca de 25 mg hidrocortisona SQR para balón volumétrico de 25 mL. Disolver en metanol, completar el volumen y homogeneizar de modo de obtener una solución con concentración aproximada de 1 mg/mL.

*Solución estándar:* transferir 2,0 mL de la *Solución estándar stock* y 2,0 mL de *Solución estándar interno* para balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con *Diluyente* y homogeneizar.

*Solución muestra:* pesar exactamente cerca de 50 mg de muestra y transferir para balón volumétrico de 50 mL. Disolver y diluir con metanol hasta completar el volumen y homogeneizar. Transferir 2,0 mL de esa solución y 2,0 mL de *Solución estándar interno* para un balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con *Diluyente* y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna es mayor que 3000 platos teóricos para hidrocortisona. Los tiempos de retención relativos son cerca de 1,8 para propilparabeno y 1,0 para hidrocortisona. El factor de cola es menor que 1,2. La resolución entre hidrocortisona y propilparabeno es mayor que 9,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, cerca de 10 µL de la *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{30}O_5$  a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* la *solución muestra* por la fórmula:

$$1250.C (A_A/A_P)$$

en que

C es la concentración en mg/mL de la *Solución estándar*;  $A_A$ ,  $A_P$  son las razones de las áreas de hidrocortisona y del propilparabeno obtenido de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

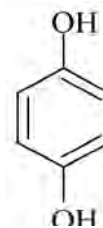
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio.

## HIDROQUINONA



$C_6H_6O_2$ ; 110,11 hidroquinona; 09457  
1,4-Benzenodiol  
[123-31-9]

Contiene, por lo menos, 99,0 % y, como máximo 100,5 % de  $C_6H_6O_2$ , con relación a la base anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Cristales blancos y cristalinos que se tornan oscuros a la exposición al aire.

**Solubilidad.** Soluble en agua, fácilmente soluble en etanol y éter etílico, prácticamente soluble en cloroformo y prácticamente insoluble en benceno.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 170 °C a 171 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra dispersa en bromuro de potasio presenta máximo de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de hidroquinona SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución de la muestra a 0,0025% (p/v) preparada en metanol, exhibe máximos de absorción idénticos a los observados en el espectro de solución de hidroquinona SQR en la misma concentración.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 3 g de la muestra. Como máximo 0,5 %.

**Cenizas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,5 %.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,25 g de la muestra, disolver en 100 mL de una mezcla de agua y ácido sulfúrico 0,05 M (10:1) y añadir 3 mL de difenilamina SR. Titular con sulfato cérico 0,05 M SV hasta el apareamiento del color rojo. Cada mL de sulfato cérico 0,05 M SV equivale a 5,506 mg de  $C_6H_6O_2$ .

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes protegidos de la luz.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**CLASE TERAPEUTICA**

Despigmentante.

---

**HIDROXICOBALAMINA**  
**SOLUCIÓN INYECTABLE**


---

Hidroxicobalamina solución inyectable contiene, por lo menos, 95% y, como máximo, 115% de la cantidad declarada de  $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$ .

**IDENTIFICACIÓN**

Diluir 3 mL de la solución inyectable para 100 mL utilizando *Tampón pH 4,0*, descrito a continuación. El espectro de absorción en ultravioleta y visible (**5.2.14**) exhibe máximo en  $352 \pm 1$  nm y en  $528 \pm 2$  nm. La razón entre los valores de absorbancia medidos en 352 nm y 528 nm está comprendida entre 2,7 y 3,3.

*Tampón pH 4,0*: disolver 2,61 g de acetato de sodio y 20,5 g de cloruro de sodio en 5,25 mL de ácido acético glacial y agua suficiente para alcanzar 1500 mL de solución. Ajustar el pH si necesario.

**CARACTERÍSTICAS**

pH (5.2.19). 3,5 a 5,0.

**Determinación de volumen (5.1.2)**. Cumple la prueba. **Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6)**. Cumple la prueba.

**PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA**

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2)**. Como máximo 0,4 EU/  $\mu$ g de hidroxicobalamina.

**Esterilidad (5.5.3.2.1)**. Cumple la prueba. Emplear el método de filtración por membrana.

**DETERMINACIÓN**

*Proceder conforme descrito en* Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (**5.2.14**).

*Tampón borato pH 9,3*: disolver 28,3 g de tetraborato sódico y 402 mg de ácido bórico en agua suficiente para alcanzar 1500 mL de solución y homogeneizar. Ajustar el pH si necesario.

*Solución muestra*: transferir un volumen exactamente medido de la solución inyectable, equivalente a cerca de 5 mg de hidroxicobalamina, para un balón volumétrico de 50

mL, conteniendo 25 mL de *Tampón borato pH 9,3*. Añadir 5 mL de solución de cianuro de potasio (1:10 000). Dejar en reposo durante 30 minutos a temperatura ambiente y diluir con *Tampón borato pH 9,3* hasta el volumen indicado y homogeneizar. Transferir 15 mL de esa solución para un segundo balón volumétrico de 50 mL, diluir con *Tampón borato pH 9,3* hasta el volumen indicado y homogeneizar.

*Solución estándar*: disolver en *Tampón borato pH 9,3* una cantidad suficiente de cianocobalamina SQR, exactamente pesada y diluir cuantitativamente, paso a paso si necesario, para obtener una solución con concentración conocida de cerca de 30  $\mu$ g/mL.

*Procedimiento*: concomitantemente, determinar las absorbancias de las soluciones en cubetas de 1 cm en el largo de onda de máxima absorción en cerca de 361 nm, con espectrofotómetro apropiado, utilizando *Tampón borato pH 9,3* como blanco. Calcular la cantidad en mg de  $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$  en cada mL de la solución inyectable según la expresión:

$$\left( \frac{1346,38}{1355,39} \right) \times \left( \frac{0,1667 \times c}{V} \right) \times \left( \frac{A_u}{A_s} \right)$$

en que

1346,38 y 1355,39 = son los pesos moleculares de hidroxicobalamina y cianocobalamina respectivamente;  $C$  = concentración en  $\mu$ g/mL de la solución de SQR de cianocobalamina en la preparación de la *Solución estándar*;

$V$  = volumen en mL, de la solución inyectable tomada;

$A_u$  y  $A_s$  = absorbancias de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes de dosis únicas o múltiples de vidrio tipo I protegidos de la luz.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

---

**HIDRÓXIDO DE ALUMINIO**  
**Alumini hydroxidum**


---

$Al(OH)_3$ ; 78,00

$Al_2O_3$ ; 101,96

hidróxido de aluminio; 04694

Hidróxido de aluminio

[21645-51-2]

Contiene el equivalente a, por lo menos, 47,0% y, como máximo, 60,0% de  $Al_2O_3$ .

**DESCRIPCIÓN**

**Características físicas**. Polvo blanco o casi blanco, amorfo.

**Solubilidad**. Prácticamente insoluble en agua. Soluble en soluciones de ácidos e hidróxidos alcalinos.



## IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución obtenida en *Aspecto de la solución* responde a las reacciones del ionaluminio (5.3.1.1).

**B.** Mezclar 15 mg de la muestra en 2 mL de agua y 0,5 mL de ácido clorhídrico 2 M. Filtrar. Añadir 0,5 mL de tioacetamida SR. No ocurre formación de precipitado. Añadir hidróxido de sodio 2 M, gota a gota. Se forma precipitado blanco gelatinoso que disuelve en exceso de hidróxido de sodio 2 M. Añadir, gradualmente, cloruro de amonio SR. Se produce precipitado blanco gelatinoso.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 2,5 g de la muestra en 15 mL de ácido clorhídrico SR, calentar en baño maría y completar el volumen para 100 mL con agua. La solución obtenida no es más opalescente que la *Suspensión de referencia II* (5.2.25) y no más colorida que la *Solución de referencia de color* (5.2.12) descrita a continuación.

*Solución de referencia de color:* preparar mezcla de *Solución base de cloruro férrico*, *Solución base de cloruro cobaltoso* y *Solución base de sulfato cúprico* (96:2:2) (5.2.12). Transferir 1,5 mL de la solución obtenida para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico a 1% (p/v).

**Alcalinidad.** Agitar, exactamente, cerca de 1 g de la muestra en 20 mL de agua exenta de dióxido de carbono, durante 1 minuto. Filtrar. Añadir 0,1 mL de fenoltaleína SI a 10 mL del filtrado. Se desarrollar coloración rosa, como máximo 0,3 mL de ácido clorhídrico 0,1 M es gastado para neutralizar 10 mL del filtrado.

**Capacidad neutralizante.** Agitar 0,5 g de la muestra en 100 mL de agua mantenida a 37 °C durante todo el tiempo del prueba. Añadir 100 mL de ácido clorhídrico 0,1 M a 37 °C y agitar continuamente. El pH de la solución después de 10 minutos, 15 minutos y 20 minutos, no es inferior a 1,8, 2,3 y 3,0, respectivamente. En ningún momento es superior a 4,5. Añadir 10 mL de ácido clorhídrico 0,5 M a 37 °C y agitar continuamente por 1 hora. Añadir hidróxido de sodio 0,1 M a 37 °C hasta pH 3,5. Como máximo 35 mL de hidróxido de sodio 0,1 M son gastados.

**Cloruros (5.3.2.1).** Proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para cloruros*, excepto que la *Preparación estándar* y *Preparación muestra* no deben ser diluidas para 50 mL. Como máximo 1,0% (10 000 ppm).

*Preparación muestra:* disolver 0,106 g de la muestra, bajo calefacción, en 10 mL de ácido nítrico 2 M y completar el volumen para 100 mL con agua. Transferir 10 mL de la solución obtenida para tubo adecuado y diluir en 25 mL con agua

*Preparación estándar:* Transferir 0,3 mL de ácido clorhídrico 0,01 M para tubo adecuado y diluir en 25 mL con agua.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Diluir 4 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* para 100 mL con agua. Utilizar 15

mL de esta solución. Para la *Preparación estándar*, utilizar 0,3 mL de ácido sulfúrico 0,005 M. como máximo 1,0% (10 000 ppm).

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar *Método visual*. Utilizar 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Como máximo 0,0004% (4 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 0,33 g de la muestra en 10 mL de ácido clorhídrico 3 M con ayuda de calefacción, filtrar, si necesario y diluir en 25 mL con agua. Como máximo 0,006% (60 ppm).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Bacterias aeróbicas totales: en el máximo 1000 UFC/g.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).**

Cumplela prueba para enterobacterias y *Escherichia coli*.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones complejométricas* (5.3.3.4) para *Aluminio*. Disolver, exactamente, cerca de 0,8 g de la muestra en 10 mL de ácido clorhídrico SR calentando en baño maría. Dejar enfriar y diluir en 50 mL con agua. A 10 mL de esta solución, añadir amoníaco SR hasta iniciar la formación de precipitado. Añadir volumen suficiente de ácido clorhídrico SR necesario para disolver el precipitado y diluir en 20 mL con agua. Cada mL de edetato disódico 0,1 M SV equivale a 5,098 mg de  $Al_2O_3$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, en temperatura inferior a 30 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiácido.

---

**HIDRÓXIDO DE ALUMINIO  
COMPRIMIDOS MASTICABLES**


---

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $Al(OH)_3$ . Los comprimidos masticables pueden contener agentes edulcorantes.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Disolver cantidad del polvo equivalente a 15 mg de hidróxido de aluminio en

2 mL de agua. Responde a las reacciones del ionaluminio (5.3.1.1).

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a cerca de 15 mg de hidróxido de aluminio, añadir 2 mL de agua y 0,5 mL de ácido clorhídrico 2 M. Filtrar. Añadir 0,5 mL de tioacetamida SR. No hay formación de precipitado. Añadir hidróxido de sodio 2 M, gota a gota. Se forma precipitado blanco gelatinoso que disuelve en exceso de hidróxido de sodio 2 M. Añadir, gradualmente, cloruro de amonio SR. Se forma precipitado blanco gelatinoso.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## CAPACIDAD DE NEUTRALIZACIÓN DE LA ACIDEZ

Transferir una cantidad equivalente a un comprimido para un matraz de 250 mL. Añadir 70 mL de agua y mezclar con agitador magnético por aproximadamente 1 minuto. Transferir 25 mL de ácido clorhídrico *M SV* y agitar por 15 minutos. Titular el exceso de ácido inmediatamente y, en un período adicional que no exceda 5 minutos con hidróxido de sodio 0,5 *M SV* para obtener un pH estable de 3,5 (por 10 a 15 segundos). Conducir la prueba a la temperatura de  $(37 + 3) ^\circ\text{C}$ . No menos que 5 mEq de ácido es consumido, y no menos que 55,0% del valor esperado de mEq, a partir de la cantidad declarada de hidróxido de aluminio, es obtenido. Cada mg de  $\text{Al}(\text{OH})_3$  tiene capacidad de neutralización de 0,0385 mEq.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).**

Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Pesar una cantidad del polvo equivalente a 1,2 g de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , añadir 15 mL de ácido clorhídrico concentrado y calentar hasta disolver. Diluir con agua para cerca de 100 mL, agitar, filtrar cuantitativamente para balón volumétrico de 500 mL, lavando con agua. Completar el volumen con agua y agitar. Transferir 20 mL de esa solución para un Erlenmeyer de 250 mL, añadir 25 mL de edetato disódico 0,05 *M SV* y 20 mL de tampón ácido acéticoacetato de amonio y calentar hasta ebullición por 5 minutos. Enfriar, añadir 50 mL de etanol

y 2 mL de ditizona a 0,025% (p/v). Titular la solución con sulfato de zinc 0,05 *M SV* hasta coloración rosa. Realizar prueba en blanco, empleando 20 mL de agua en lugar de 20 mL de solución muestra. Cada mL de edetato disódico 0,05 *M SV* equivale a 3,900 mg de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## HIDRÓXIDO DE ALUMINIO GEL

Gel de hidróxido de aluminio es una suspensión de hidróxido de aluminio amorfo en la cual hay sustitución parcial de carbonato por hidróxido. Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** A 1 g de la muestra, añadir 4 mL de ácido clorhídrico concentrado. Calentar a  $60 ^\circ\text{C}$  por 1 hora, enfriar, diluir para 50 mL con agua y filtrar si necesario. A 10 mL de la solución obtenida, añadir 0,5 mL de ácido clorhídrico 2 *M* y 0,5 de tioacetamida SR. No hay formación de precipitado. Añadir, lentamente, 5 mL de hidróxido de sodio 2 *M* y dejar en reposo por 1 hora. Se produce precipitado blanco gelatinoso que se disuelve por la adición de 5 mL de hidróxido de sodio 2 *M*. Añadir, lentamente, 5 mL de cloruro de amonio SR y dejar en reposo por 30 minutos. Se produce nuevamente precipitado blanco gelatinoso.

**B.** A 1 g de la muestra, añadir 4 mL de ácido clorhídrico concentrado. Calentar a  $60 ^\circ\text{C}$  por 1 hora, enfriar, diluir para 50 mL con agua y filtrar si necesario. La solución obtenida responde a las reacciones del ionaluminio (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

pH (5.2.19). 5,5 a 8,0.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Arsénico (5.3.2.5).** Disolver cantidad exactamente pesada de la muestra, equivalente a 0,3 g de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , en 20 mL de ácido sulfúrico 10 *M*. Proceder conforme descrito en *Método espectrofotométrico, Método I* como máximo 0,001% (10 ppm).

**Cloruros.** Transferir cantidad exactamente pesada de la muestra, equivalente a 0,6 g de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , para cápsula de porcelana. Añadir 0,1 mL de cromato de potasio SR y 25 mL de agua. Agitar. Gotear nitrato de plata 0,1 *M* hasta coloración rosa persistente. Como máximo 8 mL de nitrato de plata 0,1 *M* son gastados (4,7%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 2,3 g de la muestra en 20 mL de ácido clorhídrico *M* y 10 mL de agua. Añadir 0,5

mL de ácido nítrico y dejar en ebullición por 30 segundos. Enfriar, añadir 2 g de cloruro de amonio y 2 g de tiocianato de amonio y extraer con dos porciones de 10 mL de mezcla de alcohol isoamílico y éter etílico (1:1). Añadir a la fase acuosa 2 g de ácido cítrico y diluir en 40 mL con agua. Utilizar 18 mL de la solución resultante y proceder conforme descrito en *Método I*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Disolver cantidad exactamente pesada de la muestra, equivalente a 0,15 g de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , en 5 mL de ácido clorhídrico 3 M, calentando si necesario. Filtrar y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,8% (8000 ppm).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Transferir cantidad exactamente pesada de la muestra, equivalente a 1,5 g de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , para matraz y añadir 15 mL de ácido clorhídrico concentrado, calentando para completa solubilización. Enfriar, transferir para balón volumétrico de 500 mL y completar el volumen con agua. Transferir 20 mL de la solución para Erlenmeyer de 250 mL y añadir, con agitación constante, 25 mL de edetato disódico 0,05 M SV y 20 mL de tampón ácido acético acetato de amonio. Calentar por 5 minutos. Enfriar, añadir 50 mL de etanol y 2 mL de ditizona a 0,025% (p/v) en etanol. Titular con sulfato de zinc 0,05 M SV hasta cambio de color de violeta verdoso para rosa. Realizar ensayo en blanco, utilizando 20 mL de agua, y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de edetato disódico 0,05 M SV es equivalente a 3,900 mg de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## HIDRÓXIDO DE CALCIO Calcii hydroxidum

$\text{Ca}(\text{OH})_2$ ; 74,09  
hidróxido de calcio; 04696  
Hidróxido de calcio  
[1305-62-0]

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 100,5% de  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ .

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en glicerol. Soluble en ácidos, con liberación de calor.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Transferir 0,8 g de la muestra para mortero de vidrio, añadir 10 mL de agua, 0,5 mL de fenoltaleína SI y homogeneizar. Se desarrolla coloración roja. Añadir 17,5 mL de ácido clorhídrico M. La suspensión se torna incolora, sin efervescencia. Triturar la mezcla por 1 minuto. El color rojo aparece nuevamente. Añadir 6 mL de ácido clorhídrico M y triturar. La solución se torna incolora.

**B.** Disolver 0,1g de la muestra en ácido clorhídrico SR y diluir en 10 mL con agua. La solución responde a las reacciones del ion calcio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Alcalinidad y metales alcalinos terrosos.** Disolver 1 g de la muestra en mezcla de 10 mL de ácido clorhídrico y 40 mL de agua. Calentar hasta ebullición y añadir 50 mL de ácido oxálico SR. Neutralizar con amoníaco y completar el volumen para 200 mL con agua. Dejar en reposo por 1 hora y filtrar con filtro adecuado. A 100 mL del filtrado, añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico, cuidadosamente. Evaporar hasta sequedad e incinerar. Como máximo 20 mg de residuos (4,0% de sulfatos).

**Carbonatos.** Añadir 5 mL de ácido clorhídrico M SV a la solución obtenida en *Determinación*. Titular con hidróxido de sodio M SV utilizando 0,5 mL de anaranjado de metilo SI como indicador. Cada mL de ácido clorhídrico M SV equivale a 50,05 mg de carbonato de calcio. Como máximo 5% de  $\text{CaCO}_3$ .

**Arsénico (5.3.2.5).** Disolver 0,75 g de la muestra en 15 mL de ácido clorhídrico. Proseguir conforme descrito en *Método espectrofotométrico, Método I*. La adición de 20 mL de ácido sulfúrico 3,5 M especificada en el procedimiento puede ser omitida. Como máximo 0,0004% (4 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Disolver 1,07 g de la muestra en 7 mL de ácido nítrico. Diluir en 40 mL con agua y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para cloruros*. Como máximo 0,033% (330 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Disolver 0,3 g de la muestra en 10 mL de ácido clorhídrico SR y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,4% (4 000 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 1 g de la muestra en 10 mL de ácido clorhídrico 3 M y evaporar en baño maría hasta sequedad. Disolver el residuo en 20 mL de agua. Filtrar. Proseguir conforme descrito en *Método I*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Sustancias insolubles en ácidos.** Disolver 2 g de la muestra en 30 mL de ácido clorhídrico. Calentar a ebullición y filtrar. Lavar el residuo con agua caliente e incinerar. El peso del residuo no es mayor que 10 mg. como máximo 0,5%.

**DETERMINACIÓN**

Transferir, exactamente, cerca de 1,5 g de la muestra para mortero de vidrio. Añadir 20 mL a 30 mL de agua y 0,5 mL de fenoltaleína SI. Titular con ácido clorhídrico *M* SV, triturando la sustancia hasta desaparición del color rojo. Cada mL de ácido clorhídrico *M* SV equivale a 37,045 mg de  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ .

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados y no metálicos.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**CLASE TERAPÉUTICA**

Astringente.

---

**HIDRÓXIDO DE MAGNESIO**  
**Magnesii hydroxidum**

---

$\text{Mg}(\text{OH})_2$ ; 58,32  
hidróxido de magnesio; 04697  
Hidróxido de magnesio  
[1309-42-8]

Contiene, por lo menos, 95,0 % y, como máximo, 100,5 % de  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ , con relación a la sustancia desecada.

**DESCRIPCIÓN**

**Características físicas.** Polvo blanco o casi blanco, fino, amorfo, inodoro.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua. Soluble en soluciones de ácidos diluidos.

**IDENTIFICACIÓN**

**A.** Preparar suspensión acuosa de la muestra y añadir fenoltaleína SI. Se desarrolla coloración rosa.

**B.** Disolver cerca de 15 mg de la muestra en 2 mL de ácido nítrico SR y neutralizar con solución de hidróxido de sodio 8,5% (p/v). La solución responde a las reacciones del ion-magnesio (5.3.1.1).

**ENSAYOS DE PUREZA**

**Aspecto de la solución.** Disolver 5 g de la muestra en mezcla de 50 mL de ácido acético SR y 50 mL de agua. Se desarrolla leve efervescencia. Hervir por 2 minutos y diluir en 100 mL con ácido acético 2 M. Filtrar en crisofiltro de porcelana o sílice, previamente calcinado y tarado, de porosidad adecuada para obtener un filtrado límpido. La solución obtenida no es más intensamente colorada que la *Solución de referencia de color* (5.2.12).

*Solución de referencia de color:* preparar mezcla de 3 partes de la *Solución base de cloruro cobaltoso*, 2,4 partes de la *Solución base de sulfato cúprico*, 3 partes de la *Solución base de cloruro férrico* y 1,6 partes de ácido clorhídrico a 1% (p/v). En el momento del uso, diluir 3,75 volúmenes de esta solución con 6,25 volúmenes de ácido clorhídrico a 1% (p/v).

**Sustancias solubles.** Mezclar 2 g de la muestra con 100 mL de agua y hervir por 5 minutos. Filtrar todavía caliente, en embudo de vidrio sinterizado, enfriar y diluir en 100 mL con agua. Evaporar 50 mL de la solución obtenida a la sequedad y desecar entre 100 °C y 105 °C. El peso del residuo no es mayor que 20 mg. Como máximo 2,0%.

**Sustancias insolubles en ácido acético.** El peso del residuo obtenido en *Aspecto de la solución*, después de lavado con ácido acético 2 M, desecación e incineración a 600 °C, no es mayor que 5 mg. como máximo 0,1%.

**Arsénico (5.3.2.5).** Determinar en 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Proceder conforme descrito en *Método visual*. Como máximo 0,0004% (4 ppm).

**Calcio (5.3.2.7).** Diluir 1,3 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* para 150 mL con agua. Determinar en 15 mL de esta solución. Como máximo 1,5%.

**Cloruros (5.3.2.1).** Determinar en 7 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Para la *Preparación estándar*, utilizar 1 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. Como máximo 0,1% (1000 pp<sup>m</sup>).

**Hierro (5.3.2.4).** Disolver 0,143 g de la muestra en 5 mL de ácido clorhídrico 2 M y diluir en 10 mL con agua destilada. Utilizar 1 mL de la solución obtenida y proceder conforme descrito en *Método I*. Utilizar 10 mL de *Solución estándar de hierro* (1 ppm Fe). Como máximo 0,07% (700 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar en 2 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Para la *Preparación estándar*, utilizar mL de ácido sulfúrico 0,005 M. como máximo 0,5% (5000 pp<sup>m</sup>).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 1 g de la muestra en 15 mL de ácido clorhídrico 3 M y evaporar en baño maría hasta sequedad. Próximo al final de la evaporación, agitar el residuo con frecuencia para desintegrarlo, para obtener un polvo fino seco. Disolver el residuo en 20 mL de agua y filtrar. Añadir al filtrado 2 mL de ácido acético M y diluir con agua para 25 mL. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 2,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Calentar, gradualmente, hasta 900 °C y calcinar hasta peso constante. Entre 29,0% y 32,5%.



## DETERMINACIÓN

Disolver 0,1 g de la muestra en 2 mL de ácido clorhídrico 2 M y proceder conforme descrito en *Titulaciones complejométricas (5.3.3.4)* para magnesio. Cada mL de edetato disódico 0,1 M SV equivale a 5,832 mg de  $Mg(OH)_2$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiácido.

## HIDRÓXIDO DE POTASIO

### Kalli hydroxidum

KOH; 56,11  
hidróxido de potasio; 04698  
Hidróxido de potasio  
[1310-58-3]

Contiene, por lo menos, 85,0% y, como máximo, 100,5% de KOH.

## DESCRIPCIÓN

**Características físico químicas.** Partículas blancas o levemente amarillentas, cristalinas, suministradas como esferas, tiras, bastones o pedazos irregulares. Higroscópico y delicuescente, absorbe rápidamente dióxido de carbono atmosférico. Punto de fusión (5.2.2): funde en torno de 360 °C.

**Solubilidad.** Muysoluble en agua, fácilmente soluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 0,1 g de la muestra en 10 mL de agua. Diluir 1 mL para 100 mL con el mismo solvente. El pH (5.2.19) de la solución resultante no es inferior a 10,5.

**B.** La solución acuosa de la muestra a 1% (p/v) responde a las reacciones del ionpotasio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 5 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono y diluir en 50 mL con el mismo solvente. La solución obtenida es límpida (5.2.25) e incolora (5.2.12).

**Cloruros (5.3.2.1).** Pesar, exactamente, cerca de 8,75 g de la muestra y transferir para balón volumétrico de 25 mL. Disolver en 10 mL de agua. Añadir, lentamente, 2 mL de ácido nítrico, enfriar y completar el volumen con áci-

do nítrico SR. Utilizar 20 mL de esta solución y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para cloruros*. Como máximo 0,005% (50 ppm).

**Carbonatos.** Proceder conforme descrito en *Determinación*. Cada mL de ácido clorhídrico M necesario para el cambio de la solución de azul de bromofenol SI equivale a 69,103 mg de  $K_2CO_3$ . Como máximo 2%.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Pesar, exactamente, cerca de 15 g de la muestra y transferir para balón volumétrico de 50 mL. Disolver en 15 mL de agua. Añadir, lentamente, 12 mL de ácido clorhídrico, enfriar, y diluir en 50 mL con ácido clorhídrico diluido. Utilizar 30 mL de la solución obtenida y 1 mL de solución estándar de ácido sulfúrico 0,005 M. Proceder conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,005% (50 ppm).

**Sodio.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría atómica (5.2.13.1.1)*, método de la calibración directa. Disolver 1 g de la muestra en 50 mL de agua, añadir 5 mL de ácido sulfúrico y completar a 100 mL con agua. Diluir 1 mL de esta solución para 10 mL con agua. Preparar la solución de referencia disolviendo, en agua, 0,5084 g de cloruro de sodio, previamente desecado a 105 °C por 3 horas, y diluir en 1000 mL con mismo solvente (0,2 mg/mL de sodio). Diluir con agua para el preparado de las soluciones estándar, conforme necesario. Efectuar la lectura en 589 nm usando como fuente de radiación lámpara de cátodo hueco de sodio y llama del tipo aireacetileno. Como máximo 1,0% (10 000 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Utilizar el *Método III*. Disolver 10 g de la muestra en 15 mL de agua. Cuidadosamente, añadir 12 mL de ácido clorhídrico, enfriar, diluir con ácido clorhídrico 7,3 % (p/v) y completar a 50 mL con el mismo solvente. Utilizar 5 mL de esa solución. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Aluminio (5.3.2.10).** *Exigido para hidróxido de potasio destinado a la preparación de soluciones de hemodíalisis.* Disolver 20 g de la muestra en 100 mL de agua y añadir 10 mL de tampón de acetato pH 6,0. Proceder conforme descrito en *Ensayo límite para aluminio*. Utilizar, como solución de referencia, mezcla de 2 mL de *Solución estándar de aluminio (2 ppm Al)*, 10 mL de tampón acetato pH 6,0 y 98 mL de agua. Para el blanco utilizar mezcla de 10 mL de solución tampón acetato pH 6,0 y 100 mL de agua. Como máximo 0,00002% (0,2 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Diluir 10 mL de la solución obtenida en la prueba para *Hierro* a 20 mL con agua. Utilizar, como referencia, *Solución estándar de plomo (1 ppm Pb)*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

## CATEGORÍA

Agente alcalinizante.

## HIPOCLORITO DE SODIO SOLUCIÓN DILUIDA

Solución acuosa de hipoclorito de sodio. Contiene, como mínimo, 2,0% (p/v) y, como máximo, 3,0% (p/v) de NaClO, equivalente a, por lo menos, 1,9% (p/v) y, como máximo, 2,9% (p/v) de cloro activo.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Mezclar 5 mL de la muestra con 1 mL de yoduro de potasio a 15% (p/v). Se desarrollará rápidamente coloración anaranjada que luego desaparece. Añadir, en seguida, cinco gotas de ácido clorhídrico 2 M y gotas de almidón SR. La solución adquiere color azul.

**B.** Mezclar 1 mL de la muestra con 50 mg de fenolftaleína. El líquido se torna rojizo.

**C.** A 5 mL de la muestra añadir cinco gotas de ácido clorhídrico 2 M. Ocurre aumento de la intensidad de la coloración verdosa y se forman burbujas de cloro gaseoso.

**D.** Sumergir, en 1 mL de la muestra, papel de tornasol rojo. La coloración del papel pasa para azul, destiñéndose en seguida.

**E.** La solución acidificada obtenida en la prueba C. de identificación responde a la prueba de llama para ionessodio (5.3.1.1).

### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 2 g de la muestra y disolver en 25 mL de agua exenta de dióxido de carbono. Añadir 25 mL de cloruro de bario 0,025 M, recientemente preparado, y 0,3 mL de fenolftaleína SI. Añadir, lentamente, bajo agitación, 25 mL de ácido clorhídrico M SV. Continuar la titulación con ácido clorhídrico M SV hasta el cambio del indicador de rosa para incoloro. Añadir 0,3 mL de solución de azul de bromofenol SI y continuar la titulación con ácido clorhídrico M SV hasta el cambio del indicador de violeta azulado para amarillo. Cada mL de ácido clorhídrico M SV utilizado en la segunda parte de la titulación equivale a 69,103 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Cada mL de ácido clorhídrico M SV utilizado en la combinación de las titulaciones equivale a 56,110 mg de alcalinidad total, calculada como KOH.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados y no metálicos.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CARACTERÍSTICAS

**Descripción.** Líquido límpido de color amarillo pálido verdoso con olor de cloro. Es susceptible a la luz y se deteriora gradualmente.

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba. pH (5.2.19). Arriba de 11,0.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Calcio.** Transferir 10 g de la muestra para matraz de 150 mL, añadir 10 mL de agua, 5 mL de ácido clorhídrico y 1 g de yoduro de potasio. Calentar por 5 minutos, enfriar y añadir 2 mL de peróxido de hidrógeno a 30% (v/v). Evaporar hasta sequedad, enfriar, añadir 2 mL de ácido clorhídrico y 2 mL de peróxido de hidrógeno a 30% (v/v). Lavar las paredes internas del matraz con pocos mililitros de agua y filtrar, si necesario. Añadir al filtrado 3 mL de hidróxido de amonio y 5 mL de oxalato de amonio a 3,5% (p/v). Transferir cuantitativamente para tubo de Nessler, completar el volumen para 25 mL y homogeneizar. Ninguna turbidez producida dentro 15 minutos excede a la de la preparación estándar obtenida sometiendo 10 mL de solución estándar de calcio (10 ppm Ca) al mismo tratamiento dado a la muestra. Como máximo 0,001% (10 ppm).

### DETERMINACIÓN

Transferir, exactamente, 3 mL de la muestra o volumen conteniendo entre 60 mg y 90 mg de NaClO o entre 57 mg y 87 mg de cloro activo para Erlenmeyer de 250 mL con tapa. Añadir cerca de 50 mL de agua, 1 g de yoduro de potasio y 10 mL de ácido acético 6 M. Tapar, agitar y dejar en reposo, al abrigo de la luz, por 15 minutos. Lavar las paredes del frasco con pocos mililitros de agua y titular el yodo formado con tiosulfato de sodio 0,1 M SV. Añadir 1 mL de almidón SR cuando la coloración de la solución se torne amarilloverdosa. Continuar la titulación hasta desaparecimiento del color azul. Cada mL de tiosulfato de sodio 0,1 M SV equivale a 3,723 mg de NaClO y a 3,545 mg de cloro activo.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados y opacos, preferentemente en temperatura abajo de 25 °C.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente

## MENTA PEPPERINA *Menthae piperitae folium*

*Mentha x piperita* L. – LAMIACEAE; 09914

La droga vegetal es constituida de hojas secas, enteras, quebradas, cortadas o pulverizadas de la especie y de sus variedades, conteniendo, por lo menos, 1,2% de aceite volátil en hojas enteras y, por lo menos, 0,9% de aceite volátil en hojas rasuradas.

### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga tiene olor fuerte, aromático, penetrante, semejante al mentol y sabor aromático picante, con sensación de frescura agradable.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Hojas enteras, membranosas, rugosas, quebradizas, opuestas, cruzadas, pecioladas, verdes a verdeamarronadas cuando secas, con numerosos tricomas glandulares en la parte abaxial de la lámina, visibles en el aumento de seis veces o a contra luz, como puntos claros, amarillos, brillantes y tricomas tectores distribuidos sobre las nervaduras; venación camptódromabroquidódroma, nervadura principal espesa y pronunciada en ambas partes, nervaduras secundarias en ángulo aproximado de 45°, desprendidas en la parte adaxial y salientes en la parte abaxial. Lámina ovalada a ovalado lanceolada, ápice agudo, base irregularmente redondeada y asimétrica, margen irregularmente serrado, con dientes agudos, midiendo de 3,0 cm a 9,0 cm de largo y 1,0 cm a 5,0 cm de ancho. Pecíolo de 0,5 cm a 1,0 cm de largo, verde, cuando seco vino acastañado, cóncavo en la parte adaxial, convexo en la parte abaxial y con costillas laterales, con tricomas iguales a los de la lámina

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Lámina foliar de simetría dorsiventral, hipoanfiestomática, con estomas diacíticos. En vista frontal, la cutícula es lisa y las células de la epidermis tienen paredes anticlinales de contorno ondulado en la región entre las nervaduras y paredes rectilíneas sobre las nervaduras. Hay cinco tipos de tricomas en ambas partes: (1) tricoma tector pluricelular, largo, delgado, agudo, uniseriado, con dos a catorce células, la célula basal de mayor largo y la apical de ápice obtuso; algunos de estos tricomas cuando tienen mayor número de células presentan corona de células basales; cutícula espesa y marcadamente estriada; (2) tricoma tector pluricelular, con dos a seis células, biseriado en la base, con cutícula espesa y estriada; (3) tricoma glandular con pedicelo unicelular, corto y cabeza unicelular, redondeada, con cutícula delgada; (4) tricoma glandular con pedicelo unicelular, bicelular o tricelular, corto y cabeza unicelular elíptica, con cutícula delgada; (5) tricoma glandular peltado, de pedicelo corto, formado por una o dos células en la porción basal y cabeza pluricelular con ocho células de disposición radial, generalmente con cutícula dilatada y de coloración parda. En sección transversal, la cutícula es delgada y la epidermis es uniestratificada, con células achatadas tangencialmente, ricas en gotas de aceite; los estomas son proyectados; tricomas tectores del tipo 1 están en mayor número en la parte abaxial y sobre la región de la nervadura principal y los del tipo 2 son raros; tricomas glandulares, de los tipos 3 y 4, están distribuidos por toda la lámina; tricomas glandulares peltados, del tipo 5, están desprendidos en la epidermis y más frecuentes en la parte abaxial de la región intercostal; parénquima en empalizada uniestratificado, con células compactas y cortas; parénquima esponjosotriestratificado o más, rellenando en torno de 60% de la sección; gotas de aceite abundantes; cristales de oxalato de calcio ausentes. La nervadura principal, en sección transversal, presenta cutícula espesa en la parte abaxial, las células epidérmicas son poligonales, ovaladas, pequeñas y con pared periclinal externa espesa, el colénquima es angular, uniestratificado o con más capas junto a la parte adaxial, seguido en esta parte por un clorénquima con hasta cinco capas de células poligonales y por el parén-

quima. Este último, junto a la parte abaxial, está formado por hasta diez capas de células isodiamétricas con grandes espacios intercelulares. El sistema vascular es formado por uno o más haces colaterales abiertos o no, presentando floema bien desarrollado con calota de fibras dirigida para la parte abaxial, o con algunas fibras aisladas localizadas externamente. El pecíolo, en sección transversal, presenta cutícula espesa y lisa, epidermis uniestratificada, de células poliédricas, estomas proyectados, con mayor frecuencia de tricomas del tipo 1, el córtex presenta colénquima angular con hasta ocho capas en la región de las costillas y uniestratificado en la parte abaxial; clorénquima más compactado en la región de las costillas; parénquima cortical formado por células ovaladas, de gran volumen, con mayores espacios intercelulares junto a la parte abaxial; endodermis rica en granos de almidón; sistema vascular con tres o más haces colaterales, el central ampliamente abierto, con floema expresivo, con o sin fibras. Gotas de aceite hay en el clorénquima, en el parénquima cortical y en la endodermis.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Examinar al microscopio, utilizando solución de hidrato de cloral. Son características: hojas quebradas o cortadas, frecuentemente arrugadas, de color verde acastañado; fragmentos de la lámina con células epidérmicas de paredes sinuosas y estomas diacíticos numerosos, principalmente en la parte abaxial; tricomas como los descritos, principalmente los del tipo 1; fragmentos del mesófilo heterogéneo asimétrico, como descrito; fibras; elementos traqueales de espesor helicoidal; cristales amarillos de mentol bajo la cutícula de los tricomas peltados pueden ser observados; cristales de oxalato de calcio ausentes.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA DE LAS IMPUREZAS

Los tallos, ramos, flores, frutos y semillas de la propia especie, si presentes como impureza, se caracterizan por presentar: tallo cuadrangular con costillas bien definidas hasta el cuarto nudo, ramificado, en la mayoría de las variedades bordó cuando adulto, verde claro cuando joven y blanquecino en los nudos basales; tricomas no visibles a ojo; flores reunidas en inflorescencias espigadas; cáliz glabro, con cinco dientes; corola rosado violácea o blanca, con cuatro lóbulos, el superior alargado; estambres cuatro, didínamos, incluidos en la corola; ovario súpero, tetralobulado, estilo ginobásico; semillas raras y estériles.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DE LA IMPUREZA CORRESPONDIENTE AL TALLO

Los tallos de la propia especie, si presentes como impureza, presentan, en estructura secundaria y en sección transversal, cutícula espesa y estriada, epidermis uniestratificada, de células poligonales, con o sin idioblastos de arena cristalina y con o sin células conteniendo antocianinas; tricomas y estomas raros; colénquima angular, formado por una a muchas capas en la región de las costillas; clorénquima con hasta diez capas, con esclereidas aisladas y con idio-

blastos de arena cristalina; endodermis con estrías de Caspary evidentes y sin granos de almidón; floema con o sin fibras aisladas o en pequeños grupos; zona cambial evidente de hasta cuatro capas; xilema totalmente esclerificado o no; gotas de aceite en todos los tejidos, excepto en el cámbium y en el xilema; parénquima medular desarrollado. Cuando en estructura primaria, células de la epidermis repletas de antocianinas; tricomas iguales a los descritos para la hoja; colénquima formado por una capa en las regiones intercostales y hasta nueve capas en las costillas; clorénquima rico en cloroplastidios y granos de almidón; endodermis evidente y rica en granos de almidón; sistema vascular con haces colaterales más desarrollados en las costillas; cámbium fascicular e interfascicular evidente; parénquima medular con células isodiamétricas de gran volumen.

Adulteración: *Mentha crispa* L. presenta tricomas glandulares con cabeza de doce células y tricomas tectores de paredes finas y de una a seis células.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, con espesor de 250 µm, como fase estacionaria y tolueno y acetato de etilo (95:5) como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 20 µL de la *Solución (1)* y 10 µL de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: agitar 0,2 g de la droga recientemente pulverizada con 2 mL de cloruro de metileno. Filtrar. Evaporar a la sequedad (40 °C) y disolver el residuo en 0,1 mL de tolueno.

*Solución (2)*: diluir 50 mg de mentol SQR, 20 µL de 1,8-cineol, 10 mg de timol y 10 µL de acetato de mentila en tolueno y completar a 10 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Observar bajo luz ultravioleta (254 nm). El cro-

matograma, obtenido con la *Solución (1)*, presenta, en la parte superior de la cromatoplaque, cuatro manchas principales, que corresponden en posición, color e intensidad de fluorescencia a aquellas obtenidas con la *Solución (2)*. En seguida, nebulizar la placa con anisaldehído SR y dejar en estufa entre 100 °C y 105 °C, durante 5 a 10 minutos. La mancha correspondiente al acetato de mentila (Rf 0,81 aproximadamente) presenta coloración azul violeta, la mancha correspondiente al timol (Rf 0,65 aproximadamente) presenta coloración rosa, la mancha correspondiente al 1,8-cineol (Rf 0,60 aproximadamente) presenta coloración de azul a violeta castaño y la mancha correspondiente al mentol (Rf 0,55 aproximadamente) presenta coloración de azul a violeta.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 10% de tallos cuadrangulares, glabros o con tricomas tectores; escasos fragmentos de tallos reconocidos por las fibras, además de numerosos elementos de vaso, fragmentos de flores como los descritos.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 12,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 15,0%.

## DETERMINACIÓN Aceite volátil

Proceder conforme descrito en *Determinación de aceites volátiles en drogas vegetales* (5.4.2.7). Utilizar balón de 500 mL conteniendo 200 mL de agua como líquido de destilación. Añadir 0,5 mL de xileno por la abertura k. Utilizar planta seca rasurada. Proceder inmediatamente a la determinación del aceite volátil, a partir de 20 g de la droga. Destilar por 4 horas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio bien cerrados, al abrigo de la luz y calor.

# h



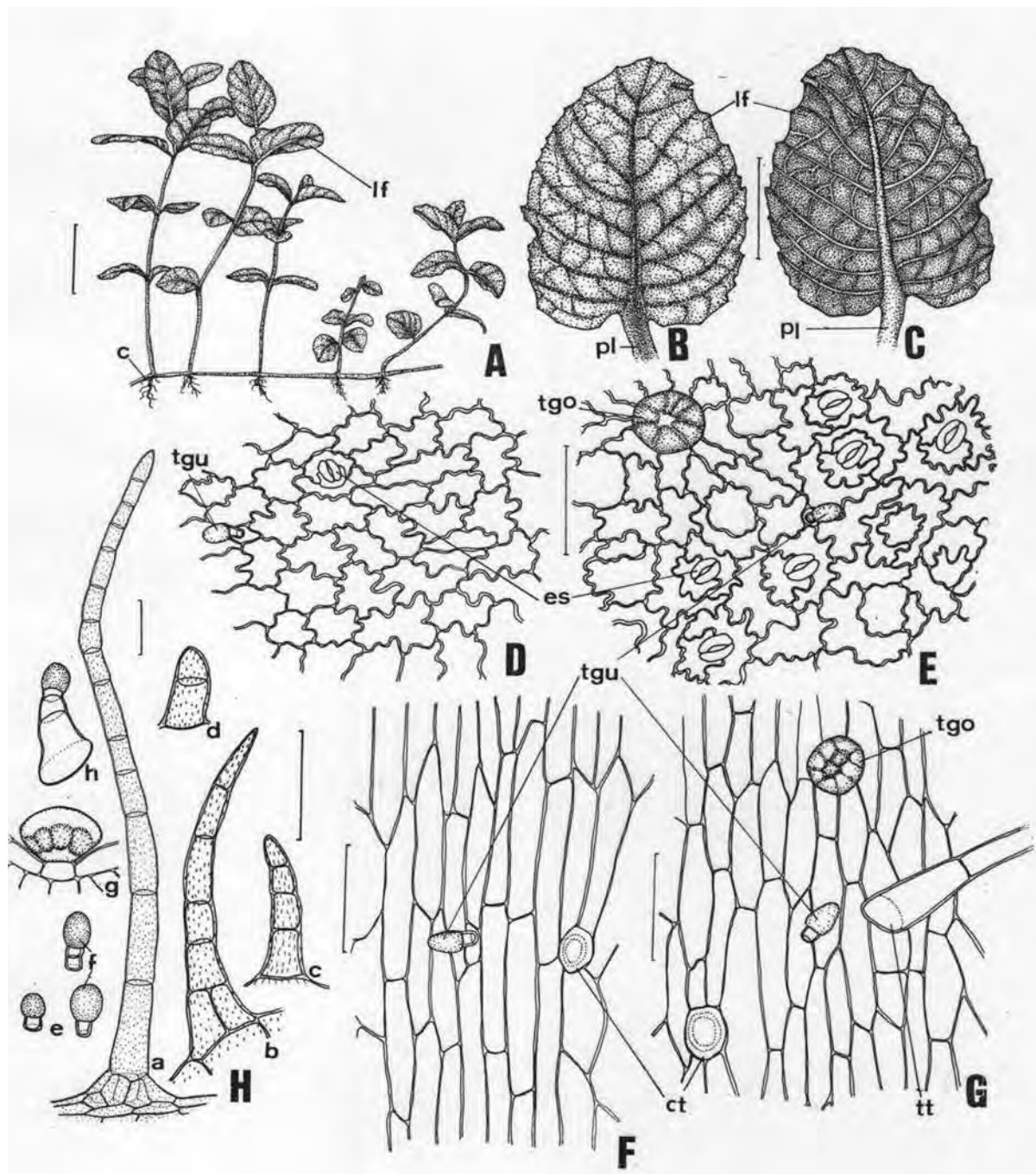
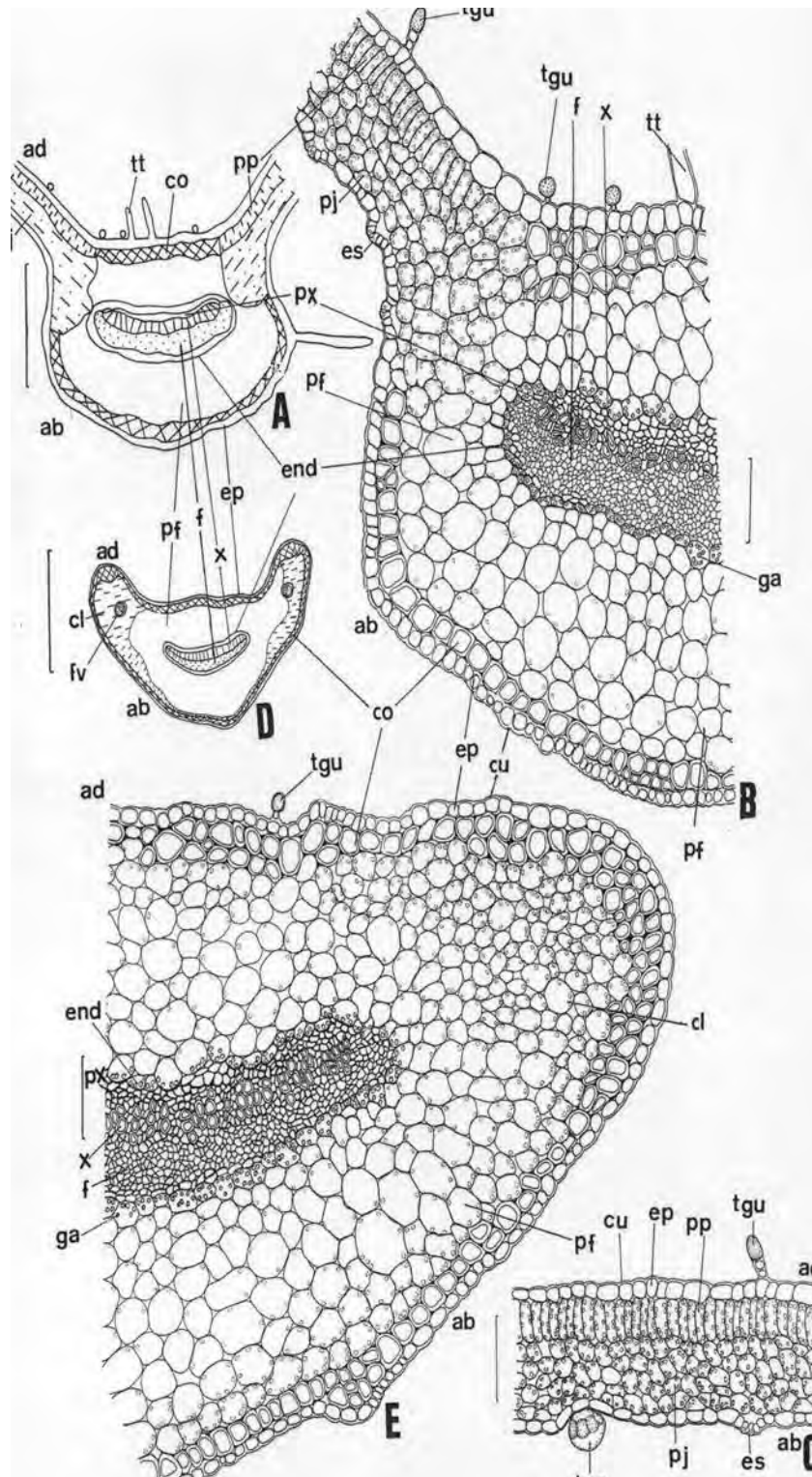


Figura 1 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Menthapiperita* L.

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** a 2,5 cm; en **B** y **C** a 1 cm; en **D**, **E**, **F**, **G** y **H** a 100µm.

**A** – aspecto general de una rama: tallo (c); lámina foliar (lf). **B** – vista de la parte adaxial de una hoja: lámina foliar (lf); peciolo (pl). **C** – vista de la parte abaxial de una hoja: lámina foliar (lf); peciolo (pl). **D** – detalle de una porción de la parte adaxial de la epidermis de la lámina foliar, en la región intercostal, en vista frontal: estoma (es); tricoma glandular con cabeza unicelular (tgu). **E** – detalle de una porción de la parte abaxial de la epidermis de la lámina foliar, en la región intercostal, en vista frontal: estoma (es); tricoma glandular con cabeza octacelular (tgo); tricoma glandular con cabeza unicelular (tgu). **F** – detalle de una porción de la parte adaxial de la epidermis de la lámina foliar, sobre la nervadura principal, en vista frontal: cicatriz del tricoma tector (ct); tricoma glandular con cabeza unicelular (tgu). **G** – detalle de una porción de la parte abaxial de la epidermis de la lámina foliar, sobre la nervadura principal, en vista frontal: cicatriz del tricoma tector (ct); tricoma glandular con cabeza octacelular (tgo); tricoma glandular con cabeza unicelular (tgu); tricoma tector (tt). **H** – tricomas: detalle de un tricoma tector pluricelular uniseriado, con corona de células basales, en vista lateral (a); detalle de un tricoma tector pluricelular uniseriado, con la base biseriada, en vista lateral (b); detalle de un tricoma tector tetracelular uniseriado, en vista lateral (c); detalle de un tricoma tector bicelular uniseriado, en vista lateral (d); detalle de tricoma glandular de cabeza redondeada y pedicelo unicelular, en vista lateral (e); detalle de tricomas glandulares de cabeza unicelular elíptica, pedicelo unicelular o bicelular y uniseriado, en vista lateral (f); detalle de tricoma glandular, con cabeza secretora octacelular, en vista lateral (g); detalle de tricoma glandular de cabeza unicelular, pedicelo tricelular y uniseriado, en vista lateral (h).



**Figura 2 – Aspectos microscópicos en *Menthapiperita* L.**

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **A** a 400  $\mu\text{m}$ ; en **B**, **C** y **E** a 100  $\mu\text{m}$ ; en **D** a 1000  $\mu\text{m}$ .

**A**—representación esquemática del aspecto general de la región de la nervadura principal y de porción de la región intercostal, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); parénquima esponjoso (pj); tricoma tector (tt); colénquima (co); parénquima en empalizada (pp); parénquima del xilema (px); endodermis (end); epidermis (ep); xilema (x); floema (f); parénquima fundamental (pf). **B** – detalle de la región de la nervadura principal y de porción de la región intercostal, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); parénquima en empalizada (pp); tricomas glandulares con cabeza unicelular (tgu); parénquima esponjoso (pj); floema (f); xilema (x); tricoma tector (tt); estoma (es); parénquima del xilema (px); parénquima fundamental (pf); endodermis (end); colénquima (co); epidermis (ep); cutícula (cu); grano de almidón (ga). **C** – detalle de la lámina foliar en la región intercostal, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); tricomas glandulares con cabeza unicelular (tgu); parénquima en empalizada (pp); epidermis (ep); cutícula (cu); estoma (es); parénquima esponjoso (pj); tricoma glandular con cabeza octacelular (tgo). **D** – representación esquemática del aspecto general del pecíolo, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); floema (f); xilema (x); epidermis (ep); endodermis (end); colénquima (co); haz vascular (fv); clorénquima (cl); parénquima fundamental (pf). **E** – detalle de porción del pecíolo, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); tricomas glandulares con cabeza unicelular (tgu); colénquima (co); epidermis (ep); cutícula (cu); clorénquima (cl); parénquima fundamental (pf); grano de almidón (ga); floema (f); xilema (x); parénquima del xilema (px); endodermis (end).



## MENTA PEPPERINA ACEITE VOLÁTIL

### *Menthae piperitae aetheroleum*

*Mentha x piperita L.* – LAMIACEAE

Aceite volátil obtenido por arrastre de vapor de agua de las partes aéreas, recién colectadas, de la especie vegetal. El aceite volátiles constituido de, por lo menos, 35,0% de mentol.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Líquido incoloro, amarillo pálido o amarilloverdoso pálido, con olor y sabor característicos, seguido de sensación de frescura.

#### IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de tolueno y acetato de etilo (95:5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 20 µL de la *Solución (1)* y 10 µL de la *Solución (2)*, preparadas recientemente, como descrito a continuación.

*Solución (1)*: disolver 0,1 mL del aceite volátil en 1 mL de tolueno.

*Solución (2)*: diluir 50 mg de mentol SQR, 20 µL de 1,8-cineol, 10 mg de timol y 10 µL de acetato de mentila en tolueno y completar el volumen para 10 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Observar bajo luz ultravioleta (254 nm). Las cuatro manchas principales obtenidas con la *Solución (1)*, en la parte superior del cromatograma, corresponden en posición, color y atenuación de fluorescencia a aquellas obtenidas con la *Solución (2)*. En seguida, nebulizar la placa con anisaldehído SR y dejar en estufa entre 100 °C y 105 °C, durante 5 a 10 minutos. Examinar inmediatamente a la luz visible. Las manchas principales corresponden a acetato de mentila (con R<sub>f</sub> de aproximadamente 0,81 y coloración azulvioleta), timol (con R<sub>f</sub> de aproximadamente 0,65 y coloración rosa), 1,8-cineol (con R<sub>f</sub> de aproximadamente 0,60 y coloración de azul a violetacastaño) y mentol (con R<sub>f</sub> de aproximadamente 0,55 y coloración de azul a violeta).

**Índice de refracción (5.2.6).** 1,457 a 1,467.

**Poder rotatorio (5.2.8).** -10° a -30°.

**Índice de acidez (5.2.29.7).** Como máximo, 1,4. Determinar en 5 g de aceite volátil, diluidos en 50 mL de mezcla de solventes.

#### PERFIL CROMATOGRÁFICO

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas, utilizando mezcla de nitrógeno, aire sintético e hidrógeno (1:1:10) como gases auxiliares a la llama del detector; columna capilar de 30 m de largo y 0,25 mm de diámetro interno, llenada con polidifenildimetilsiloxano, con espesor de la película de 0,25 µm; temperatura de la columna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total: 80 minutos), temperatura del inyector a 220 °C y temperatura del detector a 250 °C; utilizar helio a una presión de 80 kPa como gas de arrastre; flujo del gas de 1 mL/minuto.

*Solución muestra*: diluir el aceite volátil en la razón de 2:100 en éter etílico.

*Procedimiento*: inyectar 1 µL de la *Solución muestra* en el cromatógrafo a gas, utilizando división de flujo de 1:50. Los índices de retención relativa de los constituyentes del aceite son calculados con relación a una serie homóloga de hidrocarburos y comparados con muestras de referencia. La concentración relativa es obtenida por normalización (integración manual o electrónica).

Calcular el Índice de Retención Relativo, según la expresión:

$$IR = 100 \times n + \frac{100 \times (tr_x - tr_z)}{(tr_{z+1} - tr_z)}$$

en que

$n$  = número de átomos de carbono del alcano con tiempo de retención inmediatamente anterior al constituyente "x" a ser caracterizado;

$tr_x$  = tiempo de retención del constituyente "x" (intermedio a  $tr_z$  y  $tr_{z+1}$ );

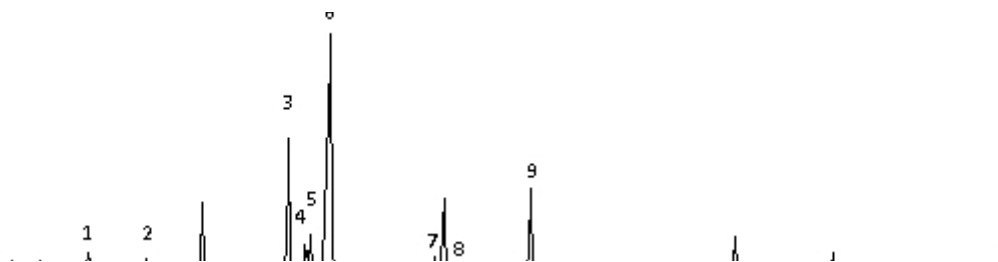
$tr_z$  = tiempo de retención del alcano inmediatamente anterior al constituyente "x";

$tr_{z+1}$  = tiempo de retención del alcano con "n + 1" carbonos (inmediatamente posterior al constituyente "x").

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Densidad relativa (5.2.5).** 0,900 a 0,916.

Observar **Figura 1** a continuación.



**Figura 1** – Cromatograma ilustrativo, obtenido con el aceite volátil de *Mentha x piperita*

Los porcentuales de los principales constituyentes están dentro de los siguientes intervalos:

<i>Pico</i>	<i>Índice de Retención</i>	<i>Constituyente</i>	<i>Teor (%)</i>
1	1023	Limoneno	0,5 – 5,0
2	1025	1,8-Cineol	0,5 – 13,0
3	1147	Mentona	6,0 – 30,0
4	1156	Isomentona	2,0 – 10,0
5	1160	Neo-mentol	2,0 – 3,5
6	1165	Mentol	35,0 – 79,0
7	1230	Pulegona	máximo 2,0
8	1237	Carvona	máximo 1,0
9	1290	Acetato de mentila	3,0- 10,0

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

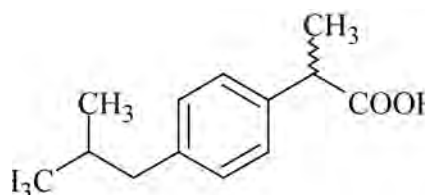
En recipientes de vidrio, herméticamente cerrados, al abrigo de la luz, oxígeno y calor.





## IBUPROFENO

### Ibuprofenum



$C_{13}H_{18}O_2$ ; 206,28  
 ibuprofeno; 04766  
 Ácido  $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil)bencenoacético  
 [15687-27-1]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 103,0% de  $C_{13}H_{18}O_2$ , con relación a la sustancia anhidra.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco, olor característico.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en etanol, acetona, metanol y cloroformo, ligeramente soluble en acetato de etilo. Soluble en soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 75 °C a 78 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +0,05° a -0,05°. Determinar en solución a 2,5% (p/v) en metanol.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ibuprofeno SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 240 a 300 nm, de la solución a 0,025% (p/v) en hidróxido de sodio 0,1 M, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de la solución similar de ibuprofeno SQR. Las respectivas absorbancias, calculadas en relación a la sustancia anhidra, en los comprimidos de onda de 264 y 273 nm, no difieren más que 3%.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 10% (p/v) en etanol es límpida (5.2.25).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G como soporte, y mezcla de n-hexano, acetato de etilo y ácido acético glacial (15:5:1), como fase móvil.

Aplicar, separadamente, a la placa, 5  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución a 100 mg/mL de la muestra en cloruro de metileno.

**Solución (2):** solución a 1 mg/mL de la muestra en cloruro de metileno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con *p*-dimetilaminobenzaldehído a 1% (p/v) en mezcla de etanol y ácido clorhídrico (10:1), calentar en estufa a 100 °C por 5 minutos y nebulizar con cloruro férrico a 5% (p/v). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (1%).

#### Metales pesados (5.3.2.3).

máximo 0,002% (20 ppm).

Utilizar el *Método III*. Como

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 1%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la sustancia. Como máximo 0,5%.

#### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra y disolver en 100 mL de etanol. Añadir 3 mL de fenoltaleína SI y titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV hasta el cambio para rosa. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 20,628 mg de  $C_{13}H_{18}O_2$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Analgésico, antiinflamatorio.

## IBUPROFENO COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{13}H_{18}O_2$ .

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Mezclar cantidad de polvo equivalente a 0,5 g de ibuprofeno con 20 mL de acetona, agitar, filtrar y evaporar el filtrado hasta sequedad en corriente de aire, sin calefacción. El espectro de absor-

ción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo obtenido, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellas observadas en el espectro de ibuprofeno SQR, preparado de manera idéntica.

B. Recristalizar el residuo obtenido en la prueba A. de identificación con éter de petróleo. La temperatura de fusión (5.2.2) del residuo es de 75 °C.

C. El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* tampón fosfato pH 7,2, 900 mL  
*Aparatos:* cestas, 150 rpm *Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con tampón fosfato pH7,2, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 221 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{18}O_2$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de ibuprofeno SQR en la concentración de 0,002% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 60% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{13}H_{18}O_2$  se disuelven en 30 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice como soporte, y una mezcla de n-hexano, acetato de etilo y ácido acético glacial (15:5:1), como fase móvil. Aplicar separadamente 5 µL de cada una de las soluciones descritas continuación.

*Solución (1):* agitar cantidad de polvo equivalente a 0,2 g de ibuprofeno con 10 mL de cloroformo, filtrar y reservar el filtrado. Repetir el procedimiento con dos porciones más de 10 mL de cloroformo y reunir los extractos clorofórmicos. Evaporar el filtrado hasta cerca de 1 mL y añadir cantidad suficiente de cloroformo para 2 mL.

*Solución (2):* diluir un volumen de la *Solución (1)* para 100 volúmenes con cloroformo.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire, nebulizar con *p*-dimetilaminobenzaldehído a 1% (p/v) en mezcla de etanol y ácido clorhídrico (10:1), calentar en estufa a 100 °C por 5 minutos y nebulizar con solución acuosa de cloruro férrico a 5% (p/v). Ninguna mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* es más intensa que la mancha obtenida con la *Solución (2)* (1%).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 5,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).**

Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad de polvo equivalente a 0,5 g de ibuprofeno con 20 mL de cloroformo. Filtrar en embudo de vidrio sinterizado y lavar el residuo obtenido con 50 mL de etanol, previamente neutralizado con hidróxido de sodio 0,1 M SV, utilizando fenoltaleína SI como indicador. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV hasta cambio para rosa. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 20,628 mg de  $C_{13}H_{18}O_2$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 264 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de *Fase móvil* de 1,2 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de ácido fosfórico, agua y metanol (3:247:750).

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 100 mg de ibuprofeno para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de *Fase móvil*, agitar por 30 minutos, completar el volumen con la *Fase móvil* y homogeneizar. Centrifugar una porción de la suspensión obtenida y usar el líquido sobrenadante.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de ibuprofeno SQR en la *Fase móvil* para obtener solución a 1 mg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de las *Solución estándar*. El factor de cola no es mayor que 2,0 y el desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados es mayor que 2,0%. *Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromato-

gramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{18}O_2$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

### INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA EL ANTÍGENO D *Immunoglobulinum Humanum anti-D*

---

Lainmunoglobulina humana contra el antígeno D es una preparación estéril, líquida o liofilizada conteniendo inmunoglobulinas, principalmente la inmunoglobulina G. La preparación es destinada a ser administrada por vía intramuscular. Es obtenida a partir del plasma proveniente de dadores D-negativos, conteniendo títulos elevados de inmunoglobulinas contra el antígeno D específico y pequeñas cantidades de anticuerpos contra otros grupos sanguíneos. Puede ser adicionada a lainmunoglobulina humana normal. Lainmunoglobulina humana anti-D satisface las exigencias establecidas en la monografía *Inmunoglobulina Humana Normal*, excepto en lo que se refiere al número mínimo de dadores y al tenor mínimo en proteínas totales.

**Estabilidad.** Para la preparación líquida, realizar ensayo de degradación acelerada, realizado por calefacción a 37 °C durante cuatro semanas en el producto final; la pérdida de actividad anti-D no es superior a 20% del valor inicial.

Para limitar la carga viral del virus B19 en bancos de plasma utilizados por fabricantes de la inmunoglobulina anti D, el banco de plasma es probado cuanto a la presencia del virus B19 mediante el empleo de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos debidamente validadas. Como máximo 10 UI por microlitro.

Un control positivo con 10 UI del ADN del virus B19 por microlitro y un control interno preparado por medio de la adición de un marcador apropiado a una muestra del banco de plasma a ser usado en la prueba. La prueba es inválida si el control positivo no fue ser reactivo o si el resultado obtenido con el control interno indicara presencia de inhibidores.

Si fuese adicionada a la preparación inmunoglobulina humana y o solución de albumina humana el banco de plasma o bancos de origen deben cumplir los requisitos presentados anteriormente para el ADN de virus B19.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme en *Determinación de la inmunoglobulina humana anti-D (5.5.1.15)*. La potencia estimada no es inferior a 90% de la potencia declarada. Los límites de confianza ( $P = 0,95$ ) no son inferiores a 80% y ni superiores a 120% de la potencia estimada.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Ver la monografía de *Inmunoglobulina Humana Normal*.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. Ver la monografía *Inmunoglobulina Humana Normal*. En el rótulo se indica el número de Unidades Internacionales por recipiente.

---

### INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA LA HEPATITIS A *Immunoglobulinum Humanum Hepatitis A*

---

Lainmunoglobulina humana contra la hepatitis A es una preparación estéril, líquida o liofilizada conteniendo inmunoglobulinas, principalmente la inmunoglobulina G. La preparación es destinada a ser administrada por vía intramuscular. Es obtenida a partir del plasma proveniente de dadores seleccionados conteniendo anticuerpos contra el virus de la hepatitis A. Puede ser adicionada a ella la inmunoglobulina humana normal.

Lainmunoglobulina humana contra el virus de la hepatitis A satisface las exigencias establecidas en la monografía *Inmunoglobulina Humana Normal*, excepto en lo que se refiere al número mínimo de dadores y al tenor mínimo en proteínas totales.

#### DETERMINACIÓN

La actividad de la inmunoglobulina humana contra la hepatitis A es evaluada por comparación con la actividad de una preparación de referencia medida en unidades internacionales, por medio de un ensayo con sensibilidad y especificidad apropiadas (Proceder conforme descrito en *Métodos inmunoquímicos (5.6)*). La Unidad Internacional corresponde a la actividad de una determinada cantidad de la preparación de referencia internacional de la inmunoglobulina humana contra la hepatitis A. La correspondencia entre la Unidad Internacional y la preparación de referencia internacional es indicada por la Organización Mundial de la Salud.

La actividad indicada no es inferior a 600 UI por mililitro y ni inferior a la actividad indicada. Los límites de confianza ( $P = 0,95$ ) de la actividad determinada no son inferiores a 80%, ni superiores a 125%.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Ver la monografía de *Inmunoglobulina Humana Normal*.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. Ver la monografía de *Inmunoglobulina Humana Normal*. En el rótulo se indica el número de Unidades Internacionales por mililitro.



## INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA LA HEPATITIS B *Immunoglobulinum Humanum Hepatitis B*

La inmunoglobulina humana contra la hepatitis B es una preparación estéril, líquida o liofilizada conteniendo inmunoglobulinas, principalmente la inmunoglobulina G. La preparación es destinada a ser administrada por vía intramuscular. Es obtenida a partir del plasma proveniente de dadores seleccionados conteniendo anticuerpos contra el virus de la hepatitis B. Puede ser adicionada a ella inmunoglobulina humana normal. La inmunoglobulina humana contra el virus de la hepatitis B satisface a las exigencias establecidas en la monografía *Inmunoglobulina Humana Normal*, excepto en lo que se refiere al número mínimo de dadores y al tenor mínimo en proteínas totales.

### DETERMINACIÓN

La actividad de la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B es evaluada por comparación con la actividad de una preparación de referencia medida en Unidades Internacionales, por medio de un ensayo con sensibilidad y especificidad apropiadas (Proceder conforme descrito en *Métodos inmunoquímicos (5.6)*). La Unidad Internacional corresponde a la actividad de una determinada cantidad de la preparación de referencia internacional de la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B. La correspondencia entre la Unidad Internacional y la preparación de referencia es indicada por la Organización Mundial de la Salud.

La actividad indicada no es inferior a 100 UI por mililitro, ni inferior a la actividad indicada. Los límites de confianza ( $P = 0,95$ ) de la actividad determinada no son inferiores a 80%, ni superiores a 125%.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple el establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

### ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA LA HEPATITIS B PARA USO INTRAVENOSO *Immunoglobulinum Humanum Hepatitis B ad Usus Intravenosum*

La inmunoglobulina humana contra la hepatitis B para uso intravenoso es una preparación estéril, líquida o liofilizada conteniendo inmunoglobulinas, principalmente la inmunoglobulina G. Es obtenida a partir del plasma proveniente de dadores portadores de anticuerpos específicos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B. Puede ser adicionada de inmunoglobulina humana normal para administración por vía intravenosa. La inmunoglobulina humana contra la hepatitis B para uso intravenoso satisface las exigencias

establecidas en la monografía *Inmunoglobulina Humana Normal para Administración por Vía Intravenosa* excepto en lo que se refiere al número mínimo de dadores, al tenor mínimo en proteínas totales y al límite de osmolalidad.

### DETERMINACIÓN

La actividad de la inmunoglobulina humana contra la hepatitis B para administración por vía intravenosa es evaluada por comparación del título en anticuerpos de la muestra con la actividad de una preparación de referencia medida en Unidades Internacionales, por medio de un inmuno-determinación con sensibilidad y especificidad apropiadas (Proceder conforme descrito en *Métodos inmunoquímicos (5.6)*). La Unidad Internacional corresponde a la actividad de una determinada cantidad de la preparación internacional de referencia de la inmunoglobulina de la hepatitis B. A correspondencia entre la Unidad Internacional y la preparación de referencia internacional es indicada por la Organización Mundial de la Salud.

La actividad indicada no es inferior a 50 UI por mililitro. La actividad determinada no es inferior a la actividad indicada. Los límites de confianza ( $P = 0,95$ ) de la actividad determinada no son inferiores a 80%, ni superiores a 125%.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Ver la monografía de *Inmunoglobulina Humana Normal para Administración por Vía Intravenosa*.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. Ver la monografía de *Inmunoglobulina Humana Normal para Administración por Vía Intravenosa*. En el rótulo se indica el número mínimo de Unidades Internacionales por recipiente.

## INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA LA RABIA *Immunoglobulinum Humanum Rabicum*

La inmunoglobulina humana contra la rabia es una preparación estéril, líquida o liofilizada conteniendo inmunoglobulinas, principalmente la inmunoglobulina G. La preparación es destinada a ser administrada por vía intramuscular. Es obtenida a partir del plasma proveniente de dadores portadores de anticuerpos específicos contra la rabia. Puede ser adicionada a ella la inmunoglobulina humana normal. La inmunoglobulina humana contra la rabia satisface a las exigencias establecidas en la monografía *Inmunoglobulina Humanas Normal* excepto en lo que se refiere al número mínimo de dadores y al tenor mínimo en proteínas totales.

### DETERMINACIÓN

La actividad de la inmunoglobulina humana contra la rabia es evaluada por comparación entre la dosis necesaria para neutralizar el poder infeccioso del virus de la rabia y la dosis de una preparación de referencia medida en Unidades Internacionales necesaria para asegurar el mismo grado de

neutralización (*Métodos inmunoquímicos (5.6)*). Realizar la calibración en cultivos celulares sensibles y revelar la presencia del virus no neutralizado por inmunofluorescencia. La Unidad Internacional corresponde a la actividad neutralizante específica para el virus de la rabia de una determinada cantidad de una preparación de referencia internacional de inmunoglobulina humana contra la rabia.

La correspondencia entre la Unidad Internacional y la preparación de referencia internacional es indicada por la Organización Mundial de la Salud.

Realizar la calibración en células sensibles apropiadas. Utilizar la línea celular BHK 21, multiplicada en el medio de cultivo descrito a continuación, y someter entre 18 a 30 pasajes a partir del lote semilla del ATCC. Recolecte las células después de una incubación de 2 a 4 días. Tratar las células con tripsina. Preparar una suspensión de 500 000 células por mililitro (suspensión de células). Para aumentar a sensibilidad de las células junte, si necesario, 10 minutos antes de la utilización de esta suspensión, 10 µg de dietilaminoetil dextrano por mililitro.

Utilizar una cepa de virus fija multiplicada en células sensibles, por ejemplo, la cepa CVS adaptada al cultivo en la línea celular BHK 21 (suspensión madre del virus). Titular la suspensión madre del virus del siguiente modo:

Preparar una serie de diluciones de la suspensión del virus. En placas con cámaras para cultivos celulares (8 cámaras por placa), distribuir 0,1 mL de cada dilución. Añadir 0,1 mL del medio de cultivo y 0,2 mL de la suspensión de células. Incubar a 37 °C en atmósfera de dióxido de carbono, durante 24 horas. Fijar, core por inmunofluorescencia y realizar los cálculos según las indicaciones descritas a continuación. Determinar el título de la suspensión madre del virus y preparar una dilución de trabajo del virus correspondiente a 100 DICC<sub>50</sub> por 0,1 mL.

En cada ensayo verificar la cantidad del virus realizando una titulación control: a partir de la dilución correspondiente a 100 DICC<sub>50</sub> por 0,1 mL, realizar tres diluciones sucesivas de razón 10. Distribuir respectivamente 0,1 mL de cada dilución en cuatro cámaras conteniendo 0,1 mL del medio de cultivo y añadir 0,2 mL de la suspensión de células. El ensayo sólo es válido si el título se sitúa entre 30 y 300 DICC<sub>50</sub>.

Diluir la preparación de referencia con medio de cultivo no suplementario hasta la concentración de 2 UI por mililitro (dilución madre de referencia y conservar a una temperatura inferior a -80 °C). Preparar dos prediluciones apropiadas (1/8 y 1/10) de la dilución madre de referencia de modo que la dilución de la preparación de referencia que reduce de 50% el número de campos fluorescentes en la placa de cultivo celular se encuentre entre las cuatro diluciones. Añadir 0,1 mL de medio a cada cámara, excepto en la 1ª de cada una de dos filas a las cuales se junta, respectivamente, 0,2 mL de las dos prediluciones de la dilución madre de referencia y a continuación transferir 0,1 mL sucesivamente para las otras cámaras.

Diluir la muestra a 1/100 con medio de cultivo no suplementado (dilución madre de inmunoglobulina) para reducir al mínimo los errores debidos a la viscosidad de la preparación no diluida. Prepare tres prediluciones apropiadas de la dilución madre de inmunoglobulina de modo que la dilución de la muestra que reduce de 50% el número de campos fluorescentes en la placa de cultivo celular se encuentre entre las cuatro diluciones.

Añadir 0,1 mL de medio a cada cámara, excepto en la 1ª de cada una de tres filas a las cuales se adiciona respectivamente 0,2 mL de las tres prediluciones de la dilución madre de inmunoglobulina. Preparar una serie de diluciones de razón 2 transfiriendo 0,1 mL sucesivamente para las otras cámaras.

A todas las cámaras conteniendo las diluciones de la preparación de referencia y las diluciones de la muestra, añadir 0,1 mL de la suspensión de virus correspondiente a 100 DICC<sub>50</sub> por 0,1 mL (dilución de trabajo), agitar manualmente y dejar en reposo a 37 °C en atmósfera de dióxido de carbono durante 90 minutos, añadir 0,2 mL de la suspensión de células agitar manualmente y deje en reposo a 37 °C en atmósfera de dióxido de carbono durante 24 horas. Después de 24 horas eliminar el medio y retirar las paredes de plástico.

Lavar las cámaras monocelulares con tampón fosfato salino de pH 7,4, y después con una mezcla de 20 volúmenes de agua y 80 volúmenes de acetona y fije durante 3 minutos con una mezcla de 20 volúmenes de agua y 80 volúmenes de acetona a -20 °C. Esparcir en las láminas el conjugado fluorescente de suero antirrábico listo para ser utilizado.

Dejar en reposo durante 30 minutos a 37 °C en una atmósfera con una humedad muy elevada. Lavar con tampón fosfato salino de pH 7,4 y secar. Examinar 20 campos de cada cámara con una ampliación de 250 veces con un microscopio equipado para lectura con fluorescencia. Registrar el número de campos conteniendo, como mínimo, una célula fluorescente. Verificar la dosis del virus de prueba utilizado en la placa para la titulación del virus y determinar la dilución de la preparación de referencia y de la muestra que reduce de 50% el número de campos fluorescentes realizando los cálculos para el conjunto de las dos o tres diluciones, por medio de un análisis de probabilidad iterativa. El ensayo sólo es válido cuando el análisis estadístico demuestra una inclinación significativa de la curva dosis/efecto y no revela desvío de la linealidad o del paralelismo.

La actividad indicada es, por lo menos, de 150 UI por mililitro.

La actividad determinada no es inferior, ni superior a 2 veces la actividad indicada. Los límites de confianza (P = 0,95) de la actividad determinada no son inferiores a 80%, ni superiores a 125%.

**MEDIO DE CULTIVO PARA EL CRECIMIENTO DE LAS CÉLULAS BHK 21**

Los medios comercializados con una composición ligeramente diferente de aquella que se indica pueden igualmente ser utilizados.

Cloruro de sodio	6,4 g
Cloruro de potasio	0,40 g
Cloruro de calcioanhidro	0,20 g
Sulfato de magnesio heptahidratado	0,20 g
Fosfato de sodiomonohidratado	0,124 g
Glucosamonohidratada	4,5 g
Nitrato férrico monohidratado	0,10 mg
Clorhidrato de L-arginina	42,0 mg
L-cistina	24,0 mg
L-histidina	16,0 mg
L-isoleucina	52,0 mg
L-leucina	52,0 mg
Clorhidrato de L-lisina	74,0 mg
L-fenilalanina	33,0 mg
L-treonina	48,0 mg
L-triptofano	8,0 mg
L-tirosina	36,0 mg
L-valina	47,0 mg
L-metionina	15,0 mg
L-glutamina	0,292 g
I-inositol	3,60 mg
Cloruro de colina	2,0 mg
Ácido fólico	2,0 mg
Nicotinamida	2,0 mg
Pantotenato de calcio	2,0 mg
Clorhidrato de piridoxal	2,0 mg
Clorhidrato de tiamina	2,0 mg
Riboflavina	2,0 mg
Rojo de fenol	15,0 mg
Bicarbonato de sodio	2,75 g
Agua q.s.p.	1000 mL

Adicione al medio el siguiente suplemento:

Suero fetal de vitela (calentado durante 30 minutos a 56 °C)	10%
Caldo triptosa fosfato	10%
Bencilpenicilina sódica	60 mg/L
Estreptomina	0,1 g/L

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

Ver la monografía de *Inmunoglobulina Humana Normal*.

**ETIQUETADO**

Ver la monografía *Inmunoglobulina Humana Normal*. En el rótulo se indica el número de Unidades Internacionales por recipiente.

---

**INMUNOGLOBULINA HUMANA  
CONTRA LA RUBÉOLA**  
**Immunoglobulinum Humanum Rubellae**


---

La inmunoglobulina humana contra la rubéola es una preparación estéril, líquida o liofilizada conteniendo inmunoglobulinas, principalmente la inmunoglobulina G. La preparación es destinada a ser administrada por vía intramuscular. Es obtenida a partir del plasma conteniendo anticuerpos específicos contra el virus de la rubéola. Puede ser adicionada de inmunoglobulina humana normal. La inmunoglobulina humana contra la rubéola satisface a las exigencias establecidas en la monografía *Inmunoglobulina Humana Normal*, excepto en lo que se refiere al número mínimo de dadores y al tenor mínimo en proteínas totales.

**DETERMINACIÓN**

La actividad de la inmunoglobulina humana contra la rubéola es evaluada por comparación con la actividad de una preparación de referencia medida en Unidades Internacionales, por medio de un ensayo apropiado de inhibición de hemaglutinación. La Unidad Internacional corresponde a la actividad de una determinada cantidad de la preparación de referencia internacional de suero humano contra la rubéola. La correspondencia entre la Unidad Internacional y la preparación de referencia internacional es indicada por la Organización Mundial de la Salud.

La actividad indicada no es inferior a 4500 UI por mililitro. Los límites de confianza ( $P = 0,95$ ) de la actividad determinada no son inferiores a 50%, ni superiores a 200%.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

Ver la monografía de *Inmunoglobulina Humana Normal*.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente. Ver la monografía de *Inmunoglobulina Humana Normal*. En el rótulo se indica el número de Unidades Internacionales por mililitro.

---

**INMUNOGLOBULINA HUMANA  
CONTRA EL SARAMPIÓN**  
**Immunoglobulinum Humanum Morbillicum**


---

La inmunoglobulina humana contra el sarampión es una preparación estéril; líquida, o liofilizada conteniendo inmunoglobulinas, principalmente la inmunoglobulina G. La preparación es destinada a ser administrada por vía intramuscular. Es obtenida a partir del plasma conteniendo anticuerpos específicos contra el virus del sarampión. Puede ser adicionada de inmunoglobulina humana normal. La inmunoglobulina humana contra el sarampión satisface a las exigencias establecidas en la monografía *Inmunoglobulina Humana Normal*, excepto en lo que se refiere al número mínimo de dadores y al tenor mínimo en proteínas totales.

## DETERMINACIÓN

La actividad de la preparación líquida, o de la preparación liofilizada reconstituida según las indicaciones contenidas en el rótulo es, por lo menos, de 50 UI de anticuerpos neutralizantes del virus del sarampión por mililitro.

La actividad es evaluada por comparación entre el título en anticuerpos de la muestra y de una preparación de referencia medida en unidades internacionales, utilizando una dosis de prueba de virus del sarampión en cultivo celular apropiado.

La Unidad Internacional corresponde a la actividad neutralizante específica para el virus del sarampión de una determinada cantidad de la preparación internacional de referencia del suero humano del sarampión.

La correspondencia entre la Unidad Internacional y la preparación de referencia internacional es indicada por la Organización Mundial de la Salud.

Preparar diluciones seriadas de la muestra y de la preparación de referencia. Mezclar volúmenes iguales de cada dilución y de una suspensión de virus del sarampión conteniendo cerca de 100 DICC<sub>50</sub> en 0,1 mL. Incubar esas mezclas al abrigo de la luz a 37 °C durante 2 horas. Utilizar, por lo menos, seis cultivos celulares para cada mezcla e inocular 0,2 mL de la mezcla por cultivo. Incubar, por lo menos, durante 10 días. Examinar los cultivos cuanto al desarrollo del virus.

Determinar la actividad comparando la dilución que contiene la menor cantidad de la muestra que haya neutralizado el virus con la de la preparación de referencia que manifieste idéntica actividad. Calcular la actividad de la muestra en unidades internacionales de anticuerpos neutralizantes del virus del sarampión por mililitro.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Ver la monografía de *Inmunoglobulina Humana Normal*.

## ETIQUETADO

Ver la monografía *Inmunoglobulina Humana Normal*. En el rótulo se indica el número de Unidades Internacionales por recipiente.

---

### INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA EL TÉTANO *Immunoglobulinum Humanum Tetanicum*

---

La inmunoglobulina humana contra el tétano es una preparación estéril; líquida, o liofilizada conteniendo inmunoglobulinas, principalmente la inmunoglobulina G. Es obtenida a partir del plasma conteniendo anticuerpos específicos contra la toxina del *Clostridium tetani*. Puede ser adicionada de inmunoglobulina humana normal. La inmunoglobulina humana contra el tétano satisface a las exigencias establecidas en la monografía *Inmunoglobulina Humana*

*Normal*, excepto en lo que se refiere al número mínimo de dadores y al tenor mínimo en proteínas totales.

Durante la producción es conveniente ser establecida una relación satisfactoria entre la actividad determinada por inmuno determinación por el método *Determinación de la actividad humana contra el tétano* y la actividad determinada por el método *Actividad antitóxica en ratones* en *Determinación*.

## DETERMINACIÓN

### Actividad antitóxica en ratones

Evaluar la actividad por la determinación de la dosis que permite asegurar la protección de ratones contra los efectos paralizantes de una determinada dosis de toxina tetánica. Esa dosis es comparada con una preparación de referencia de una inmunoglobulina humana tetánica medida en unidades internacionales, necesaria para asegurar la misma protección. La Unidad Internacional de antitoxina corresponde a la actividad neutralizante específica relativamente a la toxina tetánica contenida en una determinada cantidad del estándar internacional constituido por la inmunoglobulina humana liofilizada. La correspondencia entre la Unidad Internacional y el Estándar Internacional es indicada por la Organización Mundial de la Salud. La inmunoglobulina humana contra el tétano es medida en unidades internacionales por comparación con el estándar internacional.

*Elección de los animales.* Utilizar ratones con peso comprendido entre 16 y 20 g.

*Preparación de la toxina de prueba.* Preparar la toxina de prueba por un método apropiado a partir del filtrado estéril de una cultivo de *C. tetani* en medio líquido. Los dos métodos a continuación referidos son dados a título de ejemplo, pero cualquier otro método apropiado puede ser utilizado.

(1) Al filtrado de un cultivo de cerca de nueve días, añadir 1 a 2 volúmenes de glicerina y conservar la mezcla en el estado líquido a una temperatura ligeramente inferior a 0 °C.

(2) Precipitar la toxina por adición al cultivo de sulfato de amonio, secar el precipitado al vacío en presencia de pentóxido de fósforo, pulverizarlo y conservarlo seco en ampollas cerradas al vacío en presencia de pentóxido de fósforo.

*Determinación de la dosis de la toxina de prueba (dosis Lp/10).* Preparar una solución de la preparación de referencia en líquido apropiado de modo que contenga 0,5 UI de antitoxina por mililitro. Si la toxina estuviese conservada en estado seco, reconstituirla usando un líquido apropiado. Preparar una serie de mezclas de la solución de la preparación de referencia y de la muestra de modo que cada una contenga 2 mL de la solución de la preparación de referencia y una cantidad variable de la muestra. Completar cada mezcla con el mismo volumen final de 5 mL utilizando un líquido apropiado. Dejar en reposo y al abrigo de la luz, durante 60 minutos. Utilizar un grupo de



seis ratones para cada mezcla. Inyectar a cada uno de ellos, por vía subcutánea, 0,5 mL de la mezcla atribuida a su grupo. Mantener los ratones en observación durante 96 horas. Los que fueren alcanzados por parálisis pueden ser sacrificados. La dosis de prueba de la toxina corresponde a la cantidad presente en 0,5 mL de la mezcla conteniendo la menor cantidad de toxina que provoca, durante el período de observación, la parálisis en los 6 ratones a los cuales fue administrada, a pesar de la neutralización parcial debido a preparación de referencia.

#### Determinación de la actividad de la inmunoglobulina

Preparar una solución de la preparación de referencia en líquido apropiado de modo que contenga 0,5 UI de antitoxina por mililitro. Preparar una solución de la toxina de prueba en líquido apropiado de modo que contenga 5 dosis/ mL. Preparar una serie de mezclas de la solución de la toxina de prueba y de la muestra de modo que contengan cada una 2 mL de la solución de la toxina de prueba y una cantidad variable de la muestra. Completar cada mezcla con el mismo volumen final de 5 mL con líquido apropiado. Preparar una segunda serie de mezclas de la solución de la toxina de prueba y de la solución de la preparación de referencia de modo que contenga cada una 2 mL de la solución de la toxina de prueba y una cantidad variable de la preparación de referencia. En esa segunda serie, la dilución media de la preparación de referencia corresponde a la mezcla que contiene 1 UI de antitoxina (2 mL de la solución de la preparación de referencia). Completar cada mezcla con el mismo volumen final de 5 mL, utilizando un líquido apropiado. Dejar en reposo las mezclas de las dos series al abrigo de la luz, durante 60 minutos. Utilizar un grupo de seis ratones para cada mezcla. Inyectar a cada uno de ellos por vía subcutánea, 0,5 mL de la mezcla atribuida a su grupo. Mantener los ratones en observación durante 96 horas. Los que fueren alcanzados por parálisis pueden ser sacrificados. La mezcla conteniendo la cantidad máxima de inmunoglobulina que no protege ningún ratón de la parálisis corresponde a 1 UI. Esa cantidad sirve para calcular la actividad de la inmunoglobulina en unidades internacionales por mililitro.

El ensayo sólo es válido si todos los ratones inoculados con la mezcla conteniendo, hasta, 2 mL de la solución de la preparación de referencia fueren alcanzados por parálisis y si todos los ratones inoculados con las mezclas conteniendo mayores volúmenes de esa solución no presentan síntomas de parálisis.

#### Determinación de la actividad de la inmunoglobulina humana contra el tétano

La actividad de la inmunoglobulina humana contra el tétano es evaluada por comparación del título de anticuerpos de la muestra y el de una preparación de referencia, medida en unidades internacionales, con el auxilio de un ensayo de inmuno determinación con sensibilidad y especificidad apropiadas (*Métodos inmunoquímicos*). La inmunoglobulina humana contra el tétano es medida en unidades internacionales por comparación con el estándar internacional. La actividad indicada no es inferior a 100 UI de antitoxina tetánica por mililitro. La actividad determinada no es infe-

rior a la actividad indicada. Los límites de confianza ( $P = 0,95$ ) de la actividad determinada no son inferiores a 80%, ni superiores a 125%.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Ver la monografía de *Inmunoglobulina Humana Normal*.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. Ver la monografía *Inmunoglobulina Humana Normal*. El rótulo debe indicar el número de unidades internacionales contenido en el frasco.

---

### INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA LA VARICELA *Immunoglobulinum Humanum Varicellae*

---

La inmunoglobulina humana contra la varicela es una preparación estéril, líquida o liofilizada conteniendo inmunoglobulinas, principalmente la inmunoglobulina G. La preparación es destinada a ser administrada por vía intramuscular. Es obtenida a partir del plasma conteniendo anticuerpos específicos contra el *Herpesvirus varicellae*. Puede ser adicionada de inmunoglobulina humana normal. La inmunoglobulina humana contra varicela satisface a las exigencias establecidas en la monografía *Inmunoglobulina Humana Normal*, excepto en lo que se refiere al número mínimo de dadores, al tenor mínimo en proteínas totales y, en los casos autorizados, al ensayo de los anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B.

#### DETERMINACIÓN

La actividad de la inmunoglobulina humana contra la varicela es evaluada por comparación con la actividad de una preparación de referencia medida en Unidades Internacionales, por medio de un ensayo con sensibilidad y especificidad apropiadas (Proceder conforme descrito en *Métodos inmunoquímicos* (5.6)). La Unidad Internacional corresponde a la actividad de una determinada cantidad de la preparación de referencia internacional de la inmunoglobulina humana contra la varicela. La correspondencia entre la Unidad Internacional y la preparación de referencia internacional es indicada por la Organización Mundial de la Salud.

La actividad determinada no es inferior a 100 UI por mililitro, ni inferior a la actividad indicada. Los límites de confianza ( $P = 0,95$ ) de la actividad determinada no son inferiores a 80%, ni superiores a 125%.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Ver la monografía de *Inmunoglobulina Humana Normal*.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. Ver la monografía de *Inmunoglobulina Humana Normal*. En el rótulo se indica el número de Unidades Internacionales por mililitro.

## INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA LA VARICELA PARA USO INTRAVENOSO

### Immunoglobulinum Humanum Varicellae ad Usum Intravenosum

La inmunoglobulina humana contra la varicela para uso intravenoso es una preparación estéril, líquida o liofilizada conteniendo inmunoglobulinas, principalmente la inmunoglobulina G. Es obtenida a partir del plasma conteniendo anticuerpos específicos contra el herpes virus humano 3 (virus de la varicela-zoster 1). Puede ser adicionada de inmunoglobulina humana normal para administración por vía endovenosa. La inmunoglobulina humana contra la varicela para uso intravenoso satisface a las exigencias establecidas en la monografía *Inmunoglobulina Humana Normal para Administración por Vía Intravenosa* excepto en lo que se refiere al número mínimo de dadores, al tenor mínimo en proteínas totales y al límite de osmolalidad.

#### DETERMINACIÓN

La actividad de la inmunoglobulina humana contra la varicela para uso intravenoso es evaluada por comparación del título de anticuerpos de la muestra con la actividad de una preparación de referencia medida en Unidades Internacionales, por medio de una inmuno determinación con sensibilidad y especificidad apropiadas (Proceder conforme descrito en *Métodos inmunoquímicos (5.6)*). La Unidad Internacional corresponde a la actividad de una determinada cantidad de la preparación de referencia internacional de la inmunoglobulina humana contra la varicela. La correspondencia entre la Unidad Internacional y la preparación de referencia internacional es indicada por la Organización Mundial de Salud.

La actividad indicada no es inferior a 25 UI por mililitro. La actividad determinada no es inferior a la actividad indicada. Los límites de confianza ( $P = 0,95$ ) de la actividad determinada no son inferiores a 80%, ni superiores a 125%.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Ver la monografía *Inmunoglobulina Humana Normal para Administración por Vía Intravenosa*.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. Ver la monografía de *Inmunoglobulina Humana Normal para Administración por Vía Intravenosa*. En el rótulo se indica el número de Unidades Internacionales por mililitro.

## INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL

### Immunoglobulinum Humanum Normale

Inmunoglobulina humana normal es una preparación estéril, líquida o liofilizada, conteniendo principalmente IgG. Otras proteínas también pueden estar presentes. La inmunoglobulina humana normal conteniendo anticuerpos IgG puede ser administrada vía intramuscular o vía subcutánea. La inmunoglobulina humana normal es obtenida del plas-

ma humano, el cual cumple los requisitos de la monografía de *Plasma Humano para Fraccionamiento*. No debe ser adicionado antibiótico en la preparación.

El método de preparación debe incluir una o más etapas que demuestren retirar o inactivar agentes infecciosos conocidos. Si sustancias son usadas para inactivación viral, deberá demostrar que no hay ningún residuo en la preparación final que presente efectos adversos en los pacientes tratados con la inmunoglobulina. Es necesario demostrar, por medio de pruebas adecuadas en animales y evaluación durante los ensayos clínicos, que el producto es bien tolerado cuando administrado por vía intramuscular, o subcutánea. La inmunoglobulina humana normal es preparada con banco de plasma de por lo menos 1000 dadores, por un método conocido que proporciona un producto final estéril y con concentración de proteínas de 160 g/L, conteniendo anticuerpos de, por lo menos, dos agentes (de los cuales un viraly un bacteriano) disponibles en la Preparación de Referencia, o Estándar Internacional. La concentración de cada anticuerpo debe ser, por lo menos, diez veces mayor que en el banco de plasma inicial.

Sila inmunoglobulina humana normal fuese preparada para la administración subcutánea, el método de producción debe ser adecuado para un rendimiento consistente del producto que cumple con la prueba de función  $F_c$  de la inmunoglobulina. La inmunoglobulina humana normal es preparada como una solución estabilizada, por ejemplo, en una solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v); en solución de glicina 2,25% (p/v); o, sila preparación es liofilizada, en solución de glicina 6% (p/v). Preparaciones multidosis deben contener un agente antimicrobiano. Preparaciones dosis única no deben contener agentes antimicrobianos. En el producto final la cantidad de agentes antimicrobianos o estabilizadores usados no debe presentar efectos nocivos a la salud. La sustancia debe ser filtrada a través de filtro de retención de las bacterias (filtración esterilizante). La preparación puede subsiguientemente ser liofilizada y los frascos vedados al vacío, o con un gas inerte.

La estabilidad de la preparación debe ser demostrada, por medio de pruebas adecuadas, durante el desarrollo del estudio de estabilidad.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Realizar en la muestra ensayos de precipitación con una gama apropiada de sueros específicos de diferentes especies de animales domésticos. Es recomendable que el ensayo sea realizado con sueros específicos de las proteínas plasmáticas de cada especie de animal doméstico corrientemente utilizado para la preparación de productos de origen biológico. La inmunoglobulina humana normal contiene proteínas de origen humano y da resultados negativos con los sueros específicos de las proteínas plasmáticas de otras especies.

**B.** Realizar en la muestra un ensayo de inmunoelectroforesis según técnica apropiada. Usando un antisuero humano normal, comparar el suero humano normal con la muestra diluida para contener 10 g/L de proteínas. El componen-

te principal de la muestra corresponde al componente IgG del suero humano normal, pudiendo existir otras proteínas plasmáticas en pequeñas cantidades. Si la albumina humana fue adicionada como estabilizante, puede ser vista como un compuesto importante.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** La preparación líquida es clara o amarillo pálido o ligeramente marrón durante el almacenamiento, pudiendo presentar una leve turbidez o una pequeña cantidad de formación de partículas. La preparación liofilizada es un polvo o sólido de masa friable, blanco o ligeramente amarillento. Para la preparación liofilizada, la reconstitución debe ser de acuerdo con el etiquetado, inmediatamente antes de la identificación y otras pruebas, excepto para *Solubilidad y Agua*.

**pH (5.2.19).** 5,0 a 7,2. Diluir la preparación a ser examinada en una solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) a una concentración de proteínas de 1% (p/v).

**Osmolalidad (5.2.28).** No es inferior a 240 mosmol/kg.

**Solubilidad.** Para la preparación liofilizada, añadir el volumen del diluyente de acuerdo con el rótulo. La preparación se disuelve completamente dentro de 20 minutos a una temperatura de 20 °C a 25 °C.

**Composición proteica.** Proceder conforme descrito en *Electroforesis (5.2.22)*, utilizar la técnica *Electroforesis de zona*. Utilizar tiras adecuadas de gel de acetato de celulosa o de agarosa, como medio soporte, y tampón barbital pH 8,6 como solución electrolítica. Si el acetato de celulosa es el material soporte, utilizar el método descrito a continuación. Si es el gel de agarosa, y porque él es normalmente parte del sistema automático, utilizar el manual de instrucción del fabricante.

**Solución de la muestra:** diluir la muestra con solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) hasta una concentración de 50 g/L en proteínas.

**Solución de referencia:** reconstituir un estándar de referencia para electroforesis de inmunoglobulina humana y diluir con solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) hasta la concentración de 5% (p/v) en proteínas.

**Adecuabilidad del sistema:** en el electroforetograma obtenido con la *Solución de referencia*, en gel de acetato de celulosa o de agarosa, la proporción de proteínas en la banda principal está de acuerdo con los límites establecidos en el prospecto que acompaña la preparación de referencia.

**Procedimiento:** aplicar en la tira 2,5 µL de la *Solución muestra* o 0,25 µL por mililitro si fue utilizada una tira más estrecha. Para otras tiras, aplicar de la misma manera el mismo volumen de la *Solución de referencia*. Aplicar un campo eléctrico adecuado de forma que la banda de albumina del suero humano, aplicada en la tira control, migre, por lo menos, 30 mm. Colorear la tira con negro de amido 10B SR por 5 minutos. Descolorar con una mezcla de áci-

do acético glacial y metanol (10:90) de forma que el fondo esté libre de coloración. Desarrollar la transparencia de las tiras con una mezcla de ácido acético glacial y metanol (19:81). Medir la absorbancia de la banda en instrumentos de respuesta lineal y largo de onda de 600 nm. Calcular el resultado como el promedio de tres medidas de cada banda.

La movilidad de la proteína no es mayor que 10% de la banda proteica principal.

**Distribución del tamaño molecular.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 280 nm; columna de 600 mm de largo y 7,5 mm de diámetro interno o de 300 mm de largo y 7,8 mm de diámetro interno, empaquetada con gel de sílice hidrofílica (de un grado adecuado para fraccionamiento de proteínas globulares con masa molecular relativa entre 10 000 y 500 000); flujo de la *Fase móvil* de 0,5 mL/minuto.

**Fase móvil:** disolver 4,873 g de fosfato de sodio dibásico dihidratado, 1,741 g de fosfato de sodio monobásico monohidratado, 11,688 g de cloruro de sodio y 50 mg de azida sódica en 1000 mL de agua.

**Solución muestra:** diluir la muestra con solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) hasta concentración apropiada al sistema cromatográfico utilizado. La banda de concentración de 4 g/L a 12 g/L y la inyección de 50 µg a 600 µg de proteínas normalmente adecuada.

**Solución estándar:** diluir el estándar de inmunoglobulina humana con solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) hasta obtener una concentración en proteínas igual a la de la *Solución muestra*.

En el cromatograma obtenido con la *Solución estándar*, el pico principal corresponde al monómero de IgG y hay un pico correspondiente al dímero con retención relativa del pico principal de 0,85. Identificar los picos en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra* por comparación con el cromatograma de la *Solución estándar*; ningún pico con el tiempo de retención menor que el del dímero corresponde a los polímeros y agregados. La preparación a ser examinada cumple con la prueba si el cromatograma obtenido con la *Solución muestra* atiende los siguientes ítems:

- El tiempo de retención relativa, en relación al pico correspondiente del cromatograma obtenido con la *Solución estándar*, es de  $1 \pm 0,02$  para el monómero y el dímero;
- **Área bajo el pico:** la suma de las áreas bajo los picos del monómero y dímero representa no menos que 85% del área total del cromatograma y la suma de las áreas bajo los picos de los polímeros y agregados no representa más que 10% del área total del cromatograma. Esa exigencia no se aplica a las preparaciones a las que se agregó albumina como estabilizante; en el caso de preparaciones estabilizadas con albumina, se realiza un ensayo de distribución del tamaño molecular durante la fabricación antes de la adición del estabilizante.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Agua.** Determinada por un método apropiado como el *Método semimicro (5.2.20.3)*, *Pérdida por desecación (5.2.9)* o *Espectrofotometría de absorción en infrarrojo (5.2.14)*. No más que 2%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Cumplela prueba. Inyectar en cada conejo, por quilogramo de masa corporal, un volumen correspondiente a 1 mL de inmunoglobulina.

## DETERMINACIÓN Anticuerpo anti-D

Sila inmunoglobulina normal es para administración subcutánea, debe cumplir con la *Determinación de la inmunoglobulina humana anti-D (5.5.1.15)* en la inmunoglobulina normal para administración intravenosa.

### Anticuerpo para el antígeno de superficie de la Hepatitis B

Determinar por un *Método Inmunoquímico (5.6)* apropiado. No es inferior a 0,5 UI/g de inmunoglobulina.

### Anticuerpo para Virus de la Hepatitis A

Sila intención fuese usar para la profilaxis de la Hepatitis A, debe cumplir con los siguientes requisitos adicionales. Determinar el contenido de anticuerpos por comparación con la preparación de un estándar de referencia calibrado en UI, usando un *Método Inmunoquímico (5.6)* apropiado, específico y sensible.

La Unidad Internacional es la cantidad de actividad del estándar internacional de inmunoglobulina antihepatitis A. El equivalente en la Unidad del estándar internacional está declarado por la Organización Mundial de la Salud.

El estándar de referencia de la Inmunoglobulina Humana contra la Hepatitis A es calibrado en unidades internacionales en comparación con el estándar internacional. La potencia declarada no es menor que 100 UI/mL. La potencia estimada no es menor que la potencia declarada. El intervalo de

confianza ( $P = 0,95$ ) de la potencia estimada no es menor que 80% y ni mayor que 125%.

### Hemaglutininas anti-A y anti-B

Realizar la prueba sila inmunoglobulina humana normal es para la preparación subcutánea. Proceder conforme descrito en *Determinación de títulos de hemaglutininas Anti-A y Anti-B (5.5.1.9)*. Diluir la preparación a ser examinada en la concentración de 30 g/L de inmunoglobulina antes de la preparación de la serie de diluciones a ser usadas en la prueba. La aglutinación es inferior a la dilución de 1:64.

## Proteínas totales

Proceder conforme descrito en *Determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Diluir la muestra con solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) hasta obtener una concentración de cerca de 15 mg de proteínas en 2 mL. A un tubo de centrifuga de fondo redondo, añadir 2 mL de esa solución, 2 mL de molibdato de sodio a 7,5% (p/v) y 2 mL de una mezcla de ácido sulfúrico exento de nitrógeno y agua (1:30). Agitar y centrifugar durante 5 minutos. El líquido sobrenadante debe ser decantado posibilitando que el tubo sea escurrido sobre un papel de filtro. Calcular el tenor en proteínas multiplicando la cantidad de nitrógeno por 6,25. El tenor en proteínas no es inferior a 100 g/L y no es superior a 180 g/L. Contiene, por lo menos, 90% y, como máximo, 100% de la cantidad indicada en el rótulo.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Conservar la preparación líquida en recipiente de vidrio incoloro, al abrigo de la luz y a la temperatura indicada en el rótulo. Conservar la preparación liofilizada en recipiente de vidrio incoloro, a presión reducida o bajo gas inerte, al abrigo de la luz y a una temperatura que no pase 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. El rótulo debe declarar:

- para la preparación líquida, el volumen de la preparación y el contenido proteico deben ser expresados en g/L;
- para la preparación liofilizada, la cantidad de proteínas en el frasco;
- la vía de administración;
- para la preparación liofilizada, el nombre o composición y el volumen del diluyente para reconstitución a ser adicionado;
- cuando aplicable, que la preparación es adecuada para el uso en la profilaxis de la infección de la Hepatitis A;
- cuando aplicable, la actividad de la inmunoglobulina antihepatitis A en UI/mL;
- en las preparaciones multidosis, el nombre y la concentración del agente antimicrobiano.

---

## INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA INTRAVENOSA *Immunoglobulinum Humanum Normale ad Usum Intravenosum*

---

La inmunoglobulina humana normal para administración por vía intravenosa es una preparación estéril, líquida o liofilizada conteniendo inmunoglobulinas, principalmente la inmunoglobulina G (IgG). Pueden estar presentes otras proteínas. Contiene anticuerpos IgG de individuos normales. Esa monografía no se aplica a las preparaciones producidas por un proceso que tenga por fin obtener una preparación conteniendo fragmentos o químicamente modificada. La inmunoglobulina humana normal para administración por vía intravenosa es obtenida a partir de plasma que sa-



tisface a las exigencias de la monografía *Plasma Humano para Fraccionamiento*. No es adicionado al plasma utilizado, ningún antimicrobiano.

El método de preparación comprende una o varias etapas que demostraron que eliminan o inactivan los agentes infecciosos conocidos. Ha sido demostrado que los residuos en el producto final de las sustancias eventualmente utilizadas en los procesos destinados a inactivar los virus no tengan cualquier efecto indeseable en los pacientes tratados con la inmunoglobulina. La inocuidad de la preparación lista para administración por vía intravenosa habrá sido demostrada por ensayos apropiados en animales y por un estudio durante los ensayos clínicos. La inmunoglobulina humana normal para administración por vía intravenosa es preparada a partir del plasma recogido de, por lo menos, 1000 dadores, según un método por medio del cual se sepa posible obtener una preparación que:

- no transmitirá infección;
- en la concentración en inmunoglobulina de 5% (p/v) contiene, por lo menos, dos anticuerpos (un viral y otro bacteriano) para los cuales existe un estándar internacional, o una preparación de referencia; la concentración de tales anticuerpos es, por lo menos, tres veces superior a la de la materia prima inicial; tiene una distribución definida en subclases de la inmunoglobulina G y satisface la prueba de *Determinación de la función  $F_c$  de la inmunoglobulina* (5.5.1.16).

La inmunoglobulina humana normal para administración por vía intravenosa es preparada en la forma de solución estabilizada, o liofilizada. Puede adicionarse un estabilizante. En los dos casos, la preparación es sometida a una filtración esterilizante. Ningún conservante antimicrobiano es adicionado durante el fraccionamiento del plasma y en el banco de plasma final. La estabilidad del productofinal es demostrada por ensayos realizados durante los estudios de desarrollo.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Realizar en la muestra ensayos de precipitación con una gama apropiada de sueros específicos de diferentes especies

de animales domésticos. Es recomendable que el ensayo sea realizado con sueros específicos de las proteínas plasmáticas de cada especie de animal doméstico corrientemente utilizado para la preparación de productos de origen biológico. La inmunoglobulina humana normal contiene proteínas de origen humano y da resultados negativos con los sueros específicos de las proteínas plasmáticas de otras especies.

**B.** Realizar en la muestra un ensayo de inmunoelectroforesis según técnica apropiada descrita en *Métodos Inmunológicos* (5.6). Utilizar un antisuero humano normal, comparar el suero humano normal con la muestra diluida de modo de contener 10 g/L de proteínas. El componente principal de la muestra corresponde al componente IgG del suero humano normal, pudiendo existir otras proteínas

plasmáticas en pequeñas cantidades. Si la albumina humana fue adicionada como estabilizante, puede ser visible como un compuesto importante.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** La preparación líquida es límpida, o ligeramente opalescente e incolora, o amarilla clara. La preparación liofilizada es un polvo blanco, o ligeramente amarillento, o una masa sólida y friable. En el caso de una preparación liofilizada, su reconstitución está hecha según las indicaciones del rótulo inmediatamente antes de realizar la identificación y los ensayos, salvo los de solubilidad y de tenor en agua.

**pH (5.2.19).** El pH de la solución está comprendido entre 4,0 y 7,4. Diluir la muestra con solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) hasta la concentración de 1% (p/v) en proteínas.

**Osmolalidad (5.2.28).** No es inferior a 240 mosmol/kg.

**Solubilidad.** En el caso de una muestra liofilizada, añadir el volumen del diluyente indicado en el rótulo. A una temperatura de 20 °C a 25 °C, la muestra se disuelve, completamente, en 30 minutos.

**Composición en proteínas.** Proceder conforme descrito en *Electroforesis* (5.2.22), utilizar la técnica *Electroforesis de zona*. Utilizar tiras de gel de acetato de celulosa apropiadas, como soporte y tampón barbital pH 8,6, como solución de electrolito.

*Solución muestra:* diluir la muestra con solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) hasta una concentración de 3% (p/v) en inmunoglobulina.

*Solución estándar:* reconstituir un estándar de referencia para electroforesis de inmunoglobulina humana y diluir con solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) hasta la concentración de 3% (p/v) en proteínas.

Aplicar en una tira 4 µL de la *Solución muestra* en spot de 10 mm o aplicar 0,4 µL por milímetro se utilizar una tira más estrecha. En otra tira aplicar, en las mismas condiciones, el mismo volumen de la *Solución estándar*. Aplicar un campo eléctrico apropiado de modo que la banda de la albumina del suero humano normal en un electroforetograma estándar migre, por lo menos, 30 mm. Tratar las tiras con negro de amido 10B SR durante 5 minutos y con una mezcla de 10 volúmenes de ácido acético glacial con 90 volúmenes de metanol durante el tiempo estrictamente necesario para obtener la decoloración de la moldura. Provocar la transparencia de la moldura con una mezcla de 19 volúmenes de ácido acético glacial con 81 volúmenes de metanol. Determinar la absorbancia de las bandas en 600 nm con auxilio de un aparato que en ese largo de onda dé respuesta lineal en el intervalo de medida. Realizar tres determinaciones sobre cada tira y calcular el promedio de las lecturas en cada tira. En el electroforetograma de la muestra, como máximo 5% de las proteínas pueden tener movilidad diferente de la banda principal. Ese límite no es aplicable si fue adicionada albumina a la preparación como

estabilizante; en el caso de preparaciones estabilizadas con albumina, se realiza un ensayo de composición en proteínas durante la producción antes de añadir el estabilizante. El ensayo sólo es válido si en el electroforetograma obtenido con la *Solución estándar*, la proporción de proteínas contenidas en la banda principal está comprendida entre los límites indicados en la literatura que acompaña la preparación del estándar de referencia.

**Distribución del tamaño molecular.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 280 nm; columna de 300 mm de largo y 7,8 mm de diámetro interno, empaquetada con gel de sílice hidrófila para cromatografía. Flujo de la *Fase móvil* de 0,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* disolver 4,873 g de fosfato de sodio dibásico dihidratado, 1,741 g de fosfato de sodio monobásico monohidratado, 11,688 g de cloruro de sodio y 50 mg de azida sódica en 1000 mL de agua.

*Solución muestra:* diluir cantidad de la muestra en solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) hasta concentración apropiada al sistema cromatográfico utilizado. Generalmente, es conveniente una concentración entre 4 g/L y 12 g/L y la inyección de 500 µg a 600 µg de proteína.

*Solución estándar:* diluir el estándar de inmunoglobulina humana con solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) hasta obtener una concentración en proteínas igual a la de la *Solución muestra*.

Inyectar la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. En el cromatograma obtenido con la *Solución estándar*, el pico principal corresponde al monómero IgG y aparece un pico correspondiente al dímero con un tiempo de retención en relación al monómero de cerca de 0,85. Identifique los picos en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra* por comparación con el cromatograma obtenido con la *Solución estándar*; los picos con tiempos de retenciones menores que el del dímero corresponden a los polímeros y a los agregados. La muestra satisface al ensayo si en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra* el tiempo de retención, en relación al pico correspondiente del cromatograma obtenido con la *Solución estándar*, es de  $1 \pm 0,02$  para el monómero y el dímero; y sila suma del monómero y del dímero representa, como mínimo, 90,0% del área total del cromatograma y los polímeros y agregados representan, como máximo, 3,0% del área total. Esa exigencia no se aplica a las preparaciones a las que se le adicionó albumina como estabilizante; en el caso de preparaciones estabilizadas con albumina, realizar un ensayo de distribución del tamaño molecular durante la fabricación antes de la adición del estabilizante.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Agua.** Determinar por uno de los métodos: *Determinación del agua por el método semimicro (5.2.20.3)*, *Pérdida por desecación (5.2.9)* o por *Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (5.2.14)*. Como máximo 2,0%.

**Activador de la precalicreína.** Proceder conforme descrito en *Determinación del título del activador de la precalicreína (5.5.1.11)*. Como máximo, 35 UI/mL, calculado en relación a una dilución de la muestra conteniendo 30 g/L de inmunoglobulina.

## PRUEBA DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Cumplela prueba. Inyectar en cada conejo, por quilogramo de masa corporal, un volumen correspondiente a 1 mL de inmunoglobulina.

## DETERMINACIÓN

### Anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis-B

El tenor de la muestra en anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis-B, determinado por un *Método Inmunoquímico (5.6)* apropiado, no es inferior a 0,5 UI/g de inmunoglobulina.

### Actividad anticomplementaria

Proceder conforme descrito en *Determinación de la actividad anticomplementaria de la inmunoglobulina (5.5.1.13)*. La proporción de complemento consumido es de, como máximo, 50,0% (1 CH<sub>50</sub> por miligramo de inmunoglobulina).

### Hemaglutininas anti-A y anti-B

Proceder conforme descrito en *Determinación de títulos de hemaglutininas anti-A y anti-B (5.5.1.9)*. Realizar los ensayos de las Hemaglutininas anti-A y anti-B. Sila muestra contuviese un tenor de inmunoglobulinas superior a 30 g/L, diluir hasta esa concentración antes de preparar las diluciones para el ensayo. Las diluciones a 1/64 no presentan señales de aglutinación.

### Inmunoglobulina A

Como determinado en *Métodos Inmunoquímicos (5.6)* apropiado, el contenido de inmunoglobulina A no es superior al indicado en el contenido del rótulo.

### Proteínas totales

Diluir la muestra con solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) hasta obtener una concentración de cerca de 15 mg de proteínas en 2 mL. En un tubo de centrifuga de fondo redondo introducir 2 mL de esa solución. Añadir 2 mL de solución de molibdato de sodio a 7,5% (p/v) y 2 mL de una mezcla de 1 volumen de ácido sulfúrico exento de nitrógeno con 30 volúmenes de agua. Agitar, centrifugar durante 5 minutos. El líquido sobrenadante debe ser decantado posibilitando que el tubo sea escurrido sobre un papel de filtro. Dosificar el nitrógeno en el residuo por el método de *Determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Calcular el tenor en proteínas multiplicando la

cantidad de nitrógeno por 6,25. El tenor en proteínas no es inferior a 30 g/L y contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad indicada en el rótulo.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Conservar la preparación líquida en recipiente de vidrio incoloro, al abrigo de la luz y a la temperatura indicada en el rótulo. Conservar la preparación liofilizada en recipiente de vidrio incoloro, la presión reducida o bajo gas inerte, al abrigo de la luz y a una temperatura que no pase 25 °C.

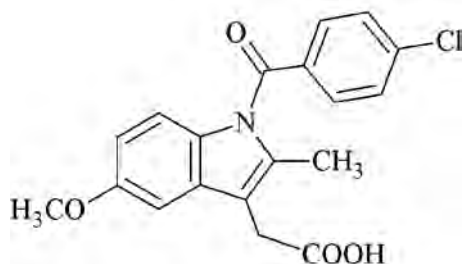
## ETIQUETADO

En el rótulo se indica:

- en el caso de un producto líquido, el volumen de la preparación en el recipiente y el tenor en proteínas expresado en gramos por litro;
- en el caso de un producto liofilizado, la cantidad de proteínas en el frasco;
- la cantidad de inmunoglobulina en el frasco;
- la vía de administración;
- las condiciones de conservación;
- el plazo de validez;
- en el caso del producto liofilizado, el nombre o la composición y el volumen del diluyente;
- la distribución de las subclases de la inmunoglobulina G en la preparación;
- en los casos apropiados, la cantidad de albumina adicionada como estabilizante;
- el tenor máximo de inmunoglobulina A.

## INDOMETACINA

### Indometacinum



$C_{19}H_{16}ClNO_4$ ; 357,79 indometacina; 04889  
Ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-  
acético  
[53-86-1]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o amarillo. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, poco soluble en etanol, cloroformo y éter etílico.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 158 °C a 162 °C.

## IDENTIFICACIÓN

Las pruebas **B.**, **C.** y **D.** pueden ser omitidas si se realiza la prueba **A.**

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de indometacina SQR, preparado de manera idéntica. Si los espectros obtenidos no fueren idénticos, disolver las sustancias, separadamente, en metanol y evaporar hasta sequedad. Obtener nuevos espectros con los residuos.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 300 nm a 400 nm, de solución a 0,0025% (p/v) en mezcla de metanol y ácido clorhídrico (9:1), exhibe máximo en 318 nm. La absorbancia en 318 nm está comprendida entre 0,425 y 0,475.

**C.** Añadir, a 0,1 mL de solución de la muestra a 1% (p/v) en etanol, 2 mL de mezcla, recién preparada, de clorhidrato de hidroxilamina a 25% (p/v) e hidróxido de sodio SR (1:3). Añadir 2 mL de ácido clorhídrico a 20% (p/v), 1 mL de cloruro férrico a 1,3% (p/v) y homogeneizar. Se desarrolla coloración rosavioleta.

**D.** Añadir, a 0,5 mL de solución de la muestra a 1% (p/v) en etanol, 0,5 mL de *p*-dimetilaminobenzaldehído SR. Solubilizar el precipitado formado, bajo agitación. Calentar en baño maría. Se produce coloración verde azulada. Calentar por 5 minutos y enfriar en baño de hielo por 2 minutos. Se forma precipitado y la coloración cambia para verde grisácea. Añadir 3 mL de etanol. La solución se torna clara y de coloración rosa violeta.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando suspensión de gel de sílice HF<sub>254</sub> en fosfato de sodio monobásico a 4,68% (p/v) para preparar el soporte de la cromatoplaqueta, y mezcla de éter de petróleo y éter etílico (30:70), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución de la muestra a 20 mg/mL en metanol. Preparar inmediatamente antes del uso.

**Solución (2):** diluir 1 mL de la *Solución (1)* a 200 mL con metanol, de modo de obtener solución a 0,1 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *So-*

lución (1), diferente de la principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución* (2) (0,5%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar 2 g de la muestra y proceder conforme descrito en *Método IV*. Preparar la solución estándar utilizando 4 mL de *Solución estándar de plomo* (10ppm Pb). Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra, en estufa a 105 °C, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,2%.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Disolver, exactamente, cerca de 0,3 g de la muestra en 75 mL de acetona. Burbujear nitrógeno libre de dióxido de carbono, por 15 minutos. Añadir 0,1 mL de fenoltaleína SI y titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV, manteniendo el flujo de nitrógeno constante. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV hasta coloración rosa. Realizar ensayo en blanco y hacer correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 35,779 mg de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 300 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* solución de fosfato de sodio monobásico 0,01 M y fosfato de sodio dibásico 0,01 M, preparada utilizando mezcla de acetonitrilo y agua (1:1) como solvente.

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 100 mL. Disolver en *Fase móvil* y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. Transferir 10 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con la *Fase móvil*. Homogeneizar.

*Solución estándar:* solución de indometacina SQR a 0,1 mg/mL en *Fase móvil*.

La eficiencia de la columna no es menor que 500 platos teóricos/columna. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 1,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio, analgésico.

## INDOMETACINA CÁPSULAS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar las cápsulas, retirar los contenidos y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Mezclar cantidad del polvo equivalente a 50 mg de indometacina con 10 mL de acetona durante 2 minutos y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para Erlenmeyer con tapa, añadir 20 mL de agua y agitar durante 2 minutos hasta formación de precipitado cristalino. Filtrar y recolectar los cristales. Secar los cristales en temperatura ambiente y desecar en estufa al vacío a 100 °C, por 2 horas. El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de los cristales, dispersos en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de indometacina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice como soporte, y mezcla de cloroformo y metanol (4:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar las cápsulas, retirar los contenidos y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Mezclar cantidad del polvo equivalente a 25 mg de indometacina con 25 mL de metanol, obteniendo solución a 1 mg/mL. Filtrar.

*Solución (2):* solución a 1 mg/mL de indometacina SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**C.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 300 nm a 350 nm, de la solución muestra obtenida en el *Determinación*, exhibe máximo en 320 nm, idéntico al observado en el espectro de la solución estándar.

**D.** Pesar las cápsulas, retirar los contenidos y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Mezclar cantidad del polvo equivalente a 25 mg de indometacina con 2 mL de agua y añadir 2 mL de hidróxido



de sodio 2 M. Se desarrolla coloración amarilla clara que se debilitará rápidamente.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir el contenido de cada cápsula para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 10 mL de agua, dejar en reposo por 10 minutos, agitando ocasionalmente. Añadir 75 mL de metanol, agitar mecánicamente por 10 minutos, completar el volumen con metanol, homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, con mezcla de metanol y tampón fosfato pH 7,2 (1:1) hasta concentración de 0,0025% (p/v). Proseguir conforme descrito en el *Determinación*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* mezcla de tampón fosfato pH 7,2 y agua (1:4), 750 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 20 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir, si necesario, en mezcla de tampón fosfato pH 7,2 y agua (1:4), hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 318 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de indometacina SQR en la concentración de 0,0025% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  se disuelven en 20 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas* en la monografía de *Indometacina*. Preparar las *Soluciones (1) y (2)* como descrito a continuación.

*Solución (1):* pesar las cápsulas, retirar los contenidos y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Mezclar cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de indometacina con 5 mL de cloroformo y filtrar, obteniendo solución a 20 mg/mL.

*Solución (2):* transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con cloroformo, obteniendo solución a 0,1 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).**

Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 20 cápsulas, retirar los contenidos y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir, exactamente, cantidad de polvo equivalente a cerca de 50 mg de indometacina para balón volumétrico de 100 mL, añadir 10 mL de agua y dejar en reposo por 10 minutos, agitando ocasionalmente. Añadir 75 mL de metanol, homogeneizar, completar volumen con metanol y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con mezcla de tampón fosfato pH 7,2 y metanol (1:1), de modo de obtener solución al 0,0025% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 320 nm, utilizando mezcla de tampón fosfato pH 7,2 y metanol (1:1) para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  en las cápsulas a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 0+cm) = 193$ , en 320 nm, en mezcla de tampón fosfato pH 7,2 y metanol (1:1).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## INDOMETACINA SUPOSITORIOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar los supositorios, triturar o cortar en pequeños pedazos y mezclar hasta obtener masa homogénea. Disolver cantidad equivalente a 0,1 g de indometacina en 50 mL de agua caliente y filtrar. Lavar el residuo con agua caliente, dejar secar al aire. Disolver el residuo en 5 mL de cloroformo y evaporar hasta sequedad. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los

mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de indometacina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice, como soporte, y mezcla de cloroformo y ácido acético glacial (19:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar los supositorios, triturar o cortar en pequeños pedazos y mezclar hasta obtener masa homogénea. Transferir cantidad equivalente a 25 mg de indometacina para embudo de separación de 125 mL, añadir 15 mL de agua y 50 mL de éter etílico y agitar hasta disolución. Transferir la capa etérea para balón volumétrico de 200 mL y extraer la capa acuosa con más dos porciones de 50 mL de éter etílico. Combinar los extractos etéreos y completar el volumen con éter etílico.

*Solución (2):* solución a 0,125 mg/mL de indometacina SQR en mezcla de metanol y éter etílico (1:100). Disolver previamente en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**C.** Pesar los supositorios, triturar o cortar en pequeños pedazos y mezclar hasta obtener masa homogénea. Agitar cantidad equivalente a 25 mg de indometacina con 5 mL de agua hasta que una suspensión blanca sea producida. Añadir 2 mL de hidróxido de sodio 2 M. Se desarrolla coloración amarillo clara que se debilita rápidamente.

## CARACTERÍSTICAS

**Prueba de desintegración (5.1.4.2).** Realizar la prueba por 90 minutos en tampón fosfato pH 6,8 utilizando tres supositoriosexactamente pesados. Después de la prueba, retirar cada supositorio, secar en papel de filtro y pesar. No menos que 75% de cada supositorio son disueltos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en el ultravioleta (5.2.14)*. Transferir cada supositorio para balón volumétrico de 100 mL conteniendo 80 mL de mezcla de metanol y ácido acético glacial (199:1), agitar mecánicamente hasta disolución del supositorio y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, con mezcla de metanol y ácido acético glacial (199:1) hasta concentración de 0,0025% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 320 nm, utilizando metanol y

ácido acético glacial (199:1) para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  en los supositorios a partir de las lecturas obtenidas.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 10 supositorios, triturar o cortar en pequeños pedazos y mezclar hasta obtener masa homogénea. Pesar, exactamente, cantidad equivalente a cerca de 0,1 g de indometacina, transferir para balón volumétrico de 50 mL con auxilio de 40 mL de metanol y agitar hasta completa dispersión. Completar el volumen con metanol y filtrar. Transferir 2 mL del filtrado para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con mezcla de tampón fosfato pH 7,2 y metanol (1:1). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando los mismos solventes. Medir las absorbancias de las soluciones en 318 nm, utilizando mezcla de tampón fosfato pH 7,2 y metanol (1:1) para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  en los supositorios a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 193$ , en 318 nm, en mezcla de tampón fosfato pH 7,2 y metanol (1:1).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## YODURO DE POTASIO Kalii iodidum

KI; 166,00

yoduro de potasio; 04965 Yoduro de potasio [7681-11-0]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de KI, en relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o cristales incoloros.

**Solubilidad.** Muysoluble en agua, fácilmente soluble en glicerol y soluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución a 10% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono responde a las reacciones del ion yoduro (**5.3.1.1**).

**B.** La solución a 10% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono responde a las reacciones del ion potasio (**5.3.1.1**).

## ENSAYOS DE PUREZA

Aspecto de la solución. La solución utilizada en la prueba A. de identificación es límpida (5.2.25) e incolora (5.2.12).

**Alcalinidad.** A 12,5 mL de la solución utilizada en la prueba A. de identificación, añadir 0,1 mL de azul bromotimol SI y titular con ácido clorhídrico 0,01 M hasta coloración amarilla. Como máximo 0,5 mL de ácido clorhídrico 0,01 M.

**Yodatos.** A 10 mL de la solución utilizada en la prueba A. de identificación, añadir 0,25 mL de almidón exento de yoduro SI y 0,2 mL de ácido sulfúrico M. Dejar en reposo, protegido de la luz, por 2 minutos. No desarrolla coloración azul.

**Tiosulfato.** A 10 mL de la solución utilizada en la prueba A. de identificación, añadir 0,1 mL de almidón yodado SI y 0,1 mL de yodo 0,005 M. Se desarrolla coloración azul.

**Hierro (5.3.2.4).** Diluir 5 mL de la solución obtenida en la prueba A. de identificación para 10 mL con agua. Proceder conforme descrito en Ensayo límite para hierro, Método I. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el Método I. Usar 20 mL de la solución obtenida en la prueba A. de identificación. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Disolver 8 g de la muestra en 15 mL con agua. Proceder conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,015% (150 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 1%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 1,5 g de la muestra, disolver en agua y completar para 100 mL con el mismo solvente. A 20 mL de esa solución, añadir 40 mL de ácido clorhídrico concentrado y titular con yodato de potasio 0,05 M SV hasta cambio de color de marrón para amarillo. Añadir 5 mL de cloroformo. Continuar la titulación, agitando vigorosamente, hasta decoloración de la capa clorofórmica. Cada mL de yodato de potasio 0,05 M SV equivale a 16,600 mg de KI.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antitiroideo.

# YODURO DE SODIO

## Natrii iodidum

NaI; 149,89  
yoduro de sodio; 04969  
Yoduro de sodio  
[7681-82-5]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,5% de NaI, en relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o cristales incoloros higroscópicos.

**Solubilidad.** Muysoluble en agua y fácilmente soluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 10 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. La solución resultante responde a las reacciones del ion yoduro (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 10 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. La solución es límpida (5.2.25) e incolora (5.2.12).

**Alcalinidad.** A 12,5 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* añadir 0,1 mL de azul de bromotimol SI. Como máximo 0,7 mL de ácido clorhídrico 0,01 M es gastado para el cambio del indicador.

**Bario.** Una solución de la muestra a 20% (p/v), acidificada con ácido clorhídrico, no debe ponerse turbia con la adición de sulfato de potasio a 1% (p/v).

**Yoduros.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* añadir 0,25 mL de almidón exento de yoduro SI y 0,2 mL de ácido sulfúrico M. Dejar en reposo, al abrigo de la luz, durante 2 minutos. No se desarrolla coloración azul.

**Nitrato, nitrito y amoníaco.** Añadir 5 mL de hidróxido de sodio M y cerca de 0,2 g de aluminio metálico a una solución de 1 g de la muestra en 5 mL de agua, en un tubo de ensayo con capacidad para 40 mL. Introducir un copo de algodón en la parte superior del tubo y colocar un pedazo de papel tornasol rojo en la boca del tubo de ensayo. Calentar en baño maría por 15 minutos. Ninguna coloración azul en el papel es observada.

**Potasio.** Una solución de 1 g de la muestra en 2 mL de agua no debe precipitar con 1 mL de bitartrato de sodio SR.

**Tiosulfatos.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* añadir 0,1 mL de almidón yodado SR y 0,1 mL de yodo 0,005 M. Se desarrolla coloración azul.

**Hierro (5.3.2.4).** Utilizar el *Método I*. Utilizar 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para hierro*. Utilizar 1 mL de *Solución estándar de hierro (1 ppm de Fe)*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Pesar 2 g de la muestra, solubilizar en 2 mL de agua y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para metales pesados*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Utilizar 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* y diluir para 15 mL con agua. Proceder conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,015% (150 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 3,0%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,3 g de la muestra previamente desecada y solubilizar en 10 mL de agua. Añadir 15 mL de ácido clorhídrico y titular con yodato de potasio 0,1 M SV hasta cambio de color de rojo para amarillo. Añadir 5 mL de cloroformo y continuar la titulación, agitando vigorosamente hasta la decoloración de la capa clorofórmica. Cada mL de yodato de potasio 0,1 M SV equivale a 29,978 mg de NaI.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes cerrados y al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Expectorante y antihipertiroideo.

## YODO Iodum

I<sub>2</sub>; 253,81  
yodo; 04983  
Yodo  
[7553-56-2]

Contiene, por lo menos, 99,5% y, como máximo, 100,5% de I.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Cristales finos, violáceos y con brillo metálico.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, soluble en etanol, poco soluble en glicerina. Muysoluble en soluciones concentradas de yoduros.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** En un tubo de ensayo calentar una pequeña porción de la muestra. Vapores violáceos son liberados, los cuales

condensan sobre las paredes del tubo en la forma de cristales azulados.

**B.** A una solución saturada de la muestra, añadir solución de almidón SR. Una coloración azul es producida. Calentar hasta decoloración. Con enfriamiento, la coloración azul reaparece.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Cianuro.** Agitar vigorosamente 1 g de la muestra con 30 mL de agua y filtrar. A 5 mL del filtrado, juntar diez gotas de tiosulfato de sodio 0,1 M, un cristal de sulfato ferroso, una gota de cloruro férrico SR y hervir. Dejar enfriar. Acidificar con ácido clorhídrico. No se desarrolla coloración azul.

**Bromuro y cloruro.** Triturar 3 g de la muestra y mezclar con 20 mL de agua. Filtrar, lavar el filtro con agua y diluir para 30 mL con el mismo solvente. Añadir 1 g de zinc en polvo. Después de decoloración de la solución, filtrar, lavar el filtro con agua y completar el volumen para 40 mL con el mismo solvente. A 10 mL de la solución, añadir 3 mL de amoníaco y 6 mL de solución de nitrato de plata 0,1 M. En seguida, filtrar nuevamente, lavar el filtro con agua y completar el volumen para 20 mL con el mismo solvente. Tratar 10 mL de la solución con 1,5 mL de ácido nítrico. Después de 1 minuto, la opalescencia presentada por la preparación no debe ser más intensa que la de una preparación estándar preparada simultáneamente con una mezcla de 10,75 mL de agua, 0,25 mL de ácido clorhídrico 0,01 M, 0,2 mL de ácido nítrico a 20% (p/v) y 0,3 mL de solución de nitrato de plata 0,1 M. Como máximo 0,025% (250 ppm).

**Sulfato.** Diluir 3 mL del filtrado obtenido en *Cianuro* para 5 mL con agua, añadir una gota de ácido clorhídrico y cinco gotas de cloruro de bario SR. No se observa turbidez.

**Residuo por evaporación.** Transferir, exactamente, cerca de 5 g de la muestra para una cápsula de porcelana, calentar en baño maría hasta que todo el yodo sea sublimado y, en seguida, secar en estufa a 105 °C por una hora. Como máximo 0,05%.

## DETERMINACIÓN

Transferir, exactamente, cerca 0,2 g de yodo para Erlenmeyer conteniendo 1 g de yoduro de potasio y 2 mL de agua. Añadir 1 mL de ácido acético diluido y, después de la disolución, añadir 50 mL de agua. Titular con tiosulfato de sodio 0,1 M SV, en temperatura inferior a 15 °C, hasta la decoloración del color amarillo oscuro para el amarillo pálido. Añadir algunas gotas de almidón SI y continuar la titulación hasta el desaparecimiento del color azul. Cada mL de tiosulfato de sodio 0,1 M SV equivale a 12,691 mg de I.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticamente cerrados, protegidos de la luz y del calor.



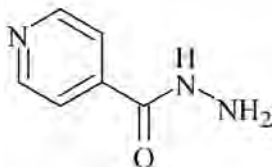
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

CLASE TERAPÉUTICA Anti-infeccioso, antihipertiroideo.

## ISONIAZIDA

Isoniazidum



$C_6H_7N_3O$ ; 137,14  
isoniazida; 05092

Hidrazida del ácido 4-piridinacarboxílico  
[54-85-3]

Contiene, por lo menos 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_6H_7N_3O$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o incoloro.

**Solubilidad:** Fácilmente soluble en agua, ligeramente soluble en etanol, poco soluble en cloroformo, prácticamente insoluble en benceno y éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 170 °C a 174 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de isoniazida SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 350 nm, de la solución de la muestra obtenida en el método **B.** de *Determinación*, exhibe máximos en 212 nm y 265 nm, idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **C.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 6,0 a 8,0. Determinar en solución acuosa a 5% (p/v).

**Sustancias relacionadas:** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de agua, acetona, metanol y acetato de etilo (5:20:10:75) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 1 g de la muestra en mezcla de agua y acetona (1:1) y completar para 10 mL con el mismo solvente.

*Solución (2):* disolver 50 mg de sulfato de hidracina en 50 mL de agua y completar para 100 mL con acetona. Transferir 10 mL de esta solución para balón volumétrico de 100 mL, añadir 0,2 mL de la *Solución (1)* y completar el volumen con mezcla de agua y acetona (1:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intensa que la obtenida con la *Solución (2)* (0,2%). Nebulizar las placas con p-dimetilaminobenzaldehído SR1. Una mancha adicional, correspondiente a la hidracina, aparece en el cromatograma. Cualquier mancha correspondiente a hidracina obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* no es más intensa que aquella obtenida en el cromatograma con la *Solución (2)* (0,05%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa por 105 °C, por 4 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Pesar exactamente cerca de 250 mg de la muestra. Transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua. Transferir volumétricamente 20 mL de esta solución para Erlenmeyer de 250 mL. Adicione 100 mL de agua destilada, 20 mL de ácido clorhídrico SR, 0,2 g de bromuro de potasio y 0,05 mL de rojo de metilo SI. Titular con bromato de potasio 0,0167 M SV hasta el desaparecimiento de la coloración roja del indicador.

Cada mL de bromato de potasio 0,0167 M SV equivale a 3,429 mg de isoniazida ( $C_6H_7N_3O$ ).

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 25 mg de la muestra y disolver en ácido clorhídrico 0,01 M. Dejar en ultrasonido si necesario, y completar el volumen para 250 mL con el mismo solvente. Diluir con ácido clorhídrico 0,01 M hasta la concentración de 0,001%

(p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones en 265 nm, utilizando ácido clorhídrico para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_6H_7N_3O$  en la muestra, a partir de las lecturas obtenidas.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL / minuto.

*Tampón fosfato pH 6,9*: preparar solución de fosfato de potasio monobásico a 0,1 M y ajustar el pH en 6,9 con solución concentrada de hidróxido de sodio SR. Añadir cinco gotas de trietanolamina por litro de tampón preparado y homogeneizar.

*Fase móvil: mezcla de* Tampón fosfato pH 6,9 *y metanol* (95:5).

*Solución muestra*: transferir, exactamente, 32 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL con auxilio de 40 mL de *Fase móvil* y dejar en ultrasonido por 10 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, de modo de obtener solución a 0,32 mg/mL.

*Solución estándar*: disolver cantidad exactamente pesada de isoniazida SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 0,32 mg/mL.

Inyectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución muestra*. La eficiencia de la columna no es menor que 1800 platos teóricos. El factor de retención no es inferior a 2,35. El factor de cola no es superior a 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 1,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_6H_7N_3O$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPEUTICA

Tuberculostático

## ISONIAZIDA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_6H_7N_3O$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 200 nm a 350 nm, de la solución muestra obtenida en el método de *Determinación*, exhibe máximos de absorción en 212 nm y 265 nm, idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **C**. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 1 mg de isoniazida para Erlenmeyer, añadir 50 mL de etanol y agitar. A 5 mL de la solución resultante, añadir 0,1 g de tetraborato sódico y 5 mL de 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno a 5% (p/v) en etanol. Evaporar en baño maría hasta la sequedad y calentar por más 10 minutos. Añadir 10 mL de metanol al residuo y homogeneizar. Se desarrolla coloración púrpura rojiza.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1)**. Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1)**. Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2)**. Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1)**. Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6)**. Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución*: ácido clorhídrico 0,01 M, 900 mL  
*Aparatos*: cestas, 100 rpm *Tiempo*: 45 min

*Procedimiento*: después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en ácido clorhídrico 0,01 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 265 nm (**5.2.14**), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_6H_7N_3O$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la solución de isoniazida SQR en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia*: no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_6H_7N_3O$  se disuelven en 45 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2)**. Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3)**.

Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Disolver cantidad de polvo equivalente a 0,4 g de isoniazida en agua, transferir para balón volumétrico de 250 mL, completar el volumen con agua y agitar. Filtrar. Transferir 50 mL de la solución obtenida para Erlenmeyer. Añadir 50 mL de agua, 20 mL de ácido clorhídrico SR y 0,2 g de bromuro de potasio y titular con solución de bromato de potasio 0,0167 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de bromato de potasio 0,0167 M equivale a 3,429 mg de  $C_6H_7N_3O$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,1 g de isoniazida para balón volumétrico de 100 mL y añadir 50 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. Dejar en ultrasonido por 15 minutos, agitar mecánicamente por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Realizar diluciones sucesivas hasta concentración de 0,001% (p/v), utilizando el mismo solvente. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 265 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,01 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_6H_7N_3O$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

**C.** Proceder conforme descrito en el método C. de *Determinación* de la monografía de *Isoniazida*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 32 mg de isoniazida para balón volumétrico de 100 mL, añadir 40 mL de *Fase móvil* y dejar en ultrasonido por 10 minutos. Enfriar a temperatura ambiente, completar el volumen con *Fase móvil* y centrifugar por 5 minutos, para obtener solución a 0,32 mg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de isoniazida ( $C_6H_7N_3O$ ) en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

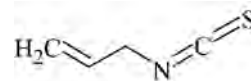
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## ISOTIOCIANATO DE ALILO



$C_4H_5NS$ ; 99,15

3-Isotiocianato-1-propeno; 09889 [57-06-7]

Contiene, por lo menos, 93,0% y, como máximo, 105,0% de  $C_4H_5NS$ .

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido viscoso, variando de incoloro a levemente amarillo. Es agente fuertemente lacrimógeno, posee olor irritante y durante su manipulación, se debe utilizar protector de ojos.

## Constantes físico químicas.

Densidad relativa (5.2.5): 1,013 a 1,020.

Banda de destilación (5.2.3): 148 °C a 154 °C.

Índice de refracción (5.2.6): 1,527 a 1,531, determinado a 20 °C.

## IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en cloruro de sodio, presenta bandas de absorción en 700  $cm^{-1}$ , 950  $cm^{-1}$ , 980  $cm^{-1}$ , 1300  $cm^{-1}$ , 1340  $cm^{-1}$ , 1350  $cm^{-1}$ , 1410  $cm^{-1}$ , 1420  $cm^{-1}$ , 1650  $cm^{-1}$ , 2100  $cm^{-1}$  y 2200  $cm^{-1}$ .

## ENSAYOS DE PUREZA

**Fenoles.** Diluir 1 mL de muestra en 5 mL de etanol y añadir una gota de cloruro férrico SR. No hay formación de coloración azul.

## DETERMINACIÓN

Transferir, exactamente, cerca de 4 mL de la muestra para un balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con etanol. Transferir 5 mL de esta solución para un balón de destilación, conjuntamente, con 50 mL de nitrato de plata 0,1 M SV y 5 mL de solución de amoníaco a 10% (v/v). Conectar el balón en un condensador de reflujo, calentar en baño maría por 1 hora y enfriar a temperatura ambiente. Desconectar el balón del condensador de reflujo, transferir el contenido para un balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua. Filtrar la solución, descartando 10 mL del volumen inicial del filtrado. Para cada 50 mL del filtrado, añadir 5 mL de ácido nítrico, 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR y titular el exceso de nitrato de plata con tiocianato de amonio 0,1 M SV. Realizar prueba en blanco utilizando 5 mL de etanol en lugar de la solución muestra. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M equivale a 4,958 mg de  $C_4H_5NS$ .

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**CLASE TERAPÉUTICA**

Antisecretor.

---

**ISOTRETINOÍNA CÁPSULAS**


---

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{20}H_{28}O_2$ .

**IDENTIFICACIÓN**

El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal del cromatograma de la *Solución estándar*.

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

**PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA**

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).**

Cumplela prueba.

**DETERMINACIÓN**

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 353 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (10  $\mu$ m), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,4 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de metanol y agua (77:23) con 0,5% (v/v) de ácido acético glacial.

*Solución muestra*: pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad de polvo equivalente a 20 mg de isotretinoína para balón volumétrico ámbar de 100 mL. Añadir 80 mL de metanol y agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico ámbar de 25 mL y completar el volumen con metanol, obteniendo solución a 40  $\mu$ g/mL.

*Solución estándar*: transferir 20 mg de isotretinoína SQR exactamente pesados, para balón volumétrico ámbar de 50 mL. Disolver en metanol y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir 5 mL de la solución anterior para balón volumétrico ámbar de 50 mL y completar el volumen con metanol.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de isotretinoína ( $C_{20}H_{28}O_2$ ) en las cápsulas a partir de las respuestas obtenidas con la *Soluciones estándar y la Solución muestra*.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

Evaporar al vacío 100 g de la tintura de jaborandi a baja temperatura, hasta reducir a cerca de 20 g. Transferir el residuo completamente para un embudo de separación, usando algunos mililitros de cloruro de metileno. Añadir 10 mL de hidróxido de amonio 6 M. Extraersucesivamente con fracciones de 20 mL de cloruro de metileno hasta que los alcaloides sean totalmente extraídos, o sea, cuando algunas gotas de la fase acuosa no presenten más turbidez por la adición de una gota del solución de yoduro de potasio mercurio SR. Juntar las capas orgánicas y entonces extraer varias veces utilizando ácido sulfúrico 0,05 M. Alcalinizar lentamente usando hidróxido de amonio 6 M hasta pH 9 y entonces extraer con cloruro de metileno hasta que los alcaloides sean totalmente retirados. Lavar las soluciones orgánicas reunidas con 20 mL de agua. Evaporar la porción orgánica hasta cerca de 5 mL. Disolver el residuo con 20 mL de ácido clorhídrico 0,02 M SV y secar lo restante de cloruro de metileno en baño maría a 40 °C. Titular el exceso de ácido clorhídrico con hidróxido de sodio 0,02 M SV. Utilizar 5 gotas de rojo de metilo SI, hasta que el color cambie de rosa para amarillo. Calcular el porcentaje (p/p) de alcaloides totales expresados en pilocarpina, según la expresión:





## JABORANDI TINTURA

### Jaborandi tinctura

La tintura es preparada a partir de las hojas secas de *Pilocarpus microphyllus* Stapf – RUTACEAE a 10% (p/v), por maceración o percolación utilizando etanol a 65% (v/v) como líquido extractor. Contiene, por lo menos, 0,06% de alcaloides totales expresados como pilocarpina (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M 208,26).

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La tintura es de color amarilloverdosa, de olor aromático agradable y sabor amargo.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Evaporar 50 mL de la tintura de jaborandi, tratar el residuo con 10 mL de agua y cinco gotas de ácido clorhídrico. Filtrar y lavar el filtrado con éter etílico. Alcalinizar con hidróxido de amonio 6 M y agitar dos veces con 5 mL de cloroformo. Reunir las fracciones clorofórmicas con 5 mL de agua destilada y añadir una gota de ácido nítrico. Agitar y separar las fases. Juntar a la solución ácida un pequeño cristal de dicromato de potasio, 2 mL de cloroformo y 1 mL de peróxido de hidrógeno a 3% (p/v). El cloroformo tendrá coloración azul morado o azul de añil, evidenciando la presencia de núcleo imidazólico o glioxálico.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como fase estacionaria y mezcla de cloruro de metileno, metanol e hidróxido de amonio (85:14:1) como fase móvil. Aplicar a la placa, separadamente, 40 µL de la *Solución (1)* y 2 µL de la *Solución (2)*.

*Solución (1)*: tintura de jaborandi.

*Solución (2)*: disolver 10 mg de clorhidrato de pilocarpina SQR en metanol y completar el volumen para 2 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma en recorrido de 15 cm. Retirar la cromatoplaqueta, secar en estufa entre 100 °C y 105 °C por 10 minutos, dejar enfriar. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. Nebulizar con yodobismutato de potasioacuacético SR y, en seguida, con solución de nitrito de sodio SR. La mancha en

el cromatograma correspondiente a la pilocarpina, se presenta con coloración castaño rojiza.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Etanol (5.3.3.8.1).** 65 ± 5% (v/v). Proceder conforme descrito en Método por destilación, Líquidos con más de 30% de alcohol.

**Residuo seco (5.4.3.2.2).** Por lo menos 0,8%.

#### DETERMINACIÓN

Evaporar al vacío 100 g de la tintura de jaborandi a baja temperatura, hasta reducir a cerca de 20 g. Transferir el residuo completamente para un embudo de separación, usando algunos mililitros de cloruro de metileno. Añadir 10 mL de hidróxido de amonio 6 M. Extraerse sucesivamente con fracciones de 20 mL de cloruro de metileno hasta que los alcaloides sean totalmente extraídos, o sea, cuando algunas gotas de la fase acuosa no presenten más turbidez por la adición de una gota de la solución de yoduro de potasio mercurio SR. Juntar las capas orgánicas y entonces extraer varias veces utilizando ácido sulfúrico 0,05 M. Alcalinizar lentamente usando hidróxido de amonio 6 M hasta pH 9 y entonces extraer con cloruro de metileno hasta que los alcaloides sean totalmente retirados. Lavar las soluciones orgánicas reunidas con 20 mL de agua. Evaporar la porción orgánica hasta cerca de 5 mL. Disolver el residuo con 20 mL de ácido clorhídrico 0,02 M SV y secar lo restante de cloruro de metileno en baño maría a 40 °C. Titular el exceso de ácido clorhídrico con hidróxido de sodio 0,02 M SV. Utilizar 5 gotas de rojo de metilo SI, hasta que el color cambie de rosa para amarillo. Calcular el porcentaje (p/p) de alcaloides totales expresados en pilocarpina, según la expresión:

$$AT = \frac{(V_{\text{ácido}} - n) \times 0,4166}{m}$$

en que

AT = alcaloides totales en %;

V<sub>ácido</sub> = volumen de ácido clorhídrico 0,02 M usado en mL;

n = volumen de hidróxido de sodio 0,02 M usado en mL;

m = masa de la muestra en g.

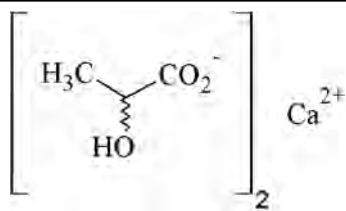
#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio ámbar bien cerrados, protegidos de la luz y calor.



## LACTATO DE CALCIO

### Calcii lactas



$C_6H_{10}CaO_6$ ; 218,22

$C_6H_{10}CaO_6 \cdot xH_2O$

lactato de calcio; 00275

Sal de calcio del ácido 2-hidroxiopropanoico (1:2)

[814-80-2]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_6H_{10}CaO_6$ , con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo o gránulos blancos, prácticamente inodoros. El pentahidrato es eflorescente y se torna anhidro a 120 °C.

**Solubilidad.** El pentahidrato es soluble en agua y prácticamente insoluble en etanol.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ion calcio (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del lactato (5.3.1.1).

### ENSAYOS DE PUREZA

**Ácidos grasos volátiles.** Agitar cerca de 0,5 g con 1 mL de ácido sulfúrico y calentar. No hay desprendimiento de olor de ácidos grasos volátiles.

**Acidez.** Titular 20 mL de una solución de la muestra (1:20) con hidróxido de sodio 0,1 M, utilizar fenolftaleína SI como indicador. La neutralización es alcanzada utilizando no más que 0,5 mL de hidróxido de sodio (0,45% como ácido láctico).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Distribuir 1 a 2 g de la muestra uniformemente en capa, de como máximo 3 mm, en un pesafiltro adecuado. Desecar a 120 °C, por 4 horas. La pérdida de agua es la siguiente: pentahidratado, 20% a 30%; trihidrato, 15% a 20%; monohidrato 5% a 8%; forma anhidra, como máximo 3%.

### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, una cantidad de la muestra que contenga cerca de 0,35 g de lactato anhidro. Disolver en 150 mL de agua acidulada con 2 mL de ácido clorhídrico diluido. Bajo agitación (de preferencia en agitador magnético), añadir cerca de 30 mL de edetato disódico 0,05 M SV. Añadir 15 mL de hidróxido de sodio SR, 0,3 g de indicador azul de hidroxinaftol y continuar la titulación hasta el cambio al

azul. Cada mL de edetato disódico 0,05 M SV equivale a 10,91 mg de  $C_6H_{10}CaO_6$ .

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos.

### ETIQUETADO

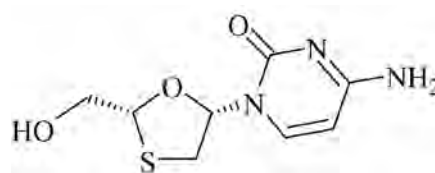
Observar la legislación vigente.

### CLASE TERAPÉUTICA

Repositor de calcio y repositor electrolítico.

## LAMIVUDINA

### Lamivudinum



$C_8H_{11}N_3O_3S$ ; 229,26 lamivudina; 05152

4-Amino-1-[(2R,5S)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2(1H)-pirimidona

[134678-17-4]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_8H_{11}N_3O_3S$ , con relación a la sustancia anhidra.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco a blanco amarillento.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, ligeramente soluble en metanol y etanol, insoluble en acetona. Fácilmente soluble en ácido clorhídrico 0,1 M e hidróxido de sodio 0,1 M.

Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 176 °C a 178 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** -135° a -146°, en relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución a 0,8% (p/v) en metanol.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de lamivudina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra, obtenida en el método A. de Determinación, exhibe máximo en



270 nm, idéntico al observado en el espectro de la solución estándar.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 270 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con  $\beta$ -ciclodextrina ligada a hidroxipropil éter (5  $\mu$ m); flujo de la fase móvil de 1 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de acetato de amonio 0,1 M y metanol (95:5).

*Solución (1):* disolver 15 mg de la muestra en *Fase móvil* y completar para 10 mL con el mismo solvente.

*Procedimiento:* inyectar 20  $\mu$ L de la *Solución (1)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. La suma de las áreas obtenidas para los picos secundarios, excepto el área bajo el pico principal, no representa más que 1,0% del área total de los picos obtenidos. No considerar picos relativos al solvente.

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 2,0%.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,2%.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**0** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 50 mg de muestra y disolver en agua. Completar volumen para 100 mL con el mismo solvente. Diluir sucesivamente en agua hasta concentración de 0,0015% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 270 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**1** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 277 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Tampón acetato pH 3,8:* disolver 1,9 g de acetato de amonio en 900 mL de agua, ajustar el pH en  $(3,8 \pm 0,2)$  con ácido acético glacial y completar el volumen para 1000 mL.

*Fase móvil:* mezcla de *Tampón acetato pH 3,8* y *metanol* (95:5)

*Solución muestra:* transferir 20 mg de la muestra para balón volumétrico de 50 mL. Disolver con *Fase móvil* y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución estándar:* transferir 20 mg de lamivudina SQR para balón volumétrico de 50 mL. Disolver con *Fase móvil* y completar el volumen con el mismo solvente.

Inyectar réplicas de 10  $\mu$ L de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antirretroviral.

---

## LAMIVUDINA COMPRIMIDOS

---

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_8H_{11}N_3O_3S$ . Los comprimidos pueden ser revestidos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,15 g de lamivudina para mortero, añadir 10 mL de metanol, mezclar y filtrar. Evaporar el filtrado hasta residuo y desecar en estufa, a 40 °C, durante 2 horas. El residuo responde a la prueba **A.** de IDENTIFICACIÓN de la monografía de Lamivudina.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra, obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximo de absorción en 270 nm, idéntico al observado en el espectro de la solución estándar.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.**

de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Como máximo 30 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 100 mL conteniendo 70 mL de agua y agitar hasta desintegración total del comprimido. Dejar en ultrasonido por 15 minutos, completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Proseguir conforme descrito en el método **A.** de *Determinación* a partir de "Diluir hasta concentración...".

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua; 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en agua hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 270 nm (**5.2.14**), utilizando agua para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la lectura de la solución de lamivudina SQR a 0,0015% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  se disuelven en 30 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

Agua (5.2.20.1). Como máximo 3,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).**

Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,15 g de lamivudina para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de agua, dejar en ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Diluir hasta concentración de 0,0015% (p/v) utilizando agua como solvente. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 270 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Lamivudina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,2 g de lamivudina para balón volumétrico de 100 mL y añadir 50 mL de la *Fase móvil*. Agitar mecánicamente por 10 minutos y completar el volumen con la *Fase móvil*. Homogeneizar y filtrar. Transferir 10 mL para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu$ L de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar* y *muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## LAMOTRIGINA Lamotriginum



$C_9H_7Cl_2N_5$ ; 256,09  
lamotrigina; 05153  
6-(2,3-Diclorofenil)-1,2,4-triazina-3,5-diamina  
[84057-84-1]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_9H_7NCl_2N_5$  con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

Características físicas. Polvo cristalino blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en dimetilformamida, ligeramente soluble en metanol, poco soluble en benceno y acetona.

## Constantes físico químicas.

*Banda de fusión (5.2.2):* 216 °C a 218 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de lamotrigina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 370 nm, de solución a 0,002% (p/v) en ácido clorhídrico 0,01 M, exhibe máximo en 269 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de lamotrigina SQR.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice 60 F<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de cloroformo, metanol y dimetilformamida (16:3,5:0,5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución de la muestra a 1,0 mg/mL en metanol.

*Solución (2):* solución de lamotrigina SQR a 1,0 mg/mL en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm) o exponer la placa a vapores de yodo. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**D.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa, a 60 °C, bajo presión reducida, por 2 horas. Como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto

de detector ultravioleta a 279 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de trietilamina a 0,3% (v/v), con pH ajustado para 4,0 con ácido fosfórico a 10% (v/v), y metanol (62:38).

*Solución muestra:* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en metanol para obtener solución a 0,5 mg/mL. Transferir 4 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, obteniendo solución a 40 µg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de lamotrigina SQR en metanol para obtener solución a 0,5 mg/mL. Transferir 4 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, obteniendo solución a 40 µg/mL.

La eficiencia de la columna no debe ser menor del que 5000 platos teóricos para el pico de lamotrigina. El factor de cola para el pico de lamotrigina no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*; registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad, en mg, de C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NCl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante.

---

**LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS**


---

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 10 mg de lamotrigina. Proseguir conforme descrito en la prueba B. de identificación de la monografía de Lamotrigina.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método de

*Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).**

Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en el método de *Determinación* de la monografía de *Lamotrigina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Utilizar cantidad de polvo equivalente a 25 mg de lamotrigina

y transferir para balón volumétrico de 50 mL con auxilio de 30 mL de metanol. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, filtrar y homogeneizar. Transferir 4 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

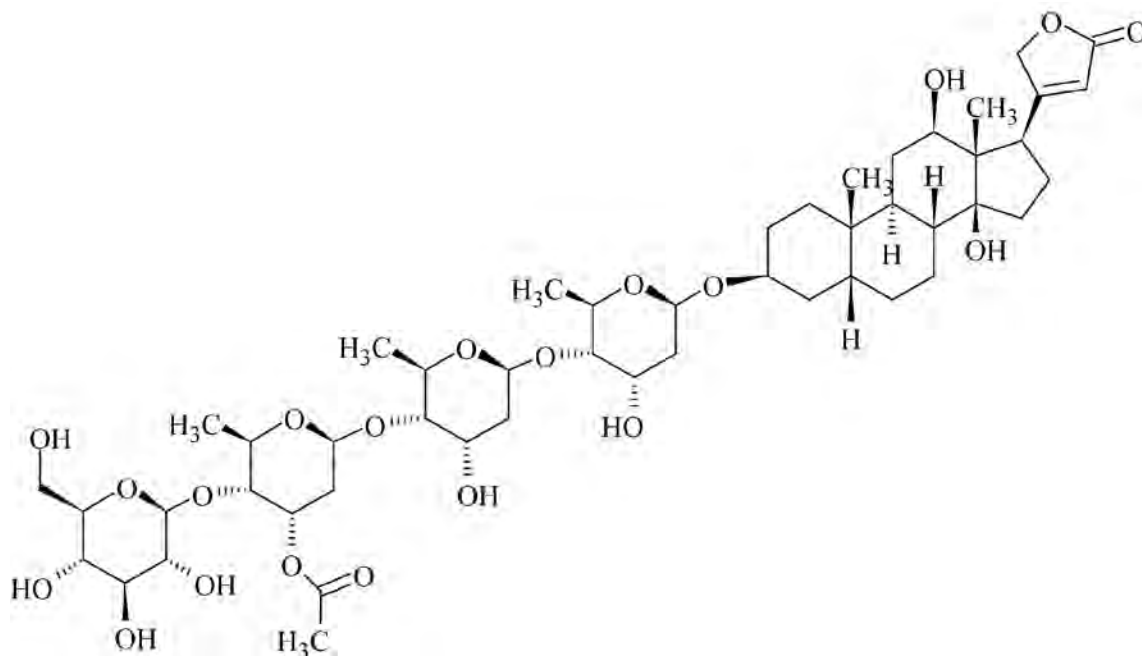
*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_9H_7Cl_2N_5$  en los comprimidos, a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO** En recipientes bien cerrados y temperatura ambiente.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## LANATÓSIDO C Lanatosidum C



$C_{49}H_{76}O_{20}$ ; 985,12  
lanatósido C; 05156  
(3 $\beta$ ,5 $\beta$ ,12 $\beta$ )-3-[(*O*- $\beta$ -D-Glicopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-3-*O*-acetil-2,6-didesoxi- $\beta$ -D-ribo-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-2,6-didesoxi- $\beta$ -D-ribo-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-didesoxi- $\beta$ -D-ribo-hexopiranosil)oxi]-12,14-dihidroxi-card-20(22)-enólideo  
[17575-22-3]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{49}H_{76}O_{20}$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o levemente amarillo, higroscópico e inodoro.



**Solubilidad.**Prácticamenteinsoluble en agua, soluble en metanol, dioxano y piridina anhidra, insoluble en cloroformo y éter etílico.

#### Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +32,0° a +35,5°, en relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 2% (p/v) en metanol.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de lanatósido C SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

**C.** Disolver 0,5 mg de la muestra en 0,2 mL de etanol a 60% (v/v). Añadir 0,1 mL de ácido 3,5-dinitrobenzoico a 2% (p/v) en etanol y 0,1 mL de hidróxido de sodio 2 M. Se desarrolla coloración violeta.

**D.** Disolver 5 mg de la muestra en 5 mL de ácido acético glacial y añadir 0,05 mL de cloruro férrico SR. Añadir, cuidadosamente, sin agitación, 2 mL de ácido sulfúrico. Dejar en reposo. Un anillo castaño no rojizo se desarrolla en la interfaz y una coloración verde amarillenta que cambia para azulverdosa se difunde a partir del anillo.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.**La solución a 2% (p/v) en metanol es límpida (5.2.25)eincolora (5.2.12).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de tolueno, etanol, cloruro de metileno y agua (60:30:20:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución de la muestra a 20 mg/mL en metanol.

*Solución (2):* solución de la muestra a 2 mg/mL en metanol.

*Solución (3):* solución de lanatósido C SQR a 2 mg/mL en metanol.

*Solución (4):* solución de lanatósido C SQR a 0,3 mg/mL en metanol.

*Solución (5):* solución de lanatósido C SQR a 0,2 mg/mL en metanol.

*Solución (6):* solución de lanatósido C SQR a 0,1 mg/mL en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con ácido sulfúrico a 5% (v/v) en etanol. En el cromatograma obtenido con la *Solución (1)*, ninguna mancha secundaria es más intensa que la mancha principal obtenida en el cromatograma con la *Solución (4)* (1,5%), no más que tres manchas secundarias son más intensas que la mancha principal obtenida en el cromatograma con la *Solución (6)* (0,5%); y no más que una de estas manchas es más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución (5)* (1,0%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra, en estufa a 105 °C, bajo presión reducida, sobre pentóxido de fósforo, hasta peso constante. Como máximo 7,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 0,1 g de la muestra. Como máximo 0,5%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 50 mg de muestra y disolver en etanol. Diluir para 50 mL con el mismo solvente. Diluir, sucesivamente, en etanol hasta concentración de 0,005% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. A 5 mL de cada solución diluida, añadir 3 mL de picrato de sodio alcalino SR y dejar en reposo, en baño de agua, en temperatura entre 19 °C y 21 °C, por 40 minutos, al abrigo de la luz. Medir las absorbancias de las soluciones en 484 nm, utilizando mezcla de 5 mL de etanol y 3 mL de solución de picrato de sodio alcalino SR para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{49}H_{76}O_{20}$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio bien cerrados, protegidos de la luz y estocados en temperatura inferior a 10 °C.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Glucósido cardiotónico.

---

### NARANJA AMARGA

#### *Aurantii amari exocarpium*

---

*Citrus aurantium L. subsp. aurantium – RUTACEAE*

La droga vegetal es constituida por porciones secas del exocarpo, correspondiente al flavedo del fruto maduro, exenta de la mayor parte del mesocarpo, que es el tejido blancoesponjoso, correspondiente al albedo. Contiene, por lo menos, 2,0% de aceite volátil.

## SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Citrus aurantium* L. subsp. *amara* (L.) Engler

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga tiene olor fuerte, aromático, característico, y sabor aromático y muy amargo.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

El exocarpo consiste en porciones irregulares de hasta 8,0 cm de largo y hasta 4,0 cm de ancho. La superficie externa, en vista frontal, es amarillenta, pardo amarillenta a castaño amarillenta, ondulada y ahuecada por numerosas glándulas secretoras translúcidas. La superficie interna, en vista frontal, es blanco amarillenta a pardo blanquecina, rugosa y esponjosa. En vista lateral las glándulas son visibles en la forma de cavidades.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

El flavedo es compuesto por la epidermis y por los tejidos parenquimáticos adyacentes. El albedo es formado por el parénquima esponjoso. El flavedo, en vista frontal, presenta epidermis con células pequeñas, de diferentes formas, de paredes anticlinales rectilíneas, conteniendo gotas lipídicas. Los estomas son ciclocíticos y situados un poco arriba de las demás células. Glándulas secretoras son visibles por transparencia. En sección transversal, la cutícula es espesa y lisa. La epidermis está formada por células pequeñas, poligonales, con protoplasto denso, conteniendo cromoplastos y gotas lipídicas. Subepidérmicamente hay de cuatro a cinco capas amarillo ocre, colenquimatosas, compactas, formadas por células pequeñas, con contenido denso, presentando cromoplastos y gotas lipídicas. Abajo de estas, hay células parenquimáticas mayores, de paredes más delgadas, con espacios intercelulares visibles, gran cantidad de gotas lipídicas y de monocristales prismáticos de oxalato de calcio, de diferentes formas y tamaños. En las primeras capas de este parénquima hay glándulas esquizolisígenas, circulares a ovoides, con hasta 1,0 mm de diámetro, en diferentes fases de desarrollo y dispuestas irregularmente. El parénquima localizado lateralmente a las glándulas es formado por células alargadas, compactas, con gran cantidad de gotas lipídicas y cristales. Pequeños haces vasculares colaterales están distribuidos en este tejido. Elementos de vaso con espesamiento helicoidal son visibles longitudinalmente. El parénquima más interno es flexible y constituido por células hialinas de paredes delgadas y de diferentes formas y tamaños, conteniendo monocristales. El parénquima próximo al albedo presenta células de mayor volumen, de paredes más espesas y menor cantidad de cristales. Cristales de hesperidina son comunes en todos los parénquimas. El albedo es constituido por parénquima esponjoso, con células braciiformes, con amplios espacios intercelulares y con pocos cristales y gotas lipídicas.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la subespecie, menos los caracteres macroscópicos. Polvo de

coloración pardoclaro. Con la adición de hidrato de cloral son característicos: fragmentos de epidermis del flavedo con células conforme descritas, en vista frontal; fragmentos de epidermis del flavedo con estomas, en vista frontal; fragmentos del flavedo, en sección transversal, presentando epidermis y parénquima colenquimatoso; fragmentos de parénquima colenquimatoso, en sección transversal; fragmentos del parénquima del flavedo, con células conteniendo gotas lipídicas, en sección transversal; fragmentos del parénquima del flavedo, en sección transversal, conteniendo gotas lipídicas, monocristales de oxalato de calcio y cristales de hesperidina; fragmentos del parénquima del flavedo, en sección transversal, con porciones de haces vasculares, observados en vista longitudinal; fragmentos del parénquima del flavedo, en sección transversal, conteniendo gotas lipídicas y cristales de hesperidina; fragmentos del flavedo con porciones de glándulas secretoras, en sección transversal; fragmentos del parénquima del flavedo, en sección transversal, con porción de haz vascular, observado en vista longitudinal; fragmentos de parénquima con cristales de hesperidina; idioblastos cristalíferos del flavedo, con monocristales de oxalato de calcio, en sección transversal; cristales de oxalato de calcio aislados; cristales de hesperidina aislados, en forma de aguja, solamente observados con adición de lugol; porciones de elementos traqueales con espesamiento helicoidal, en vista longitudinal; fragmentos del albedo, en pequeña cantidad, en sección transversal o longitudinal.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de agua, ácido fórmico y acetato de etilo (10:15:75), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 20 µL de la *Solución* (1) y 10 µL de la *Solución* (2), preparadas recientemente, como descrito a continuación.

*Solución* (1): añadir a 1 g de la droga molida (710 µm), 10 mL de metanol. Calentar en baño maría a, aproximadamente, 60 °C, por 10 minutos, agitando frecuentemente. Enfriar y filtrar.

*Solución* (2): disolver 1 µg de naringina y 10,0 µg de ácido caféico en 1 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. En seguida, nebulizar la placa con difenilborato de aminoetanol SR (Reactivo Natural A) a 1% (p/v) en metanol y observar bajo luz ultravioleta (365 nm). La mancha amarillo fluorescente obtenida en la parte media del cromatograma con la *Solución* (1), con Rf de aproximadamente 0,6, corresponde en posición y coloración a aquella obtenida con la *Solución* (2), referente a la naringina. La mancha azul fluorescente claro obtenida en la parte superior próxima del frente del cromatograma con la *Solución* (1), con Rf de aproximadamente 0,9, corresponde en posición y coloración a aquella obtenida con la *Solución* (2), referente al ácido caféico. Entre las manchas referentes a la naringina y al ácido caféico, son obtenidas dos manchas fluorescen-

tes claras con la *Solución (1)*, siendo la más próxima a la naringina correspondiente a la hesperidina. Otras manchas

son observadas en la mitad inferior del cromatograma: de coloración amarillo fluorescente (Rf de aproximadamente 0,58), rojo fluorescente (Rf de aproximadamente 0,5), y otras más abajo de coloración azul y naranja fluorescente.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.2.20.2).** Determinar en 20,0 g de la muestra pulverizada (355  $\mu\text{m}$ ). Por lo menos 10%.

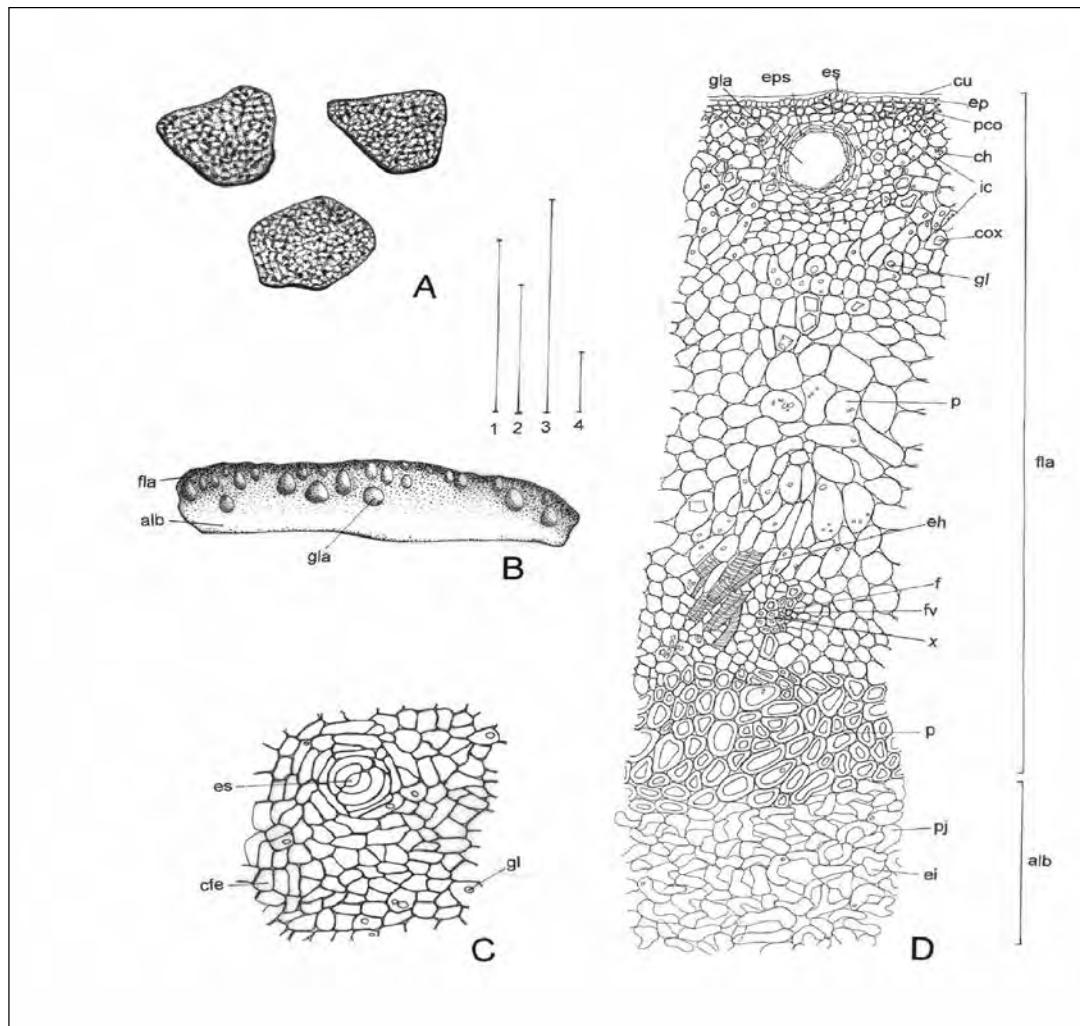
**Cenizas totales (5.4.2.4).** como máximo 7,0%.

#### DETERMINACIÓN Aceites volátiles

Proceder conforme descrito en *Determinación de aceites volátiles en drogas vegetales (5.4.2.7)*. Utilizar balón de 500 mL conteniendo 200 mL de agua como líquido de destilación. Añadir 0,5 mL de xileno por la abertura lateral k. Utilizar planta seca reducida a polvo (710  $\mu\text{m}$ ). Proceder inmediatamente a la determinación del aceite volátil, a partir de 15 g de la droga en polvo. Destilar por 90 minutos.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

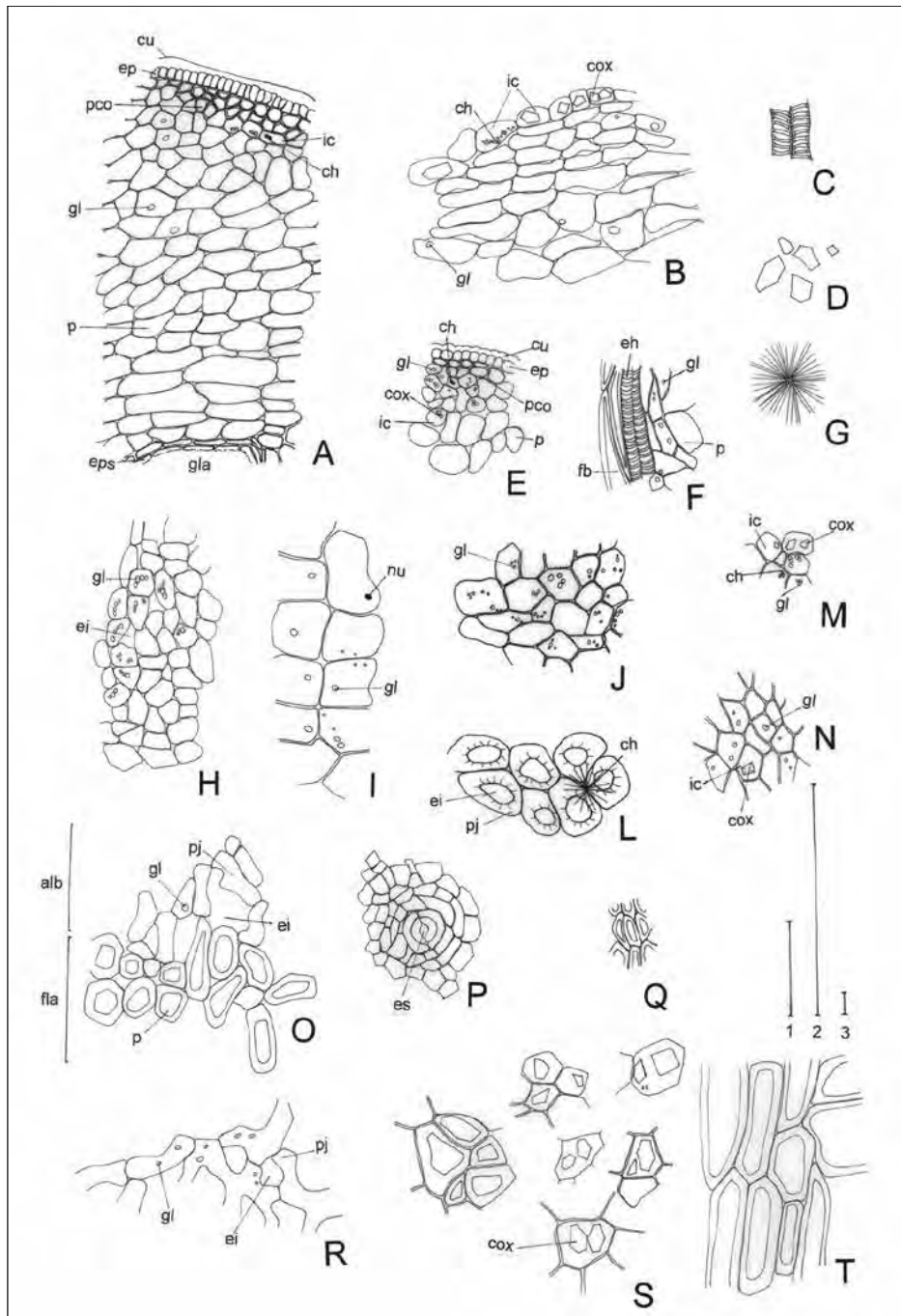
En recipiente bien cerrado, al abrigo de la luz, calor y humedad.



**Figura 1 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Citrus aurantium* L. subsp. *aurantium***

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** a 1 cm (regla 1); en **B** a 0,5 cm (regla 2); en **C** a 100  $\mu\text{m}$  (regla 3); en **D** a 100  $\mu\text{m}$  (regla 4).

**A** – representación esquemática de la superficie externa de la droga, en vista frontal. **B** – representación esquemática de la droga, en sección transversal: albedo (alb); flavo (fla); glándula secretora (gla). **C** – detalle de una porción de la epidermis del flavo, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); gota lipídica (gl). **D** – detalle de porción de la droga, en sección transversal: albedo (alb); cristal de hesperidina (ch); cristal de oxalato de calcio (cox); cutícula (cu); elemento de vaso con espesamiento helicoidal (eh); espacio intercelular (ei); epidermis (ep); epitelio secretor (eps); estoma (es); floema (f); flavo (fla); haz vascular (fv); gota lipídica (gl); glándula secretora (gla); idioblasto cristalífero (ic); parénquima (p); parénquima colenquimatoso (pco); parénquima esponjoso (pj); xilema (x).



**Figura 2 - Aspectos microscópicos del polvo en *Citrus aurantium* L. subsp. *aurantium***

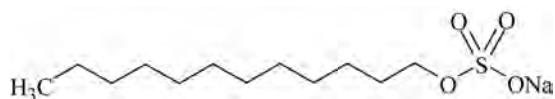
Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **A** hasta **G**, **I** hasta **O** y **R** hasta **T** a 100 µm (regla 1); en **H** y **P** a 100 µm (regla 2); en **Q** a 100 µm (regla 3).

**A** – fragmento del flavedo con epidermis, parénquimas y restos de epitelio secretor, en sección transversal: cristal de hesperidina (ch); cutícula (cu); epidermis (ep); epitelio secretor (eps); gota lipídica (gl); glándula secretora (gla); idioblasto cristalífero (ic); parénquima (p); parénquima colenquimatoso (pco). **B** – fragmento de parénquima del flavedo, en sección transversal: cristal de hesperidina (ch); cristal de oxalato de calcio (cox); gota lipídica (gl); idioblasto cristalífero (ic). **C** – porción de elementos traqueales con espesamiento helicoidal, en vista longitudinal. **D** – cristales de oxalato de calcio aislados. **E** – fragmento del flavedo, en sección transversal: cristal de hesperidina (ch); cristal de oxalato de calcio (cox); cutícula (cu); epidermis (ep); gota lipídica (gl); idioblasto cristalífero (ic); parénquima (p); parénquima colenquimatoso (pco). **F** – fragmento de parénquima del flavedo, en sección transversal, con porción de haz vascular, observado en vista longitudinal: elemento de vaso con espesamiento helicoidal (eh); fibra (fb); gota lipídica (gl); parénquima (p). **G** – cristal de hesperidina, solamente observado con adición de lugol. **H** – fragmento de parénquima del flavedo, en sección transversal: espacio intercelular (ei); gota lipídica (gl). **I** – fragmento de parénquima del flavedo en sección transversal, conteniendo gotas lipídicas: gota lipídica (gl); núcleo (nu). **J** – fragmento de la epidermis, en vista frontal: gota lipídica (gl). **L** – fragmento del albedo, en vista frontal: cristal de hesperidina (ch); espacio intercelular (ei); parénquima esponjoso (pj). **M** – fragmento de parénquima del flavedo, en sección transversal: cristal de hesperidina (ch); cristal de oxalato de calcio (cox); gota lipídica (gl); idioblasto cristalífero (ic). **N** – fragmento de parénquima del flavedo, en sección transversal: cristal de oxalato de calcio (cox); gota lipídica (gl); idioblasto cristalífero (ic). **O** – fragmento del flavedo y del albedo, en sección transversal: albedo (alb); espacio intercelular (ei); flavedo (fla); gota lipídica (gl); parénquima (p); parénquima esponjoso (pj). **P** – fragmento de epidermis del flavedo con estoma, en vista frontal: estoma(es). **Q** – fragmento del parénquima colenquimatoso, en sección transversal. **R** – fragmento del albedo, en sección transversal: espacio intercelular (ei); gota lipídica (gl); parénquima esponjoso (pj). **S** – idioblastos cristalíferos del flavedo, en sección transversal: cristal de oxalato de calcio (cox). **T** – fragmento del flavedo, con células parenquimáticas de paredes espesas, en sección transversal.



## LAURILSULFATO DE SÓDIO

### Natrii laurilsulfas



$C_{12}H_{25}NaO_4S$ ; 288,38

laurilsulfato de sodio; 05178

Sal de sodio del éster monododecílico del ácido sulfúrico (1:1)

[151-21-3]

El laurilsulfato de sodio es una mezcla de alquil sulfatos de sodio constituido principalmente por la sal de sodio del éster monododecílico del ácido sulfúrico (1:1) – laurilsulfato de sodio. Contiene, por lo menos, 85,0 % de alquil sulfatos de sodio, expresados en  $C_{12}H_{25}NaO_4S$ , con relación a la sustancia desecada. El tenor total de cloruro de sodio y de sulfato de sodio es, como máximo, 8,0%.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo o cristal, blanco o ligeramente amarillento. Leve olor característico.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua formando solución o mezcla opalescente, poco soluble en etanol.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 0,1 g de la muestra en 10 mL de agua y agitar. Se forma espuma abundante.

**B.** Mezclar 0,1 mL de la solución obtenida en la prueba A. de IDENTIFICACIÓN con 0,1 mL de cloruro de metiltioninio a 0,1% (p/v) y 2 mL de ácido sulfúrico diluido. Añadir 2 mL de cloruro de metileno y agitar. Se desarrolla coloración azul intensa en la capa del cloruro de metileno.

**C.** Mezclar cerca de 10 mg de la muestra con 10 mL de etanol. Calentar hasta ebullición en baño maría, agitando frecuentemente. Filtrar inmediatamente y evaporar el etanol. Disolver el residuo en 8 mL de agua, añadir 3 mL de ácido clorhídrico SR, evaporar la solución hasta la mitad de su volumen y dejar enfriar. Separar por filtración los alcoholes grasos solidificados. Al filtrado añadir 1 mL de cloruro de bario a 6,1% (p/v). Se forma precipitado blanco cristalino.

**D.** Una solución de la muestra a 10% (p/v) responde a las reacciones del ionsodio (5.3.1.1).

**E.** Una solución de la muestra a 10% (p/v) acidificada con ácido clorhídrico y hervida suavemente durante 20 minutos responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

### ENSAYOS DE PUREZA

**Alcalinidad.** Pesar exactamente, cerca de 1 g de la muestra y disolver en 100 mL de agua exenta de dióxido de car-

bono. Añadir 0,1 mL de rojo de fenol SI y titular con ácido clorhídrico 0,1 M. Deben ser gastados, como máximo, 0,6 mL de ácido clorhídrico 0,1 M.

**Alcoholes no esterificados.** Pesar, exactamente, cerca de 10 g de la muestra y disolver en 100 mL de agua, añadir 100 mL de etanol y extraerla solución tres veces con 50 mL de alcohol n-amílico, por vez. Si necesario, añadir cloruro de sodio para facilitar la separación de las dos fases. Reunir las fases orgánicas y lavar tres veces con 50 mL de agua, de cada vez. Eliminar el agua de la solución orgánica con sulfato de sodioanhidro, filtrar y evaporar en baño de agua hasta eliminar todo el solvente. Calentar el residuo a 105 °C durante 15 min y enfriar. La masa del residuo debe ser de, como máximo, 4%.

**Alcoholes totales.** Pesar, exactamente, cerca de 5g de la muestra para un frasco de Kjeldahl de 800 mL. Añadir 150 mL de agua, 50 mL de ácido clorhídrico y algunas perlas de ebullición. Acoplar el frasco de Kjeldahl en un condensador de reflujo. Calentar cuidadosamente para evitar formación excesiva de espuma y hervir por 4 horas. Enfriar, lavar el condensador con éter etílico, colectando el éter etílico para el frasco, y transferir el contenido para un embudo de separación. Lavar el frasco dos veces con éter etílico y añadir los lavados al embudo de separación. Extraerla solución con dos porciones de 75 mL de éter etílico. En un matraz previamente pesado, reunir los extractos combinados de éter, evaporar en baño maría y secar el residuo a 105 °C por 30 minutos. Enfriar y pesar. El residuo representa el total de alcoholes. La masa del residuo debe ser de, por lo menos, 59,0% de la masa de muestra utilizada.

**Cloruro de sodio.** Pesar exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra y disolver en 50 mL de agua. Añadir ácido nítrico diluido (1:20), gota a gota, hasta que la solución se presente neutra al papel tornasol. Añadir 2 mL de cromato de potasio SR y titular con nitrato de plata 0,1 M SV. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 5,844 mg de cloruro de sodio.

**Sulfato de sodio.** Pesar, exactamente, cerca de 1 g de muestra y transferir para un matraz de 250 mL. Añadir 35 mL de agua, calentar para disolver. Añadir a la solución calentada 2 mL de ácido nítrico M, mezclar y añadir 50 mL de etanol. Calentarla solución hasta la ebullición. Añadir lentamente, bajo agitación, 10 mL de solución de nitrato de plomo a 3,31% (p/v). Cubrir el matraz con vidrio de reloj, hervir suavemente por 5 minutos y dejar en reposo. Si el sobrenadante está turbio, dejar en reposo 10 minutos más, calentar hasta ebullición y dejar nuevamente en reposo. Cuando la solución esté casi hirviendo, decantar el máximo de líquido posible a través de papel filtro cuantitativo de 9 cm de diámetro, banda negra, filtración rápida, exento de cenizas. Lavar cuatro veces por decantación, utilizando cada vez 50 mL de etanol a 50% (v/v) y llevar la mezcla a ebullición. Transferir el papel filtro para el matraz original, e inmediatamente añadir 30 mL de agua, 20 mL de edetato disódico 0,05 M SV, y 1 mL de tampón cloruro de amonio pH 10,7. Calentar hasta disolver el precipitado. Aguardar enfriamiento. Añadir 0,2 mL de negro de eriocromo T SI y

titular con sulfato de zinc 0,05 M SV. Cada mL de edetato disódico 0,05 M equivale a 7,102 mg de sulfato de sodio.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Pesar exactamente, cerca de 1g de muestra. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 3%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,115 g de la muestra, disolver en 20 mL agua, calentar si necesario. Transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con el mismo solvente. Retirar alícuota de 20 mL de esa solución y transferir para Erlenmeyer de 125 mL, añadir 15 mL de cloroformo y 10 mL de dimidio bromuro azul de disulfina SR. Titular con cloruro de bencetonio 0,004 MSV, con agitación enérgica, hasta cambio del color rosa para azul grisáceo de la capa clorofórmica. Antes de cada adición del titulante, verificar la completa separación de las capas. Cada mL de cloruro de bencetonio 0,004 M SV equivale a 1,154 mg de alquil sulfatos de sodio, calculados en  $C_{12}H_{25}NaO_4S$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

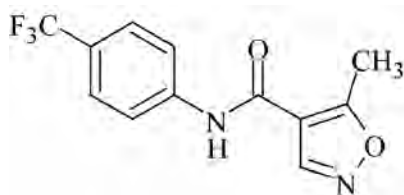
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Tensoactivo aniónico

### LEFLUNOMIDA Lellunomidum



$C_{12}H_9F_3N_2O_2$ ; 270,21  
leflunomida; 05192

5-Metil-N-[4-(trifluorometil)fenil]-4-isoxazolcarboxamida  
[75706-12-6]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{12}H_9F_3N_2O_2$  con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en metanol, etanol, alcohol isopropílico y acetato de etilo.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 165 °C a 167 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra dispersa en bromuro de potasio presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de leflunomida SQR.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 370 nm, de la solución muestra a 0,001% (p/v) en mezcla de acetonitrilo y agua (50:50), exhibe máximo en 260 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de leflunomida SQR.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice 60 F<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo (97:3), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 0,1 mg/mL de muestra en acetato de etilo.

*Solución (2):* solución a 0,1 mg/mL de leflunomida SQR en acetato de etilo.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm) o exponer a placa a vapores de yodo. La mancha principal obtenida con la Solución (1) corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la Solución (2).

**D.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa, a 60 °C, bajo presión reducida, por 2 horas. Como máximo 1%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm, columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno compactada con sílice-químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), man-

tenida a la temperatura de 25 °C, flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de agua y acetonitrilo (50:50).

*Solución muestra*: transferir 20 mg de la muestra, exactamente pesada, para balón volumétrico de 100 mL con auxilio de 60 mL de *Fase móvil*. Agitar si necesario, completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil* (inyectar esa solución inmediatamente o, como máximo, 24 horas después de la preparación si la misma fuese mantenida bajo refrigeración).

*Solución estándar*: disolver cantidad exactamente pesada de leflunomida SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 40 µg/mL (inyectar esa solución inmediatamente o, como máximo, 24 horas después de la preparación si la misma fuese mantenida bajo refrigeración).

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no debe ser menor del que 3000 platos teóricos para el pico de la leflunomida. El factor de cola no es superior a 2. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{12}H_9F_3N_2O_2$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, protegidos de la luz y en refrigerador.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antirreumático.

## LEFLUNOMIDA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ . Los comprimidos pueden ser revestidos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad de polvo equivalente a 10 mg de leflunomida y transferir para balón volumétrico de 100 mL con auxilio de 60 mL de mezcla de acetonitrilo y agua (50:50). Agitar por 10 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL de esa solución para

balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con mezcla de acetonitrilo y agua (50:50). El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 370 nm, de esa solución, exhibe máximo en 260 nm, idéntico al observado en el espectro de leflunomida SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad de polvo equivalente a 5 mg de leflunomida, disolver en 50 mL de acetato de etilo, homogeneizar y filtrar. Proseguir conforme descrito en la prueba C. de identificación de la monografía de Leflunomida.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución*: agua desairada, 1000 mL, para comprimidos conteniendo 10 o 20 mg.

*Aparatos*: palas, 100 rpm

*Tiempo*: 30 minutos

*Procedimiento*: después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y filtrar inmediatamente a través de filtro con porosidad 0,45 µm y diluir, si necesario, con el *Medio de disolución*, hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 260 nm (5.2.14), utilizando agua para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_9F_3N_2O_2$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de leflunomida SQR en la concentración de 10 µg/mL, preparada en el mismo solvente (acetonitrilo puede ser utilizada para disolver a leflunomida en volumen que no pase 2% en la solución final).

*Tolerancia*: no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{12}H_9F_3N_2O_2$  se disuelven en 30 minutos.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en el método de *Determinación* de la monografía de *Leflunomida*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 10 mg de le-

flunomida para balón volumétrico de 50 mL con auxilio de 30 mL de *Fase móvil*. Agitar mecánicamente por 15 minutos, completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_9F_3N_2O_2$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*.

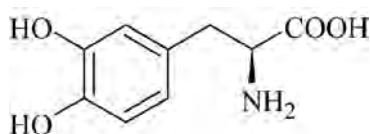
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y en temperatura ambiente.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

### LEVODOPA Levodopum



$C_9H_{11}NO_4$ ; 197,19  
levodopa; 05249 3-Hidroxi-L-tirosina  
[59-92-7]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_9H_{11}NO_4$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol y éter etílico. Fácilmente soluble

en ácido clorhídrico *M* y ligeramente soluble en ácido clorhídrico 0,1 M.

### Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio (5.2.8):**  $-1,27^\circ$  a  $-1,34^\circ$ , con relación a la sustancia desecada. Disolver 0,2 g de la muestra y 5 g de metenamina en 10 mL de ácido clorhídrico *M*. Diluir para 25 mL con el mismo ácido y homogeneizar. Dejar la solución al abrigo de la luz ( $25^\circ C$ ) por 3 horas.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda

y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de levodopa SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de solución a 0,003% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, exhibe máximo en 280 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de levodopa SQR.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,0. Determinar en suspensión a 1% (p/v) en agua libre de dióxido de carbono, obtenida después de 15 minutos de agitación de la muestra en el solvente.

**Absorción de luz.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de solución a 0,003% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, exhibe máximo en 280 nm. La absorptividad específica,  $A(1\%, 1\text{ cm})$ , es de 137 a 147, en 280 nm, en ácido clorhídrico 0,1 M.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando placa de celulosa, como soporte, y mezcla de ácido acético glacial, agua y 1-butanol, (25:25:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: disolver 0,1 g de la muestra en 5 mL de ácido fórmico anhidro y diluir para 10 mL con metanol. Preparar extemporáneamente.

*Solución (2)*: transferir 0,5 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con metanol.

*Solución (3)*: disolver 30 mg de tirosina en 1 mL de ácido fórmico anhidro y diluir para 100 mL con metanol. Mezclar 1 mL de esta solución con 1 mL de la *Solución (1)*.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar bajo aire caliente. Nebulizar con una mezcla recientemente preparada de cloruro férrico SR y ferricianuro de potasio SR (1:1). Examinar inmediatamente. Cualquier mancha secundaria, diferente de la mancha principal, obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%). La prueba solamente será válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (3)* presenta, arriba de la mancha principal, una mancha distinta, más intensa que la mancha del cromatograma obtenido con la *Solución (2)*.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Preparar el estándar utilizando 2 mL de *Solución estándar de plomo (10 ppm Pb)*. Como máximo 0,001% (10 ppm).



**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 4 horas. Como máximo 1%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,18 g de la muestra y disolver en 5 mL de ácido fórmico anhidro. Calentar si necesario. Dejar enfriar y añadir 25 mL de ácido acético glacial y 25 mL de dioxano. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando 0,1 mL de cloruro de metilosilina SI, hasta cambio de color para verde. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 19,719 mg de  $C_9H_{11}NO_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Realizar el procedimiento al abrigo de la luz y mantener las soluciones a la temperatura de 10 °C hasta la inyección. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 280 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente, flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Diluyente:* mezcla de ácido trifluoroacético y agua (1:1000).

*Fase móvil:* mezcla del *Diluyente* y tetrahidrofurano (97:3).

*Solución muestra:* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en *Diluyente* obteniendo solución a 0,4 mg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de levodopa SQR en *Diluyente* obteniendo solución a 0,4 mg/mL.

*Solución de resolución:* disolver cantidad exactamente pesada de levodopa SQR y L-tirosina SQR en *Diluyente* para obtener solución a 10 µg/mL de cada sustancia.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 1,0 para la levodopa y 1,3 para a L-tirosina. La resolución entre los picos de la levodopa y de la L-tirosina no debe ser menor que 3,0. El factor de cola para el pico de la levodopa no es mayor que 2,0.

El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_9H_{11}NO_4$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

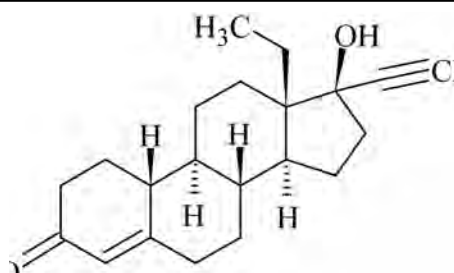
Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiparkinsoniano.

## LEVONORGESTREL

Levonorgestrelum



$C_{21}H_{28}O_2$ ; 312,45 levonorgestrel; 05279  
(17 $\alpha$ )-13-Etil-17-hidroxi-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona  
[797-63-7]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{21}H_{28}O_2$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en cloruro de metileno, poco soluble en etanol.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 232 °C a 239 °C. La banda entre el inicio y el fin de la fusión no excede 4 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** -30° a -35°. Determinar en solución a 2% (p/v) en cloroformo.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de levonorgestrel SQR, preparado de manera idéntica.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de acetona y cloroformo.

mo (20:80), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 mL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: disolver 0,5 g de la muestra en cloroformo y diluir para 25 mL con el mismo solvente.

*Solución (2)*: transferir 2,5 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con cloroformo. Transferir 2,5 mL de la solución anterior para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución (3)*: transferir 10 mL de la *Solución (2)* para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con cloroformo.

*Solución (4)*: disolver 5 mg de levonorgestrel SQR y 5 mg de etinilestradiol SQR en cloroformo y diluir para 50 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con ácido fosfomolibdico a 10% (p/v) en alcohol n-propílico. Calentarla placa entre 100 °C y 105 °C por 15 minutos y examinar inmediatamente. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%) y, como máximo, dos de estas manchas son más intensas que aquella obtenida con la *Solución (3)* (0,2%). La prueba solamente será válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (4)* presenta dos manchas principales nítidamente separadas.

**Límite del grupo etinil.** Proceder conforme descrito en el método **A.** de *Determinación*. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 2,503 mg de etinil. Por lo menos, 7,81% y, como máximo, 8,18%.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa, a 105 °C, por 5 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

**A.** Pesar, exactamente, cerca de 0,2 g de la muestra y disolver en 45 mL de tetrahidrofurano. Añadir 10 mL de nitrato de plata a 10% (p/v) en agua. Después de 1 minuto, titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV determinando el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 31,245 mg de  $C_{21}H_{28}O_2$ .

**B.** Por *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 100 mg de la muestra y disolver en etanol. Diluir, sucesivamente, en etanol, hasta concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 241 nm, utilizando etanol para el ajuste del cero.

Calcular el tenor de  $C_{21}H_{28}O_2$  en la muestra, a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Anticonceptivo.

## LEVONORGESTREL Y ETINILESTRADIOL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de levonorgestrel ( $C_{21}H_{28}O_2$ ) y etinilestradiol ( $C_{20}H_{24}O_2$ ).

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de metanol y cloroformo (1:99), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: pesar y pulverizar 15 comprimidos y extraer con 30 mL de acetona. Filtrar y evaporar hasta sequedad. Disolver el residuo obtenido en 1 mL de cloroformo.

*Solución (2)*: preparar solución a levonorgestrel SQR en cloroformo.

0,75 mg/mL de

*Solución (3)*: preparar solución a 0,45 mg/mL de etinilestradiol SQR en cloroformo.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Las manchas referentes al levonorgestrel y al etinilestradiol obtenidas con la *Solución (1)* corresponden en posición y color a aquellas principales obtenidas con las *Soluciones (2)* y *(3)*. Nebulizar con ácido p-toluenosulfónico a 2% (p/v) en agua. Calentar a 110 °C por 10 minutos. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). Las manchas referentes al levonorgestrel y etinilestradiol aparecen con coloración azul.

**B.** Los tiempos de retención de los picos principales del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponden a aquellos de los picos principales de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

#### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* solución de polisorbato 80 a 0,0005% (p/v) en agua, 500 mL

*Aparatos:* palas, 75 rpm.

*Tiempo:* 60 minutos

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 247 nm (para determinación de levonorgestrel), y de detector espectrofluorimétrico (para determinación de etinilestradiol) con largos de onda de excitación a 285 nm y de emisión a 310 nm; columna de 150 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílicequímicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m a 10  $\mu$ m), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de acetonitrilo y agua (60:40).

*Solución muestra:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar en filtro de polivinilideno, descartando los primeros mililitros. Para comprimidos no revestidos retirar alícuotas del medio de disolución en los tiempos de 30 minutos (tomando el cuidado de reponer el volumen de cada cuba) y 60 minutos. Para grageas realizar este procedimiento solamente en el tiempo de 60 minutos.

*Solución estándar:* preparar solución conteniendo norgestrel estándar y etinilestradiol SQR en *Medio de disolución*, de modo de obtener concentraciones próximas a aquellas de levonorgestrel y etinilestradiol, respectivamente, de la *Solución muestra*.

Inyectar réplicas de 100 mL de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,7 para etinilestradiol y 1,0 para levonorgestrel. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 3,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 100 mL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de levonorgestrel ( $C_{21}H_{28}O_2$ ) y etinilestradiol ( $C_{20}H_{24}O_2$ ) disuelta en el medio a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

*Tolerancia:* para comprimidos no revestidos, no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de levonorgestrel ( $C_{21}H_{28}O_2$ ) y 75% (Q) de la cantidad declarada de etinilestradiol ( $C_{20}H_{24}O_2$ ) se disuelven en 60 minutos. Para grageas, no menos que 60% (Q) de la cantidad declarada de levon-

orgestrel ( $C_{21}H_{28}O_2$ ) y 60% (Q) de la cantidad declarada de etinilestradiol ( $C_{20}H_{24}O_2$ ) se disuelven en 60 minutos.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).**

Cumplela prueba.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 215 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílicequímicamente ligada a octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua y acetonitrilo (51:49).

*Diluyente:* mezcla de agua y acetonitrilo (40:60).

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 250 mg de levonorgestrel para tubo de centrifuga y añadir 4 mL del *Diluyente*. Calentar a 60 °C por 25 minutos, agitar y dejar en ultrasonido por más 25 minutos. Enfriar, centrifugar y usar el sobrenadante limpio.

*Solución estándar:* preparar solución de levonorgestrel SQR y etinilestradiol SQR en el *Diluyente* conteniendo, respectivamente, 0,625 mg y 0,125 mg por mililitro. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con el *Diluyente*, obteniendo solución conteniendo 62,5 mg de levonorgestrel y 12,5 mg de etinilestradiol por mililitro.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de levonorgestrel ( $C_{21}H_{28}O_2$ ) y etinilestradiol ( $C_{20}H_{24}O_2$ ) en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

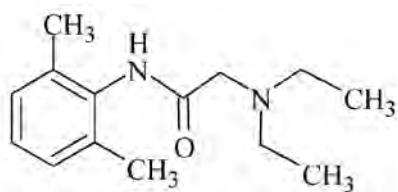
En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## LIDOCAÍNA

### Lidocainum



$C_{14}H_{22}N_2O$ ; 234,34

lidocaína; 05313

2-(Dietilamino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)acetamida

[137-58-6]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{14}H_{22}N_2O$ , con relación a la sustancia anhidra.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, muy soluble en etanol y en cloruro de metileno, soluble en éter etílico. Soluble en ácido clorhídrico diluido.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 66 °C a 70 °C.

#### IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de identificación B., C. y D. pueden ser omitidas si fuese realizada la prueba A.

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de lidocaína SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver, calentando, 0,2 g de la muestra en mezcla de 0,5 mL de ácido clorhídrico diluido y 10 mL de agua. Añadir 10 mL de ácido pícrico a 1 % (p/v). El precipitado lavado con agua y desecado presenta temperatura de fusión (5.2.2) próximo a 230 °C, con descomposición.

**C.** En cerca de 5 mg de la muestra, añadir 0,5 mL de ácido nítrico humeante. Evaporar hasta sequedad en baño maría, enfriar y disolver el residuo en 5 mL de acetona. Añadir 0,2 mL de hidróxido de potasio etanólico 0,5 M. Se desarrolla coloración verde.

**D.** Disolver cerca de 0,1 g de la muestra en 1 mL de etanol y añadir 0,5 mL de solución a 10 % (p/v) de nitrato de cobalto. Se forma precipitado verdeazulado.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 1 g de la muestra en 3 mL de ácido clorhídrico diluido y diluir para 10 mL con agua. La solución obtenida es límpida (5.2.25) e incolora (5.2.12).

**2,6 dimetilaniolina.** Disolver 0,25 g de la muestra en metanol y diluir para 10 mL con el mismo solvente. A 2 mL de la solución anterior, añadir 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldehído a 1 % (p/v) en metanol y 2 mL de ácido acético glacial. Dejar en reposo por 10 minutos. Cualquier coloración amarilla en la solución a prueba no es más intensa que la de una solución referencia, preparada simultáneamente, utilizando 2 mL de 2,6-dimetilaniolina a 0,00025 % (p/v) en metanol.

**Cloruros (5.3.2.1).** Disolver 1,4 g de la muestra en mezcla de 3 mL de ácido nítrico y 12 mL de agua y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para cloruros*. Como máximo 0,0035 % (35 ppm).

**Sulfato (5.3.2.2).** Disolver 0,5 g de la muestra en 5 mL de etanol y diluir para 25 mL con agua. Como máximo 0,1 % (1000 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 1,0 %.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulación en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 0,2 g de la muestra, desecada al vacío bajo gel de sílice por 24 horas, en 50 mL de ácido acético glacial y agitar hasta completa disolución. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 23,434 mg de  $C_{14}H_{22}N_2O$ .

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO** En recipientes herméticos.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

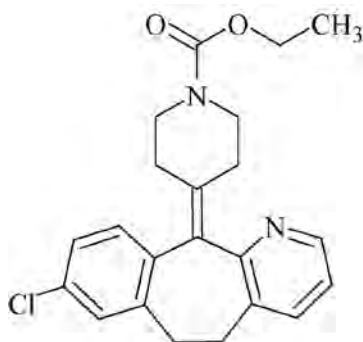
#### CLASE TERAPÉUTICA

Anestésico local.



## LORATADINA

### Loratadinum



$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ ; 382,88

loratadina; 05416

Éster etílico del ácido 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxílico [79794-75-5]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 102,0% de  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casiblanco. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona, cloroformo, metanol y tolueno.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 132 °C a 137 °C.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de loratadina SQR, preparado de manera idéntica. Si los espectros obtenidos no fueren idénticos, disolver las sustancias, separadamente, en acetona y evaporar hasta sequedad. Obtener nuevos espectros con los residuos.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

#### ENSAYOS DE PUREZA

##### Sustancias relacionadas.

**Nota:** de acuerdo con la ruta de síntesis, realizar la prueba 1 o la prueba 2. La prueba 2 es recomendada si el 4,8-dicloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ona es una sustancia relacionada potencial.

**Prueba 1.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm, columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice ligada a grupos octilsilano (5 µm), mantenida a temperatura entre 25 °C y 35 °C, flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

**Fase móvil:** mezcla de fosfato de potasio dibásico anhidro 0,01 M, preparado conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*, metanol y acetonitrilo (7:6:6). Ajustar con ácido fosfórico para un pH de 7,2.

**Diluyente:** transferir 400 mL de ácido clorhídrico 0,05 M y 80 mL de fosfato de potasio dibásico anhidro 0,6 M, preparado conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*, para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con mezcla de metanol y acetonitrilo (1:1). Homogeneizar.

**Solución (1):** solución a 0,8 µg/mL de loratadina SQR en *Diluyente*.

**Solución (2):** transferir, exactamente, cerca de 40 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL. Disolver, dejar en ultrasonido por 10 minutos y completar el volumen con *Diluyente*.

Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,79 para 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etilo y 1,00 para loratadina. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 4,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 50 µL de cada solución, registrar los cromatogramas y medir las áreas de todos los picos de la *Solución (2)* y del pico principal de la *Solución (1)*. Calcular el porcentaje de cada impureza en relación al área bajo el pico principal de la *Solución (1)* y los factores de respuesta para las impurezas (el factor de respuesta para 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etilo es 0,25). Como máximo 0,2% de 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etilo, 0,1% de impurezas individuales y 0,3% de impurezas totales.

**Prueba 2.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm y columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice ligada a grupos octadecilsilano (5 µm), flujo de la *Fase móvil* de 1,2 mL/min.

**Eluyente A:** disolver 0,96 g de 1-pentanosulfonato de sodio monohidratado en 900 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a 10% (v/v) para pH 3,00 ± 0,05 y diluir con agua para 1000 mL.

**Eluyente B:** utilizar acetonitrilo.

*Gradiente de la Fase móvil:* adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación.

Tiempo (min)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0	75	25	Isocrática
0-20	75→50	25→50	Gradiente lineal
20-30	50→40	50→60	Gradiente lineal
30-35	40→30	60→70	Gradiente lineal
35-45	30	70	Isocrática
45-50	75	25	Isocrática

*Solución (1):* disolver cantidades exactamente pesadas de loratadina SQR, 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina SQR (loratadina compuesto relacionado A SQR) y 8-cloro-6,11-dihidro-11-(N-metil-4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina SQR (loratadina compuesto re-

lacionado B SQR) en metanol a fin de obtener solución a 0,1 mg/mL de cada compuesto. Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL, añadir 2 mL del *Eluyente A* y completar el volumen con metanol.

*Solución (2):* pesar exactamente cerca de 0,1 g de la muestra y transferir para balón volumétrico de 10 mL. Añadir 2 mL de metanol y agitar hasta disolución. Añadir 2 mL del *Eluyente A* y completar el volumen con metanol.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución (1)*. La resolución entre el pico de loratadina compuesto relacionado A y loratadina compuesto relacionado B no es menor que 1,5. El desvío estándar relativo de las áreas del pico de loratadina en las réplicas no es mayor que 10%. Los tiempos de retención relativos y factores de respuesta están descritos en la tabla a continuación. Para impurezas desconocidas, el factor de respuesta es 1,00.

Compuesto relacionado	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta
Loratadina compuesto relacionado A	0,50	1,00
Loratadina compuesto relacionado B	0,53	0,89
8-Cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ona	0,70	0,60
8-Cloro-6,11-dihidro-11-[N-metil-4-piperidilideno]-11-hidroxi-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina	0,75	0,46
4,8-Dicloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ona	1,23	0,92
8-Cloro-6,11-dihidro-11-[N-etoxicarbonil-4-piperidilideno]-11-hidroxi-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina	1,60	0,42
4,8-Dicloro-6,11-dihidro-11-[N-etoxicarbonil-4-piperidilideno]-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina	1,83	1,08
Loratadina	1,00	1,00

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de cada solución y registrar los cromatogramas. como máximo 0,1% de loratadina compuesto relacionado A, 0,1% de loratadina compuesto relacionado B, 0,1% de cada impureza individual y 0,3% de impurezas totales.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Proceder conforme descrito en *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 100 °C, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 0,3 g de la muestra en 50 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV determinando el punto final potenciométricamente.

Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 38,288 mg de  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílicequímicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantenida a una temperatura entre 25 °C y 35 °C, flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de fosfato de potasio dibásico anhidro 0,01 M, metanol y acetonitrilo (7:6:6). Ajustar con ácido fosfórico para un pH de 7,2.

*Diluyente:* transferir 400 mL de ácido clorhídrico 0,05 M y 80 mL de fosfato de potasio dibásico anhidro 0,6 M para balón volumétrico de 1000 mL y completar el volumen con mezcla de metanol y acetonitrilo (1:1). Homogeneizar.

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 40 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL. Disolver, dejar en ultrasonido por 10 minutos y completar el volumen con *Diluyente*. Homogeneizar.

*Solución estándar:* solución de loratadina SQR a 0,4 mg/mL en *Diluyente*.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 15 µL de la *Soluciones estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*. El desvío estándar relativo de las réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antihistamínico.

# LORATADINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de loratadina ( $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ ).

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de éter etílico y dietilamina (40:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* transferir cantidad del polvo de los comprimidos equivalente a cerca de 20 mg de loratadina para un tubo de centrifuga. Añadir 5 mL de una mezcla de cloroformo y metanol (1:1), agitar por 30 minutos y centrifugar.

*Solución (2):* solución a 4 mg/mL de loratadina SQR en mezcla de cloroformo y metanol (1:1)

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL  
*Aparatos:* palas, 50 rpm *Tiempo:* 60 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 280 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de loratadina SQR en la concentración de 0,001% (p/v) preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  se disuelven en 60 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía *Loratadina*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

*Solución (1):* utilizar la *Solución muestra* descrita en la *Determinación* de esta monografía.

*Solución (2):* transferir 5 mL de la *Solución estándar* para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Diluyente* y homogeneizar. Diluir esta solución hasta obtener concentración de 0,8 µg/mL de loratadina SQR.

Inyectar réplicas de 50 µL de la *Solución (1)*. Los tiempos de retención relativos son 0,79 para 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridm-11-il)-piperidinacarboxilato de etilo y 1,0 para loratadina. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas del pico de loratadina no es mayor que 4,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 50 µL de la *Soluciones (1)* y de la *Solución (2)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Como máximo 0,2% de 4-(8-cloro-fluoro-6,11-dihidro-5,H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etilo. Como máximo 0,1% de cualquier otra impureza individual. La suma de todas las impurezas excepto 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etilo no excede 0,1%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.**DETERMINACIÓN**

Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía *Loratadina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 100 mg de loratadina para balón volumétrico de 250 mL. Añadir 100 mL de ácido clorhídrico 0,05 M y agitar por 40 minutos. Añadir 75 mL de una mezcla de metanol y acetonitrilo (1:1) y homogeneizar. Añadir 20 mL de fosfato de potasio dibásico anhidro 0,6 M y homogeneizar por 5 minutos. Completar el volumen con mezcla de metanol y acetonitrilo (1:1) y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 15 µL de la *Solución estándar*. El factor de retención no es inferior a 3,5. El factor de cola no es mayor que 1,7. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 15 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

En recipientes bien cerrados a la temperatura de 2 °C a 30 °C.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

**LORATADINA SOLUCIÓN ORAL**

Contiene, por lo menos, 94,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de loratadina ( $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ ).

**IDENTIFICACIÓN**

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de éter etílico y dietilamina (40:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* transferir volumen de la solución oral conteniendo el equivalente a cerca de 10 mg de loratadina para un tubo de centrifuga. Añadir 10 mL de hidróxido de sodio 0,2 M y 2 mL de cloruro de metileno. Agitar por 10 minutos. Centrifugar. Utilizar la fase orgánica.

*Solución (2):* solución de loratadina SQR a 5 mg/mL en cloruro de metileno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba. **pH (5.2.19).** 2,5 a 3,1.

**ENSAYOS DE PUREZA**

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice ligada a grupos octilsilano (5 µm), mantenida a temperatura entre 30 °C y 40 °C; flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* solución de laurilsulfato de sodio a 0,015 M en una mezcla de agua y acetonitrilo (1:1). Ajustar el pH en  $2,6 \pm 0,1$  con ácido fosfórico.

*Diluyente:* mezcla de *Fase móvil* y agua (2:1).

*Solución de adecuabilidad del sistema (1):* solución de loratadina SQR a 0,002 mg/mL en *Diluyente*.

*Solución de adecuabilidad del sistema (2):* transferir 5 mL de la *Solución de adecuabilidad del sistema (1)* para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Diluyente*.

*Solución de resolución:* transferir volumen de la solución oral conteniendo el equivalente a 20 mg de loratadina para un frasco de vidrio con tapa. Añadir 1 mL de una solución de peróxido de hidrógeno a 3% (p/v) y homogeneizar. Tapar el frasco y calentar a 65 °C por 18 a 24 horas. Enfriar hasta temperatura ambiente. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Diluyente*.

*Solución muestra:* transferir volumen de la solución oral conteniendo el equivalente a 5 mg de loratadina para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Diluyente*. Homogeneizar.

Inyectar réplicas de 50 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,70 para 4-(8-cloro-5,6-dihidro-4-(hidroximetil)-11H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato de etilo, 0,84 para 4-[8-cloro-5,6-dihidro-2-(hidroximetil)-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina-11-ilideno]-1-piperidina carboxilato de etilo y 1,0 para loratadina. La resolución entre los picos de loratadina y 4-[8-cloro-



ro-5,6-dihidro-2-(hidroximetil)-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina-11-ilideno]-1-piperidinacarboxilato de etilo no es inferior a 3,0. Inyectar réplicas de 50 µL de la *Solución de adecuabilidad del sistema (1)*. El factor de cola para el pico de loratadina está comprendido entre 0,7 y 1,1. Inyectar réplicas de 50 µL de la *Solución de adecuabilidad del sistema (2)*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas del pico de loratadina no es mayor que 10,0%.

*Procedimiento:* inyectar 50 µL de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Como máximo 0,3% de 4-(8-cloro-5,6-dihidro-4-(hidroximetil)-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato de etilo. Como máximo 0,3% de 4-(8-cloro-5,6-dihidro-2-(hidroximetil)-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato de etilo. Como máximo 0,2% de cualquier otra impureza individual, y la suma de todas las impurezas no excede 0,5%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 300 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice ligada a grupo fenilo (10 µm), mantenida a temperatura entre 20 °C y 30 °C; flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Fosfato de potasio monobásico 0,05 M:* transferir cerca de 6,8 g de fosfato de potasio monobásico para balón volumétrico de 1000 mL. Disolver y completar el volumen con agua y homogeneizar. Ajustar el pH en  $3,0 \pm 0,1$  con ácido fosfórico.

*Fase móvil:* mezcla de Fosfato de potasio monobásico 0,05 M y acetonitrilo (7:3).

*Solución de estándar interno:* solución de butilparabeno a 0,3 mg/mL en mezcla de agua y acetonitrilo (7:3).

*Solución muestra:* transferir volumen de la solución oral conteniendo el equivalente a 5 mg de loratadina para balón volumétrico de 50 mL. Añadir 5 mL de la *Solución de estándar interno* y completar el volumen con mezcla de agua y acetonitrilo (7:3). Homogeneizar.

*Solución estándar:* preparar solución de loratadina SQR a 1 mg/mL en acetonitrilo. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL y añadir 5 mL de la *Solución de estándar interno* y 12 mL de agua. Completar el volumen con mezcla de agua y acetonitrilo (7:3). Homogeneizar.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,78 para el butilparabeno y 1,0 para loratadina. La resolución entre butilparabeno y loratadina no es menor que 1,9. El factor de cola no es mayor que 1,6. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos correspondientes a la loratadina y al butilparabeno. Calcular la cantidad de  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  en la solución oral a partir de las respuestas obtenidas para la relación loratadina/butilparabeno con la *Solución estándar* y a *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## LORATADINA Y SULFATO DE PSEUDOEFEDRINA SOLUCIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 94,0% y, como máximo, 105,0% de las cantidades declaradas de loratadina ( $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ ) y sulfato de pseudoefedrina ( $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$ ).

## IDENTIFICACIÓN

La relación entre los tiempos de retención de los picos principales y del pico del estándar interno en el cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a la relación entre los tiempos de retención de los picos principales y del pico del estándar interno en el cromatograma de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba. **pH (5.2.19).** 4,5 a 5,5.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 247 nm; columna de 300 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 µm), mantenida en temperatura entre 20 °C y 30 °C; flujo de la *Fase móvil* de 2 mL/minuto.

*Solución A:* disolver 3 g de fosfato de amonio monobásico en una mezcla de agua, metanol y ácido fosfórico (150:110:1).

*Fase móvil:* mezcla de *Solución A* y acetonitrilo (60:40).

*Solución de estándar interno:* solución de butilparabeno a 0,1 mg/mL en *Fase móvil*.

*Solución muestra:* transferir volumen de la solución oral equivalente a 5 mg de loratadina para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar. Transferir 2 mL de la solución obtenida para balón volumétrico de 10 mL, añadir 1 mL de *Solución de estándar interno* y completar el volumen con *Fase móvil*. Homogeneizar.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, cerca de 24 mg de sulfato de pseudoefedrina SQR y transferir para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 10 mL de solución de loratadina SQR a 0,2 mg/mL en *Fase móvil* y 10 mL de la *Solución de estándar interno*. Completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,4 para sulfato de pseudoefedrina, 0,6 para butilparabeno y 1,0 para loratadina. La resolución entre los picos de butilparabeno y loratadina no es menor que 2,0. El factor de cola no es mayor que 1,6. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos correspondientes a sulfato de pseudoefedrina, butilparabeno y loratadina. Calcular las cantidades de  $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$  y  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  en la solución oral a partir de las respuestas obtenidas para las relaciones sulfato de pseudoefedrina/butilparabeno y loratadina/butilparabeno con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## LOSARTANPOTÁSICO Losartanum kalicum



$C_{22}H_{22}ClKN_6O$ ; 461,00 losartanpotásico; 05432  
Sal de potasio de 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(2H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol (1:1)  
[124750-99-8]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,0% de  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ , con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Soluble en agua y etanol, prácticamente insoluble en acetato de etilo, cloroformo y cloruro de metileno.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de losartanpotásico SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución de la muestra a 0,001% (p/v) en metanol, exhibe máximo de absorción idéntico al observado en el espectro de solución similar de losartan potásico SQR.

**C.** Responde a las reacciones del ionpotasio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de ciclohexano y alcohol isopropílico.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo a gas provisto de detector de ionización de llamas; columna capilar de 30 m de largo y 0,53 mm de diámetro interno, llenada con fenil metilpolisiloxano (5:95), con espesor de la película de 1,5 µm; temperatura de la columna de acuerdo con los siguientes parámetros: dejar a 50 °C durante 5 minutos y aumentar para 200 °C a 30 °C por minuto y mantener durante 5 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 220 °C. Utilizar helio como gas de arrastre a velocidad lineal de cerca de 6 mL/minuto.

*Solución muestra:* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en dimetilformamida para obtener solución 50 mg/mL.

*Solución estándar:* preparar solución, en dimetilformamida, conteniendo 0,05 mg/mL de ciclohexano y 0,05 mg/mL de alcohol isopropílico.

Inyectar réplicas de 1 µL de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención son cerca de 2 minutos para el alcohol isopropílico y de 4 minutos para el ciclohexano. La resolución entre los picos del ciclohexano y del alcohol isopropílico no debe ser menor que 4,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 8,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 1 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Las áreas bajo

los picos relativos al ciclohexano y alcohol isopropílico obtenidos para la *Solución muestra* no deben ser superiores a las área bajo los picos relativos al ciclohexano y alcohol isopropílico obtenidos para la *Solución estándar*. Como máximo 0,1% de ciclohexano y 0,2% de alcohol isopropílico.

**Pureza cromatográfica.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna cromatográfica de 250 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Eluyente A:* solución de ácido fosfórico a 0,1% (v/v) en agua.

*Eluyente B:* acetonitrilo.

*Gradiente de la Fase móvil:* adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 25	75 → 10	25 → 90	gradiente lineal
25 – 35	10	90	isocrática
35 – 45	10 → 75	90 → 25	gradiente lineal
45 – 50	75	25	isocrática

*Solución muestra:* disolver 30 mg de la muestra en metanol y diluir para 100 mL con el mismo solvente, obteniendo solución a 300 µg/mL.

*Solución de resolución:* disolver cantidad exactamente pesada de losartan potásico SQR y trifenilmetano en metanol y diluir cuantitativamente para obtener solución a 0,3 mg/mL y 0,002 mg/mL respectivamente.

Inyectar réplicas de 20µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 1,0 para a losartan y 1,9 (cerca de 20 minutos) para el trifenilmetano. El factor de cola para el pico de la losartan no es mayor que 1,6.

*Procedimiento:* inyectar 10µL de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas de todos los picos obtenidos. El área de cualquier pico secundario no es superior a 0,2% del área total de los picos obtenidos. La suma de las áreas bajo los picos secundarios, excepto la del pico principal, no es superior a 0,5% del área total de los picos obtenidos. No incluir en los cálculos los picos relativos al solvente.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Proseguir conforme descrito en *Métodos de reacción con tioacetamida*, Método III. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulación en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,18 g de la muestra y disolver en 50 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente o utilizando 1-naftolbenzeína SI como indicador. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 23,050 mg de  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm, columna cromatográfica de 250 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5µm), mantenida a la temperatura de 35 °C, flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de solución de ácido fosfórico a 0,1% (v/v) en agua y acetonitrilo (60:40). Realizar los ajustes necesarios.

*Solución muestra:* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en metanol para obtener solución a 250µg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de losartan potásico SQR en metanol y diluir cuantitativamente para obtener solución a 250µg/mL.

Inyectar réplicas de 20µL de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no debe ser menor que 4000 platos teóricos. El factor de cola no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO** En recipientes bien cerrados, a temperatura ambiente.

## ETIQUETADO

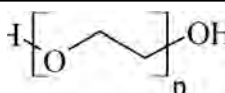
Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antihipertensivo.

## MACROGOL

### Macrogolum



H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH macrogol; 05474  
 $\alpha$ -Hidro- $\omega$ -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiil) [25322-68-3]

Macrogol es un polímero de adición del óxido de etileno y agua, representado por la fórmula arriba en que n es el número promedio de grupos de óxido de etileno. El peso molecular promedio es, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% del valor nominal rotulado cuando este es inferior a 1000; como mínimo, 90,0% y, como máximo, 110,0% del valor nominal rotulado cuando este se encuentre entre 1000 y 7000; y, como mínimo, 87,5% y, como máximo, 112,5% del valor nominal rotulado cuando este sea superior a 7000.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido límpido o levemente turbio, viscoso, incoloro, levemente higroscópico y con leve olor característico, o sólido blanco inodoro, de consistencia cremosa, en forma de polvo o copos que se disuelven en agua.

**Solubilidad.** Soluble en agua, acetona, etanol, miscible con otros glicoles y con hidrocarburos aromáticos, insoluble en éter etílico e hidrocarburos alifáticos.

### Constantes físico químicas.

**Viscosidad (5.2.7):** determinar en viscosímetro capilar con tiempo de escurrimiento de, por lo menos, 200 segundos y en temperatura mantenida a  $98,9 \pm 0,3$  °C. La viscosidad debe estar dentro de los límites establecidos en la **Tabla 1**, de acuerdo con el peso molecular promedio de la muestra. Para muestras cuyo peso molecular promedio no esté listado en la tabla, calcular los límites por interpolación.

**Tabla 1 - Límite de viscosidad para muestras de macrogol.**

<i>Peso Molecular Promedio</i>	<i>Banda de Viscosidad en Centistokes</i>	<i>Peso Molecular Promedio</i>	<i>Banda de Viscosidad en Centistokes</i>
200	3,9 a 4,8	2200	43,0 a 56,0
300	5,4 a 6,4	2300	46,0 a 60,0
400	6,8 a 8,0	2400	49,0 a 65,0
500	8,3 a 9,6	2500	51,0 a 70,0
600	9,9 a 11,3	2600	54,0 a 74,0
700	11,5 a 13,0	2700	57,0 a 78,0
800	12,5 a 14,5	2800	60,0 a 83,0
900	15,0 a 17,0	2900	64,0 a 88,0
1000	16,0 a 19,0	3000	67,0 a 93,0
1100	18,0 a 22,0	3250	73,0 a 105,0
1200	20,0 a 24,5	3350	76,0 a 110,0
1300	22,0 a 27,5	3500	87,0 a 123,0
1400	24,0 a 30,0	3750	99,0 a 140,0
1450	25,0 a 32,0	4000	110,0 a 140,0
1500	26,0 a 33,0	4250	123,0 a 177,0
1600	28,0 a 36,0	4500	140,0 a 200,0
1700	31,0 a 39,0	4750	155,0 a 228,0
1800	33,0 a 42,0	5000	170,0 a 250,0
1900	35,0 a 45,0	5500	206,0 a 315,0
2000	38,0 a 49,0	6000	250,0 a 390,0
2100	40,0 a 53,0	6500	295,0 a 480,0
		7000	350,0 a 590,0
		7500	405,0 a 735,0
		8000	470,0 a 900,0

### IDENTIFICACIÓN

Determinación del peso molecular promedio.

**Solución de anhídrido ftálico:** añadir 49 g de anhídrido ftálico en un Erlenmeyer ámbar y disolver en 300 mL de piridina recientemente destilada en presencia de anhídrido ftálico. Agitar el Erlenmeyer vigorosamente hasta completa disolución. Añadir 7 g de imidazol y mezclar, cuidadosamente, para disolver por completo. Dejar la solución en reposo por 16 horas antes del uso.

**Preparado de la muestra para macrogales líquidos:** introducir, cuidadosamente, 25 mL de la *Solución de anhídrido ftálico* en un Erlenmeyer seco, resistente a presión y calor. Añadir, al Erlenmeyer, cantidad de muestra, exactamente pesada, equivalente a su peso nominal dividido por 160. Tapar el frasco y envolverlo con una capa o red de seguridad.

**Preparado de la muestra para macrogales sólidos:** introducir, cuidadosamente, 25 mL de la *Solución de anhídrido ftálico* en un Erlenmeyer seco, resistente a presión y calor. Añadir, al frasco, cantidad de muestra, exactamente pesada, equivalente al su peso nominal dividido por 160 (debido al límite de solubilidad, no usar más del que 25 g). Añadir 25 mL de piridina recientemente destilada en presencia de anhídrido ftálico. Agitar hasta efectiva solución. Tapar el Erlenmeyer y envolverlo con una capa de seguridad.



**Procedimiento:** transferir el Erlenmeyer para baño maría con temperatura entre 96 °C y 100 °C, de modo que la altura del agua del baño corresponda a la altura del líquido dentro del Erlenmeyer. Retirar el Erlenmeyer del baño después de 5 minutos, sin retirar la capa de seguridad, agitar por 30 segundos para asegurar la homogeneidad. Calentar por 30 minutos más (60 minutos para macrogol de peso molecular arriba de 3000). Retirar el Erlenmeyer del baño y dejar enfriar hasta temperatura ambiente. Destapar el frasco cuidadosamente para eliminar cualquier presión. Retirar la capa de seguridad. Añadir 10 mL de agua y agitar. Aguardar 2 minutos, añadir 0,5 mL de mezcla de fenoltaleína SI y piridina (1:99). Titular con hidróxido de sodio 0,5 M SV hasta que la coloración rosa persista por 15 segundos. Realizar ensayo en blanco utilizando mezcla de 25 mL de *Solución de anhídrido ftálico* y cantidad de piridina equivalente a aquella adicionada a la muestra.

Calcular el peso molecular promedio según la expresión: en que

$$P = \frac{[2000m]}{[B - S]} \times (M)$$

$P$  = peso molecular promedio en g/mol;  $m$  = masa de la muestra en gramos;  $B$  = volumen de hidróxido de sodio 0,5 M SV consumido por el blanco;  $S$  = volumen de hidróxido de sodio 0,5 M SV consumido por la muestra;  $M$  = molaridad de la solución de hidróxido de sodio.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución acuosa a 10% (p/v) es límpida (5.2.25) e incolora (5.2.12) para las muestras líquidas y no más que levemente turbia para las muestras sólidas.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,5. Determinar en solución preparada por la disolución de 5 g de la muestra en 100 mL de agua exenta de dióxido de carbono y adición de 0,3 mL de solución saturada de cloruro de potasio.

**Arsénico (5.3.2.5).** Proceder conforme descrito en *Método espectrofotométrico, Método II*. Como máximo 0,0003% (3 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Mezclar 4 g de la muestra con 5 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y diluir con agua para 25 mL. Proseguir conforme descrito en *Método I*. como máximo 0,0005% (5 ppm).

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 25 g de la muestra, en crisol de platino. Como máximo 0,1%.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados. Algunos plásticos sufren ablandamiento por el macrogol.

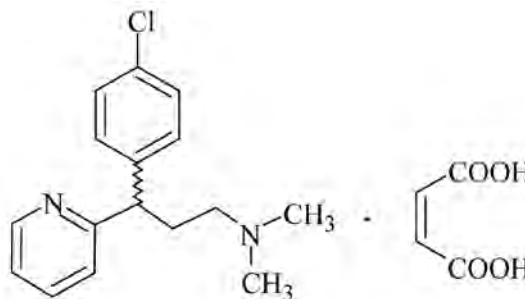
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Adyuvante farmacotécnico.

## MALEATO DE CLORFENIRAMINA Chlorphenamini maleas



$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ ; 390,86  
maleato de clorfeniramina; 02442 (2Z)-2-Butenodioato de y-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-2- piridinapropamina (1:1) [113-92-8]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 100,5% de  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco, inodoro.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, soluble en etanol y cloroformo, prácticamente insoluble en éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 130 °C a 135 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de maleato de clorfeniramina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de la solución muestra a 0,003% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, exhibe máximo en 265 nm.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,0 a 5,0. Determinar en solución acuosa a 2% (p/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice HF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de acetato de etilo, metanol y ácido acético M (50:30:20), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2 µL de cada una de las soluciones descritas a continuación.

*Solución (1)*: solución de la muestra a 5% (p/v) en cloroformo.

*Solución (2)*: solución de la muestra a 0,01% (p/v) en cloroformo.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, con excepción de las dos principales, correspondientes a clorfeniramina y ácido maleico, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,2%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,2%.

## DETERMINACIÓN

Disolver, exactamente, cerca de 0,4 g de la muestra, previamente desecada, en 20 mL de ácido acético glacial. Añadir dos gotas de cloruro de metilrosanilina SI y titular con ácido perclórico 0,1 M SV hasta cambio de color para azul verdoso. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Alternativamente, determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 19,543 mg de  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

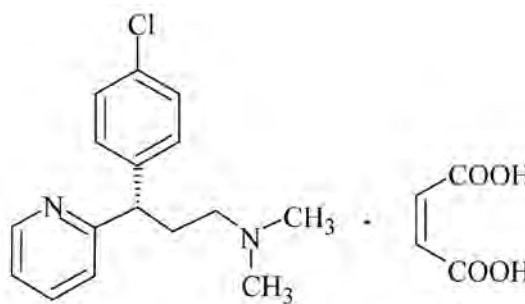
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antihistamínico.

## MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA Dexchlorpheniramini maleas



$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ ; 390,86  
maleato de dexclorfeniramina; 02839 (2Z)-2-  
Butendioato de (yS)-y-(4-clorofeni)-N,N-dimeti-  
l-2-piridinapropamina (1:1)  
[2438-32-6]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 100,5% de  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, etanol y cloroformo.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 110 °C a 115 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +39,5° a +43°, en relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 5% (p/v) en dimetilformamida.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de maleato de dexclorfeniramina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,002% (p/v) en agua, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de solución similar de maleato de dexclorfeniramina SQR.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,0 a 5,0. Determinar en solución acuosa a 0,01% (p/v), utilizando agua exenta de dióxido de carbono.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 65 °C, por 4 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,2%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,4 g de la muestra, previamente desecada, y disolver en 50 mL de ácido acético glacial anhidro. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV determinando el punto final potenciométricamente o utilizando 0,1 mL de cloruro de metilrosanilina SI hasta cambio de color de azul para verde. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 19,543 mg de  $C_{16}H_{19}ClN_2C_4H_4O_4$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antialérgico.

### MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{19}ClN_2C_4H_4O_4$ .

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Pulverizar, a polvo fino, cantidad de comprimidos equivalente a 150 mg de maleato de dexclorfeniramina. Añadir 100 mL de ácido acético M y agitar mecánicamente por 10 minutos. Filtrar a través de embudo sinterizado de vidrio. Ajustar el pH del filtrado en 11,0 con hidróxido de sodio a 0,1% (p/v). Transferir para embudo de separación y extraer con seis porciones de 100 mL de hexano. Filtrar cada extracto obtenido utilizando medio adecuado para permitir la eficiente separación entre la fase orgánica y la fase acuosa. Reunir los extractos y concentrar en baño calentado hasta volumen reducido. Transferir para recipiente menor y evaporar hasta el punto en que los vapores de hexano no sean más perceptibles. Transferir el residuo oleoso con la ayuda de cuatro porciones de 3 mL de dimetilformamida para probeta de 15 mL con tapa, completar el volumen con el mismo solvente y agitar. Centrifugar si necesario. El poder rotatorio (5.2.8) está comprendido entre +0,24° y +0,35°.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Como máximo 1%.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Hasta 15 minutos en agua a 37 °C.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Triturar cada comprimido a polvo fino, transferir cuantitativamente para balón volumétrico de 10 mL y añadir 9 mL de mezcla de agua y ácido trifluoroacético (100:0,8). Proseguir conforme descrito en *Determinación* a partir de "Agitar mecánicamente...".

#### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 500 mL *Aparatos:* palas, 50 rpm *Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y filtrar. Proseguir conforme condiciones cromatográficas descritas en *Determinación*. Preparar la *Solución estándar* como descrito a continuación.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de maleato de dexclorfeniramina SQR en agua y diluir adecuadamente para obtener solución a 4 µg/mL.

Inyectar réplicas de 40 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 40 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{19}ClN_2C_4H_4O_4$  a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{19}ClN_2C_4H_4O_4$  se disuelven en 45 minutos

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 262 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm) cu-

bierto, mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 0,8 mL/minuto.

*Eluyente A*: mezcla de agua y ácido trifluoracético (100:0,05).

*Eluyente B*: mezcla de acetonitrilo y ácido trifluoracético (100:0,05).

*Gradiente de la Fase móvil*: adoptar sistema de gradiente lineal, conforme tabla a continuación.

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)
0	100	0
10	50	50
11	0	100
16	0	100

*Solución muestra*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 10 mg de maleato de dexclorfeniramina para balón volumétrico de 50 mL. Añadir 40 mL de mezcla de agua y ácido trifluoracético (100:0,8). Agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Diluir con agua para obtener solución a 40 µg/mL.

*Solución estándar*: disolver cantidad, exactamente pesada, de maleato de dexclorfeniramina SQR en agua y diluir adecuadamente para obtener solución a 40 µg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{19}ClN_2C_4H_4O_4$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA SOLUCIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 100,0% de la cantidad declarada de maleato de dexclorfeniramina.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Diluir el equivalente a 20 mg de maleato de dexclorfeniramina para 100 mL con ácido clorhídrico (1:120). Diluir 10 mL para 100 mL con el mismo solvente. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 400 nm, de la solución muestra, obtenida en el método **A.** de *Determinación* exhibe máximos idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, correspondiente a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

### DETERMINACIÓN

**A.** Transferir cuantitativamente volumen de la solución oral equivalente a 8 mg de maleato de dexclorfeniramina para embudo de separación de 250 mL y ajustar el pH de la solución para 11,0 con hidróxido de sodio M. Extraer con dos porciones de 75 mL de hexano y combinar los extractos en un segundo embudo de separación. Repetir la extracción con tres porciones de 50 mL de ácido clorhídrico (1:20), completando el volumen para 200 mL con el mismo solvente. En otro recipiente, pesar 40 mg de maleato de dexclorfeniramina SQR, disolver en agua y completar para 100 mL con el mismo solvente. Transferir 10 mL de esta solución para embudo de separación y ajustar el pH para 11,0 con hidróxido de sodio M. Extraer con dos porciones de 50 mL de hexano, agitando 2 minutos cada porción, antes de la separación de las fases. Combinar los extractos en un segundo embudo de separación, extraer con dos porciones de 40 mL de ácido clorhídrico (1:20). Combinar los extractos en balón volumétrico y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. Filtrar la solución, descartando las primeras porciones del filtrado. Calcular el tenor de  $C_{16}H_{19}ClN_2C_4H_4N_4$  por las absorbancias medidas, relacionándolas con las concentraciones de las soluciones.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 262 nm; columna de 250 mm



de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílicequímicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de agua, acetonitrilo y ácido trifluoracético (70:30:0,5).

*Solución muestra*: transferir volumen conocido de la muestra para balón volumétrico. Añadir agua, homogeneizar, de modo de obtener solución a 40 µg/mL. Filtrar.

*Solución estándar*: disolver cantidad exactamente pesada de maleato de dexclorfeniramina SQR en agua, de modo de obtener solución a 0,4 µg/mL. Homogeneizar y filtrar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas bajo los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

Procedimiento: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

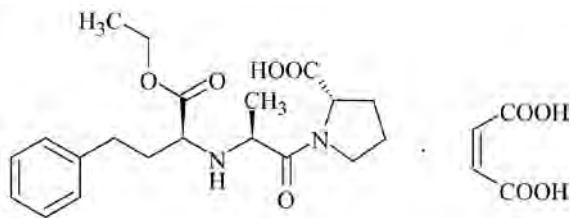
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## MALEATO DE ENALAPRIL Enalapril maleas



C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>; 492,52  
maleato de enalapril; 03370  
(2Z)-2-Butenodioato de N-[(1S)-1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil-L-prolina (1:1)  
[76095-16-4]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en agua, fácilmente soluble en metanol y ligeramente soluble en cloruro de metileno. Soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 143 °C a 145 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** -41° a -43,5°, en relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 1% (p/v) en agua libre de dióxido de carbono.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de maleato de enalapril SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B. de Determinación**, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,4 a 2,9. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en el método **B. de Determinación**. Inyectar 50 µL de la *Solución muestra*. Calcular el porcentaje de cada pico obtenido en el cromatograma de la *Solución muestra*, excluyendo el picorelativo al maleato de enalapril. No incluir en los cálculos los picos relativos al solvente. Como máximo 2,0% de impurezas totales.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Determinar en 2 g de muestra. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 60 °C, bajo presión reducida, no superior a 5 mmHg, por 2 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,2%.

## DETERMINACIÓN

**A.** Pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra, transferir para Erlenmeyer de 250 mL y disolver en 30 mL de agua libre de dióxido de carbono. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV y determinar el punto final potenciométricamente, hasta el segundo punto de inflexión. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 16,417 mg de C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ultravioleta a 215 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílicequímicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantenida a temperatura de 50 °C; flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de tampón fosfato pH 2,2 y acetonitrilo (75:25).

*Solución de enalaprilato:* disolver cantidad exactamente pesada de la enalaprilato SQR en agua para obtener solución a 0,4 mg/mL.

*Solución de dicetopiperazina de enalapril:* fundir cerca de 20 mg de maleato de enalapril SQR en el centro de un matraz de 100 mL sobre placa calefactora (cerca de 5 a 10 minutos de calefacción). Inmediatamente después de, retirar el matraz de la placa y dejar enfriar. Añadir 50 mL de acetonitrilo al residuo y dejar en ultrasonido por pocos minutos para disolver. La solución contiene, en general, entre 0,2 y 0,4 mg/mL de dicetopiperazina de enalapril.

*Solución muestra:* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en tampón fosfato pH 2,2 para obtener solución a 0,3 mg/mL. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de maleato de enalapril SQR en tampón fosfato pH 2,2 para obtener solución a 0,3 mg/mL. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar.

*Solución de resolución:* preparar solución de maleato de enalapril SQR a 0,3 mg/mL en tampón fosfato pH 2,2 y añadir volumen adecuado de la *Solución de enalaprilato* para obtener solución de enalaprilato SQR a 0,003 mg/mL. Transferir 0,75 mL de la *Solución de dicetopiperazina de enalapril* para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con la solución anteriormente preparada.

Inyectar réplicas de 50 µL de la *Solución de resolución*. La eficiencia de la columna no debe ser menor que 1000 platos teóricos/metro para el enalaprilato, no menos que 300 platos teóricos/metro para el enalapril y no menos que 2500 platos teóricos/metro para la dicetopiperazina de enalapril. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,3 para el ácido maleico, 0,5 para el enalaprilato, 1 para el enalapril y mayor que 1,5 para la dicetopiperazina de enalapril. El factor de cola del enalapril no es superior a 2,0. La resolución no es menor que 2,0 entre el ácido maleico y el enalaprilato, entre el enalaprilato y el enalapril y entre el enalapril y la dicetopiperazina de enalapril. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0% para el enalapril y 5,0% para el enalaprilato.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 50 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antihipertensivo.

### MALEATO DE ENALAPRIL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ .

## IDENTIFICACIÓN

El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución de referencia*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido:* transferir cada comprimido para balón volumétrico correspondiente para obtener solución a 0,1 mg/mL. Añadir tampón fosfato pH 2,2 y dejar en el ultrasonido hasta desintegración total del comprimido. Proseguir conforme descrito en *Determinación* a partir de “Agitar mecánicamente por 30 minutos...”. Preparar *Solución de referencia* en tampón fosfato pH 2,2 para obtener solución de maleato de enalapril SQR a 0,1 mg/mL.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* tampón fosfato pH 6,8, 900 mL. *Apósitos:* palas, 50 rpm. *Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con tampón fosfato pH 6,8, hasta concentración adecuada. Calcular la cantidad de  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$  disuelta en el medio, procediendo conforme *Uniformidad de dosis unitarias*.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$  se disuelven en 30 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Determinación*. Inyectar 50 µL de la *Solución muestra*. Calcular el porcentaje de cada pico obtenido en el cromatograma de la *Solución muestra*, excluyendo el pico relativo al maleato de enalapril. No incluir en los cálculos los picos

relativos al solvente. Como máximo 5,0% de impurezas totales.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Maleato de enalapril*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

**Solución muestra:** pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 20 mg de maleato de enalapril para balón volumétrico de 100 mL, añadir tampón fosfato pH 2,2 y dejar en el ultrasonido por 15 minutos. Agitar mecánicamente por 30 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente obteniendo solución a 0,2 mg/mL. Homogeneizar y filtrar, descartando los primeros 5 mL del filtrado.

**Solución de referencia:** disolver cantidad exactamente pesada de maleato de enalapril SQR en tampón fosfato pH 2,2 para obtener solución a 0,2 mg/mL. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar.

**Solución de resolución:** preparar solución de maleato de enalapril SQR a 0,2 mg/mL en tampón fosfato pH 2,2 y añadir volumen adecuado de la *Solución de enalaprilato* para obtener solución de enalaprilato SQR a 0,002 mg/mL. Transferir 0,5 mL de la *Solución de dicetopiperazina de enalapril* para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con la solución anteriormente preparada.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 50 µL de las *Soluciones de referencia y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones de referencia y muestra*.

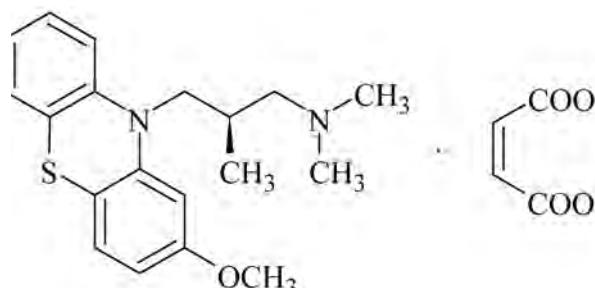
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## MALEATO DE LEVOMEPRMAZINA Levomepromazini maleas



$C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$ ; 444,54  
maleato de levomepromazina; 05265 (2Z)-2-Butenedioato de (βR)-2-metoxi-N,N,β-trimetil-10H-fenotiazina-10-propanamina (1:1)  
[7104-38-3]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,0% de  $C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o ligeramente amarillento. Se deteriora cuando expuesto al aire y a la luz.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, ligeramente soluble en cloruro de metileno, poco soluble en etanol.

## Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** -7,0° a -8,5°, en relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 5% (p/v) en dimetilformamida.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de identificación A. puede ser omitida si fueren realizadas las pruebas B. y C.

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro del maleato de levomepromazina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de solución a 0,001% (p/v) en metanol, exhibe máximos en 254 nm y 308 nm. Los valores de absorbancia son de, aproximadamente, 0,6 y 0,1, respectivamente.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de agua, ácido fórmico anhidro y éter isopropílico (3:7:90), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en banda de 10 mm por 2 mm, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución a 20 mg/mL de la muestra en mezcla de agua y acetona (1:9).

**Solución (2):** solución a 5 mg/mL de ácido maleico SQR en mezcla de agua y acetona (1:9).

Desarrollar el cromatograma (12 cm). Retirar la placa, secar a 120 °C durante 10 minutos. Examinar a la luz ultravioleta 254 nm. La **Solución (1)** presenta una mancha sobre el punto de aplicación y otra mancha principal que corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la **Solución (2)**.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,5 a 5,5. Proceder al abrigo de la luz intensa. Pesar 0,5 g de la muestra y añadir 25 mL de agua exenta de dióxido de carbono. Agitar y dejar sedimentar. Verificar el pH del sobrenadante.

**Sustancias relacionadas.** Proceder al abrigo de la luz intensa. Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de acetona, dietilamina y ciclohexano (10:10:80), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución a 20 mg/mL de la muestra en mezcla de agua y acetona (1:9).

**Solución (2):** diluir 0,5 mL de la **Solución (1)** para 100 mL con mezcla de agua y acetona (1:9).

Desarrollar el cromatograma (15 cm). Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar a la luz ultravioleta 254 nm. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la **Solución (1)**, no es más intensa que aquella obtenida con la **Solución (2)** (0,5%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa de 100 a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,35 g de la muestra y disolver en 50 mL de ácido acético glacial anhidro. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV determinando el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 44,454 mg de C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antipsicótico. Neuroléptico.

## MARACUYÁ ÁCIDO Passiflorae acetum folium

*Passiflora edulis* Sims – PASSIFLORACEAE

La droga vegetal es constituida por las hojas secas conteniendo, como mínimo, 1,0% de flavonoides totales, expresados en apigenina (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>, 270,24).

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Las hojas poseen sabor dulce y olor característico.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Hojas simples, glabras, subcoriáceas, de color verde clara. Láminas profundamente divididas en tres lóbulos, muy raramente bilobulada o sin lóbulos, con 7,0 cm a 16,0 cm de largo y 6,0 cm a 20,0 cm de ancho; base reentrante, ápice acuminado y margenserrado. Nerviación palmatinervia, nervaduras principal y secundarias más salientes en la parte abaxial. Pecíolo con 1,0 cm a 4,0 cm, canaliculado en la parte superior, con un par de nectarios extraflorales. Es común que hay apámpanos en el pecíolo. Difiere de *Passiflora alata*, pues esta presenta hoja entera, margen liso, nerviación penninervia y está desprovista de tricomas tectores en la región de la nervadura principal.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Hojas hipostomáticas y de simetría dorsiventral. La epidermis, en vista frontal, presenta células de formato polilédrico, con paredes anticlinales levemente sinuosas en ambas partes. La cutícula es lisa. Los estomas son del tipo paracítico, anisocítico y anomocítico. Tricomas tectores unicelulares están en la región de la nervadura principal, en la parte abaxial. En sección transversal, la cutícula es espesa, la epidermis es uniestratificada y el mesófilo está constituido por una a tres capas de parénquima empaquetada y varias capas de parénquima esponjoso. Cristales de oxalato de calcio del tipo drusa están en los parénquimas. En la nervadura principal, en sección transversal, la parte adaxial presenta una protuberancia y la parte abaxial es convexa. La epidermis, en la región de la protuberancia, presenta tricomas tectores unicelulares de pared lisa. Bajo ambas epidermis, células de colénquima interrumpen el parénquima clorofiliano. El sistema vascular se compone de cuatro haces vasculares dispuestos centralmente. En cada haz vascular hay presencia de cámbium fascicular y los idioblastos con drusas están en la porción interna del floema. El pecíolo, en sección transversal, presenta en la parte adaxial dos lóbulos poco prominentes, siendo la parte abaxial poco convexa en la región central. La epidermis



internamente está llenada por colénquima y lo restante por parénquima. El sistema vascular está formado por un haz vascular en cada lóbulo de la parte adaxial y por un grupo de haces centrales, de disposición anular. Idioblastos con drusas están dentro del floema, y en menor número, en el parénquima y en el colénquima.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las características establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: coloración verdeamarillenta; fragmentos de epidermis de la parte adaxial con células como las descritas, sin estomas; fragmentos de epidermis de la parte abaxial con células como las descritas, con estomas, como descritos; fragmentos de epidermis sobre la nervadura presentando tricomas tectores unicelulares; fragmentos de tejido vascular en secciones transversal o longitudinal, con idioblastos conteniendo drusas; drusas aisladas; fragmentos de tejido en empalizada y esponjoso con raras drusas.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de acetato de etilo, agua y ácido fórmico anhidro (80:10:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 10 µL de la *Solución (1)* y 5 µL de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: agitar, en ultrasonido, durante 10 minutos, una dispersión a 50 mg/mL del polvo fino de la droga vegetal en mezcla de etanol y agua (1:1). Filtrar.

*Solución (2)*: solución a 100 µg/mL de vitexina y rutina en mezcla de etanol y agua (1:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar al aire. Nebulizar la placa con difenilborato de aminoetanol SR, seguido de polietilenglicol 4000 a 5% (p/v) en metanol. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). Las manchas obtenidas con la *Solución (1)* con Rf de aproximadamente 0,75 y 0,45 corresponden en posición a aquellas obtenidas con la *Solución (2)*, referentes a lavitexina y a la rutina, respectivamente. Entre ellas, la región del cromatograma obtenida con la *Solución (1)* presenta dos manchas fluorescentes, una anaranjada, con Rf de aproximadamente 0,62, y otra amarilloverdosa, con Rf de aproximadamente 0,53. Arriba de la mancha referente a la vitexina, son obtenidas tres manchas amarillo verdosas con la *Solución (1)*, con Rf de aproximadamente 0,8, 0,85 y 1,0. La región del cromatograma obtenida con la *Solución (1)* presenta también una serie de manchas fluorescentes bien definidas, entre el punto de aplicación y el de Rf de aproximadamente 0,25. La especie *P. alata* no presenta las manchas fluorescentes amarillo verdosas, con Rf de 0,8 y 0,85, arriba de la mancha referente a la vitexina, observadas en la *P. edulis*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 340 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con

silicequímicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 0,8 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de solución acuosa de ácido fosfórico a 0,05% (v/v), tetrahidrofurano y alcohol isopropílico (80:17:3).

*Solución muestra*: pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de la droga seca y pulverizada (180 µm) y colocar en balón volumétrico de 50 mL. Añadir aproximadamente 30 mL de solución de etanol y agua (1:1), agitar por ultrasonido por 10 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Agitar manualmente por más cinco minutos y filtrar el extracto con papel filtro.

*Solución de referencia (1)*: transferir, exactamente, 1 mg de isovitexina para balón volumétrico de 10 mL y añadir cerca de 7 mL de solución de etanol y agua (1:1). Agitar por ultrasonido por 10 minutos.

*Solución de referencia (2)*: transferir, exactamente, 1 mg de vitexina 4-ramnosil para balón volumétrico de 10 mL y añadir cerca de 7 mL de solución de etanol y agua (1:1). Agitar por ultrasonido por 10 minutos. Completar el volumen con la misma solución.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de cada *Solución de referencia* y de la *Solución muestra*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,75 y 1 para vitexina 4-ramnosil e isovitexina, respectivamente. Presenta además picos adicionales característicos de flavonoide que no corresponden a la saponarina, orientina, isorientina o vitexina. Se diferencia de la *Passiflora alata* por la ausencia de isorientina.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2)**. Como máximo 2,0%.

**Agua (5.4.2.3)**. Como máximo 11%.

**Cenizas totales (5.4.2.4)**. Como máximo 10,0%.

**Cenizas insolubles en ácido (5.4.2.5)**. Como máximo 0,4%.

## ÍNDICE DE ESPUMA

Proceder conforme descrito en *Determinación del índice de espuma (5.4.2.10)*, utilizando 1 g de la droga pulverizada (180 µm). Calcular el índice de espuma conforme la siguiente expresión:

$$E = \frac{1000}{P \times V}$$

en que

*IE* = índice de espuma;

*P* = porcentual de la droga utilizada en el preparado del decocto;

*V* = volumen, en mililitros, del decocto usado para preparación de la dilución en el tubo de ensayo con espuma de 1 cm de altura.

El IE es de como máximo 100.

## DETERMINACIÓN

### Flavonoides totales

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en el visible (5.2.14)*. Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución stock*: pesar, exactamente, cerca de 0,400 g de droga pulverizada (180 µm) y colocar en balón de fondo redondo de 50 mL. Añadir 20 mL de etanol a 50% (v/v) y calentar bajo reflujo por 30 minutos. Filtrar la mezcla para balón volumétrico de 50 mL utilizando algodón. Retornar el algodón para el mismo balón de reflujo y añadir 20 mL de etanol a 50% (v/v), manteniendo en reflujo por más 30 minutos. Filtrar, usando papel filtro, para el balón volumétrico de 50 mL, completando el volumen con etanol a 50% (v/v).

*Solución muestra*: transferir 0,8 mL de la *Solución stock* para balón volumétrico de 10 mL. Añadir 0,8 mL de cloruro de aluminio a 2% (p/v) en etanol a 50% (v/v), completando el volumen con el mismo solvente.

*Solución blanco*: transferir 0,8 mL de la *Solución stock* para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con etanol a 50% (v/v).

Medir la absorbancia de la *Solución muestra* en 397 nm, en cubeta de 1 cm, 30 minutos después de su preparado, utilizando la *Solución blanco* para el ajuste del cero. Calcular el tenor de flavonoides totales, calculado como apigenina, en porcentual (p/p), según la expresión:

$$\text{TFT} = \frac{A \times FD \times 100}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \times m \times (100 - PD)}$$

en que

*A* = absorbancia;

*FD* = factor de dilución (625);

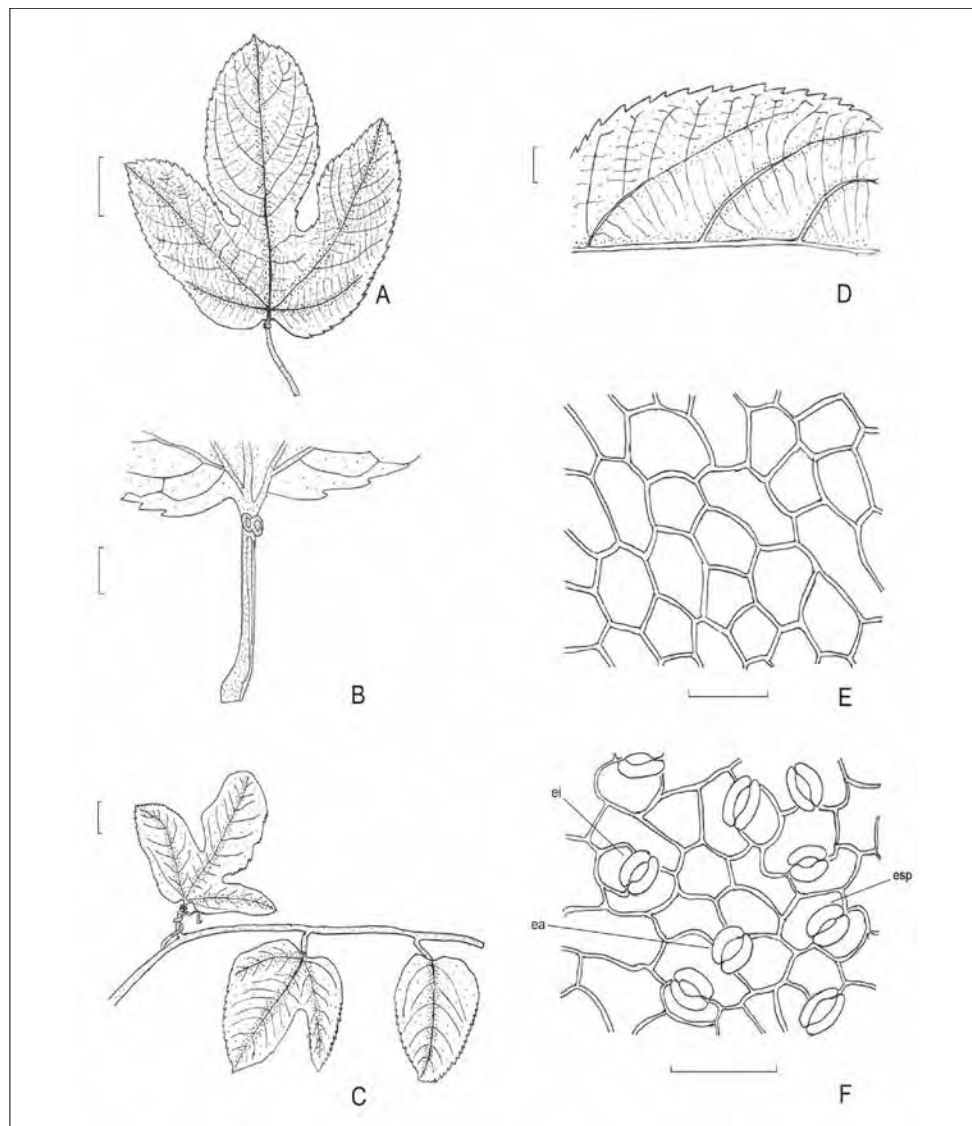
$E_{1\text{cm}}^{1\%}$  = absortividad específica (365,3);

*m* = masa de la droga (g);

*PD* = pérdida por desecación (%; p/p).

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

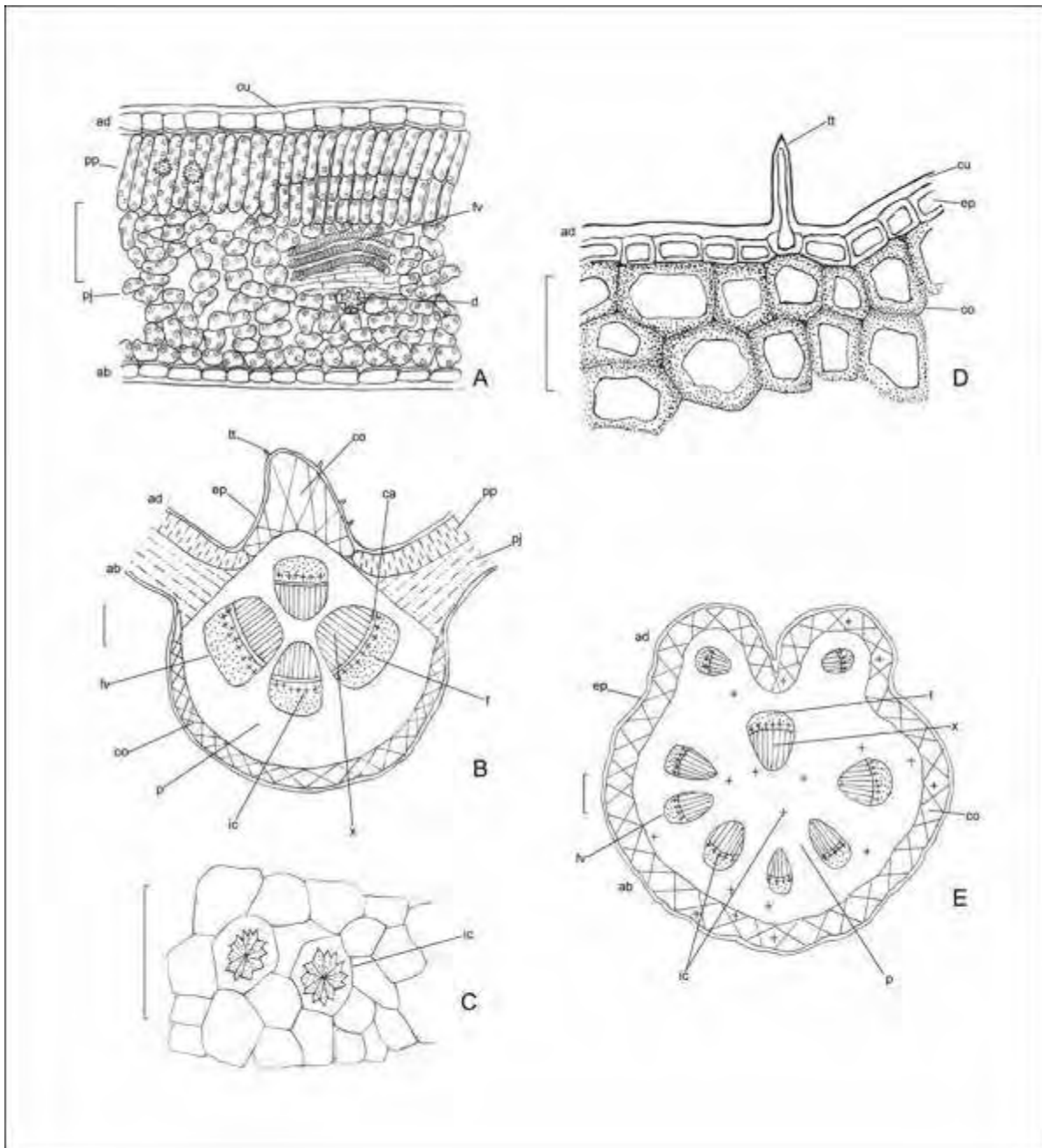
En recipiente de vidrio, bien cerrado, al abrigo de la luz y del calor.



**Figura 1 – Aspectos macroscópicos y microscópicos de *Passiflora edulis* Sims**

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** y **C** a 3 cm; en **B** y **D** a 1 cm; en **E** y **F** a 50  $\mu$ m.

**A** – aspecto general de la hoja, mostrando a nerviación digitinervia, ápice acuminado, base reentrante y margenserrado. **B** – detalle del pecíolo con un par de nectarios extraflorales. **C** – detalle del ramo mostrando heterofilia y pámpano adherido al pecíolo. **D** – detalle del margen foliar serrado. **E** – epidermis dirigida para la parte adaxial de la lámina foliar, en vista frontal. **F** – epidermis dirigida para la parte abaxial de la lámina foliar, en vista frontal: estoma anomocítico (ea); estoma anisocítico (ei); estoma paracítico (esp).



**Figura 2 - Aspectos microscópicos de *Passiflora edulis* Sims**

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **A** a 100µm; en **B**, **C** y **D** a 500µm; en **E** a 50µm.

**A** – sección transversal del mesófilo: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); cutícula (cu); drusa (d); haz vascular (fv); parénquima esponjoso (pj); parénquima en empalizada (pp). **B** – esquema de porción de la lámina foliar en la nervadura principal, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); cámbium (ca); colénquima (co); epidermis (ep); floema (f); haz vascular (fv); inclusión celular (ic); parénquima (p); parénquima esponjoso (pj); parénquima en empalizada (pp); tricoma tector (tt); xilema (x). **C** – detalle de la sección transversal del peciolo mostrando drusas en el haz vascular: inclusión celular (ic). **D** – detalle de la parte adaxial de la porción de la lámina foliar en la nervadura principal, en sección transversal, mostrando el tricoma tector unicelular: parte adaxial (ad); colénquima (co); cutícula (cu); epidermis (ep); tricoma tector (tt). **E** – esquema del aspecto general de la sección transversal del peciolo: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); colénquima (co); epidermis (ep); floema (f); haz vascular (fv); inclusión celular (ic); parénquima (p); xilema (x).



## MARACUYÁ DULCE

### *Passiflorae dulcis folium*

*Passiflora alata* Curtis – PASSIFLORACEAE

La droga vegetal es constituida por las hojas secas conteniendo, como mínimo, 1,0% de flavonoides totales, expresados en apigenina ( $C_{15}H_{10}O_5$ , 270,24).

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Las hojas poseen sabor fuertemente amargo y olor característico.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Hojas simples, glabras, subcoriáceas, de color verde clara. Láminas ovaladas u oblongas, de 7,0 cm a 20,0 cm de largo y 4,0 cm a 15,0 cm de ancho, base redondeada o ligeramente reentrante, ápice acuminado y margen liso. Nerviación penninervia, nervaduras salientes en la parte abaxial. Pecíolo con 2,0 cm a 7,0 cm de largo, profundamente canaliculado en la parte superior, con uno o generalmente dos pares de nectarios extraflorales. Es común que hay apámpanos en el pecíolo. Difiere de *Passiflora edulis*, pues esta presenta hoja trilobulada, margen serrado, nerviación palmínervia y presenta tricomas tectores en la región de la nervadura principal.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Hojas hipoestomáticas y de simetría dorsiventral. La epidermis, en vista frontal, presenta células de formato polidédrico, con paredes anticlinales levemente sinuosas en ambas las partes. La cutícula es lisa. Estomas son de los tipos paracítico, anisocítico y anomocítico. En sección transversal, la cutícula es espesa, la epidermis es uniestratificada y el mesófilo está constituido por una a tres capas de parénquima en empalizada y varias capas de parénquima esponjoso. Cristales de oxalato de calcio del tipo drusa están en los parénquimas y especialmente en la región de las nervaduras. En la región de la nervadura principal, en sección transversal, la parte adaxial presenta poca convexidad y la parte abaxial posee una convexidad bastante angulosa. Bajo ambas epidermis, células de colénquima interrumpen el parénquima clorofiliano, habiendo un anillo vascular central circundado por células de esclerenquima o un anillo vascular continuo. El cámbium fascicular es visible e idioblastos conteniendo drusas están en todo el tejido fundamental, en el colénquima y también en el floema. El pecíolo, en sección transversal, presenta parte adaxial cóncava, con dos proyecciones laterales. La parte abaxiales convexa, con una única proyección central. La epidermis está llenada internamente por colénquima y lo restante por parénquima. El sistema vascular está formado por haces centrales y dos otros localizados en las proyecciones laterales de la parte adaxial. Gran cantidad de idioblastos con drusas están en todo el colénquima, parénquima y haces vasculares.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las características establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: coloración verdeamarillenta; fragmentos de epidermis de la parte adaxial con células como las descritas, sin estomas; fragmentos de epidermis de la parte abaxial con células como las descritas, con estomas, como descritos; fragmentos de mesófilo en sección transversal, con idioblastos conteniendo drusas; drusas aisladas; fragmentos de tejido vascular.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de acetato de etilo, agua y ácido fórmico anhidro (80:10:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 10 µL de la *Solución (1)* y 5 µL de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: agitar, en ultrasonido, durante 10 minutos, una dispersión a 50 mg/mL del polvo fino de la droga vegetal en mezcla de etanol y agua (1:1). Filtrar.

*Solución (2)*: solución a 100 µg/mL de vitexina y rutina en mezcla de etanol y agua (1:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar al aire. Nebulizar la placa con difenilborato de aminoetanol SR seguido de polietilenglicol 4000 a 5% (p/v) en metanol. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). La región del cromatograma obtenida con *Solución (1)* presenta fluorescencia anaranjada en la línea de llegada del solvente, con Rf de 1,0. Las manchas obtenidas con la *Solución (1)* con Rf de 0,75 y de 0,45 corresponden en posición a aquellas obtenidas con la *Solución (2)*, referentes a lavitexina y a la rutina, respectivamente. Entre ellas, la región del cromatograma obtenida con la *Solución (1)* presenta dos manchas fluorescentes, una anaranjada, con Rf de 0,62, y otra amarilloverdosa, con Rf de 0,53. La región del cromatograma obtenida con *Solución (1)* presenta también dos manchas más fluorescentes bien definidas, una amarilloverdosa, con Rf de 0,29, y otra anaranjada, con Rf de 0,22. Se diferencia de la *P. edulis* por la ausencia de manchas fluorescentes amarilloverdosas, con Rf de 0,8 y 0,85, arriba de la mancha referente a la vitexina.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 340 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 0,8 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de solución acuosa de ácido fosfórico a 0,05% (v/v), tetrahidrofurano y alcohol isopropílico (80:17:3).

*Solución muestra*: pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de la droga seca y pulverizada (180 µm) y colocar en balón

volumétrico de 50 mL. Añadir aproximadamente 30 mL de solución de etanol y agua (1:1), agitar por ultrasonido por 10 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Agitar manualmente por cinco minutos más y filtrar el extracto con papel filtro.

*Solución de referencia (1):* transferir, exactamente, 1 mg de isovitexina para balón volumétrico de 10 mL y añadir cerca de 7 mL de solución de etanol y agua (1:1). Agitar por ultrasonido por 10 minutos.

*Solución de referencia (2):* transferir, exactamente, 1 mg de vitexina 4-ramnosil para balón volumétrico de 10 mL y añadir cerca de 7 mL de solución de etanol y agua (1:1). Agitar por ultrasonido por 10 minutos. Completar el volumen con misma solución.

*Solución de referencia (3):* transferir, exactamente, 1 mg de isorientina para balón volumétrico de 10 mL y añadir cerca de 7 mL de solución de etanol y agua (1:1). Agitar por ultrasonido por 10 minutos.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de cada *Solución de referencia* y de la *Solución muestra*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,75, 0,79 y 1 para vitexina 4-ramnosil, isorientina e isovitexina, respectivamente. Presenta además dos picos bien definidos característicos de flavonoide con tiempos de retención relativos inferior a 0,75. Estos picos desconocidos no corresponden a la saponarina, orientina o vitexina. Se diferencia de *Pasiflora edulis* por la presencia de isorientina.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** como máximo 2,0%.

**Agua (5.4.2.3).** como máximo 11,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** como máximo 10,0%.

**Cenizas insolubles en ácido (5.4.2.5).** como máximo 0,4%.

## ÍNDICE DE ESPUMA

Proceder conforme descrito en *Determinación del índice de espuma (5.4.2.10)*, utilizando 0,1 g de la droga pulverizada (180 µm). Calcular el índice de espuma conforme la siguiente expresión:

$$E = \frac{1000}{P \times V}$$

en que

*IE* = índice de espuma;

*P* = porcentual de la droga utilizada en el preparado del decocto;

*V* = volumen, en mililitros, del decocto usado para preparación de la dilución en el tubo de ensayo con espuma de 1 cm de altura.

El IE es de por lo menos 5000.

## DETERMINACIÓN

### Flavonoides totales

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible (5.2.14)*. Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución stock:* pesar, exactamente, cerca de 0,4 g de droga pulverizada (180 µm) y colocar en balón de fondo redondo de 50 mL. Añadir 20 mL de etanol a 50% (v/v) y calentar bajo reflujo por 30 minutos. Filtrar la mezcla para balón volumétrico de 50 mL utilizando algodón. Retornar el algodón para el mismo balón de reflujo y añadir 20 mL de etanol a 50% (v/v), manteniendo en reflujo por 30 minutos más. Filtrar, usando papel filtro, para el balón volumétrico de 50 mL, completando el volumen con etanol a 50% (v/v).

*Solución muestra:* transferir 0,8 mL de la *Solución stock* para balón volumétrico de 10 mL. Añadir 0,8 mL de cloruro de aluminio a 2% (p/v) en etanol 50% (v/v), completando el volumen con el mismo solvente.

*Solución blanco:* transferir 0,8 mL de la *Solución stock* para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con etanol 50% (v/v).

Medir la absorbancia de la *Solución muestra* en 397 nm, en cubeta de 1 cm, 30 minutos después de su preparado, utilizando la *Solución blanco* para el ajuste del cero. Calcular el tenor de flavonoides totales, calculado como apigenina, en porcentual (p/p), según la expresión:

$$TFT = \frac{A \times FD \times 100}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \times m \times (100 - PD)}$$

en que

*A* = absorbancia;

*FD* = factor de dilución (625);

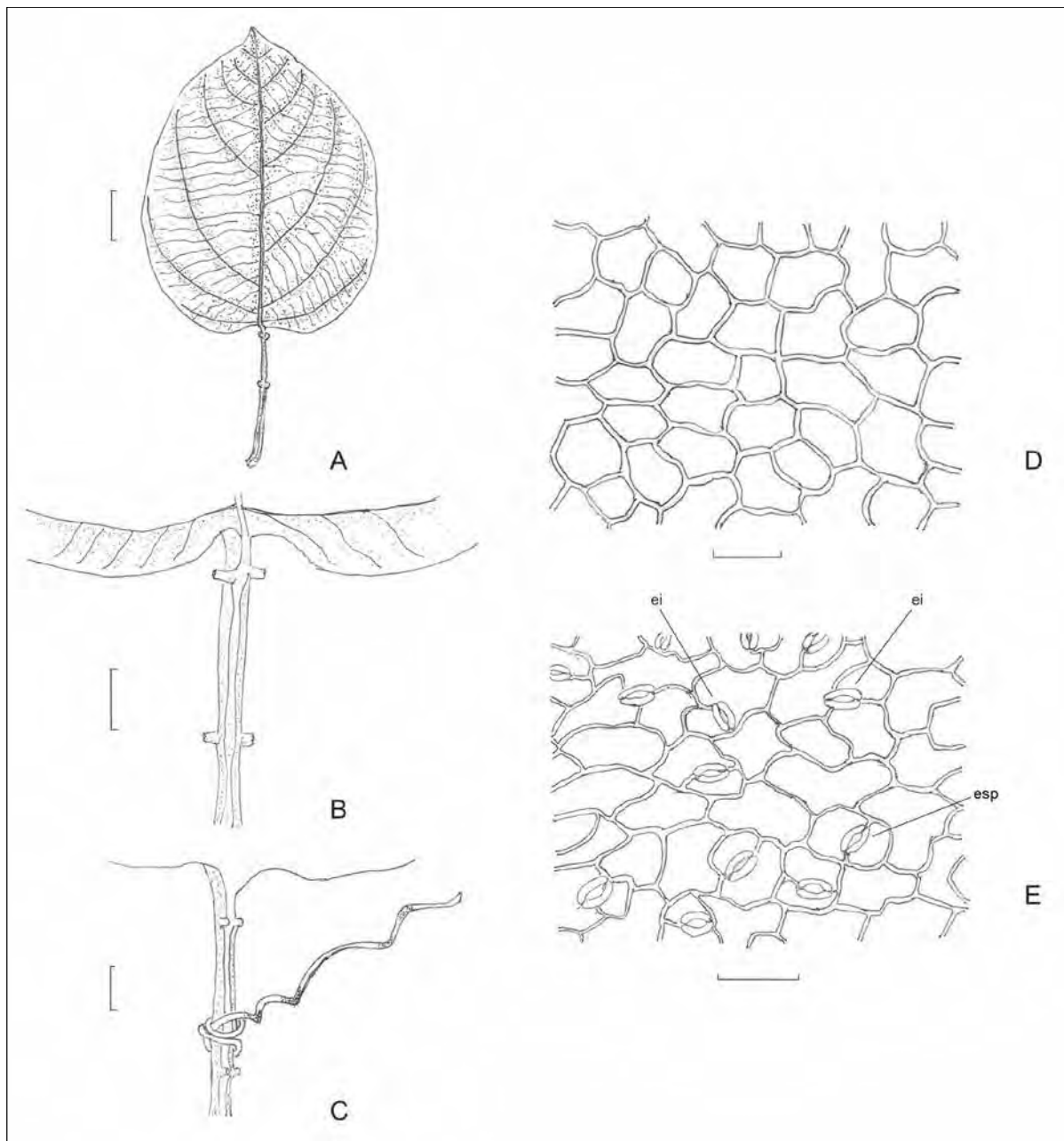
$E_{1\text{cm}}^{1\%}$  = absortividad específica (365,3);

*m* = masa de la droga (g);

*PD* = pérdida por desecación (%; p/p).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

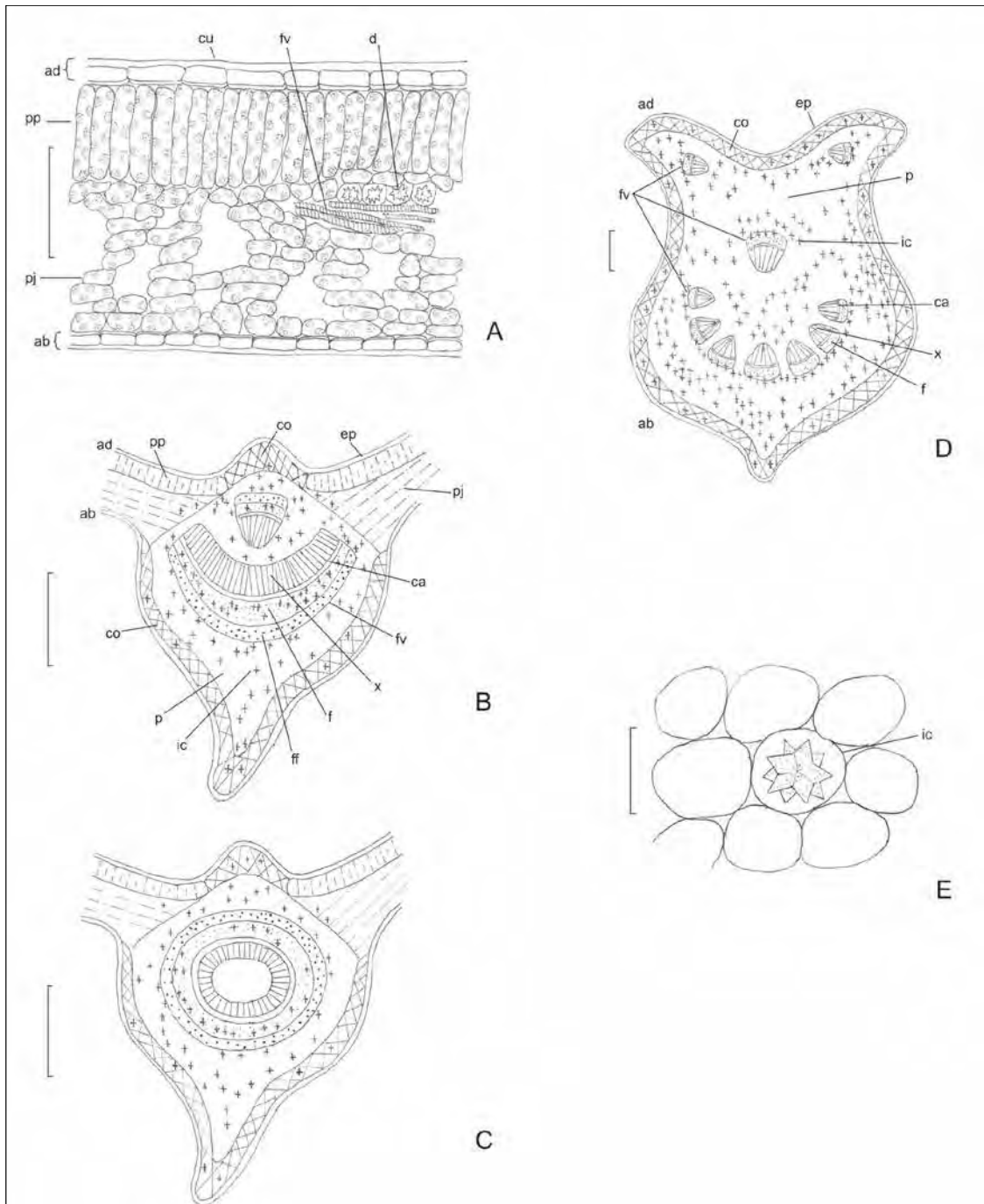
En recipiente de vidrio, bien cerrado, al abrigo de la luz y del calor.



**Figura 1 - Aspectos macroscópicos y microscópicos de *Passiflora alata* Curtis**

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** a 3 cm; en **B** y **C** a 1 cm; en **D** y **E** a 50  $\mu$ m.

**A** – aspecto general de la hoja, mostrando la nerviación penninervia, ápice acuminado, base reentrante y margen liso. **B** – detalle del peciolo con dos pares de nectarios extraflorales. **C** – detalle del peciolo con pámpano adherido. **D** – epidermis dirigida para la parte adaxial de la lámina foliar, en vista frontal. **E** – epidermis dirigida para la parte abaxial de la lámina foliar, en vista frontal: estoma anisocítico (ei); estoma paracítico (esp).



**Figura 2 - Aspectos microscópicos de *Passiflora alata* Curtiss**

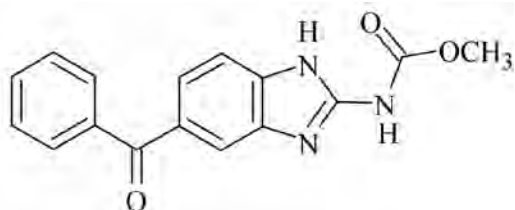
Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **A** a 100µm; en **B**, **C** y **D** a 500µm; en **E** a 50µm.

**A** – sección transversal del mesófilo: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); cutícula (cu); drusa (d); haz vascular (fv); parénquima en empalizada (pp); parénquima esponjoso (pj). **B** y **C** – esquema de porción de la lámina foliar en la nervadura principal, en sección transversal, mostrando variación del haz vascular: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); cámbium (ca); colénquima (co); epidermis (ep); floema (f); fibras del floema (ff); haz vascular (fv); inclusión celular (ic); parénquima (p); parénquima esponjoso (pj); parénquima en empalizada (pp); xilema (x). **D** – esquema del aspecto general de la sección transversal del peciolo: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); cámbium (ca); colénquima (co); epidermis (ep); floema (f); haz vascular (fv); inclusión celular (ic); parénquima (p); xilema (x). **E** – detalle de la sección transversal del peciolo mostrando drusa en célula parenquimática: inclusión celular (ic).



## MEBENDAZOL

### Mebendazolium



$C_{16}H_{13}N_3O_3$ ; 295,29

mebendazol; 05515

Éster metílico del ácido *N*(6-benzoil-1,*H*-benzimidazol-2-il)carbámico

[31431-39-7]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$ , con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino blanco a ligeramente amarillor e inodoro.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, cloroformo, cloruro de metileno, etanol y éter etílico. Soluble en ácido fórmico y prácticamente insoluble en ácidos minerales.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de mebendazol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver 30 mg de la muestra en 2 mL de ácido fórmico anhidro y diluir, sucesivamente, en alcohol isopropílico, hasta concentración de 0,00075% (p/v). El espectro de absorción en el ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 320 nm, exhibe máximos en 247 nm y 312 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de mebendazol SQR.

**C.** Disolver 40 mg de la muestra en 2 mL de ácido fórmico anhidro y añadir 5 mL de etanol acidificado con algunas gotas de ácido clorhídrico. Agitar vigorosamente y filtrar. Añadir al filtrado cerca de 3 mg de clorhidrato de *p*-fenilendiamina y agitar. Añadir cerca de 0,1 g de zinc en polvo y dejar en reposo por 2 minutos. Añadir 5 mL de sulfato férrico amoniacal ácido SR. Se desarrolla coloración violeta.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de cloroformo, metanol y ácido fórmico anhidro (90:5:5), como fase móvil.

Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** disolver 50 mg de la muestra en 1 mL de ácido fórmico anhidro y completar el volumen para 10 mL con cloroformo.

**Solución (2):** disolver 50 mg de mebendazol SQR en 1 mL de ácido fórmico anhidro y completar el volumen para 10 mL con cloroformo.

**Solución (3):** transferir 1 mL de la *Solución (2)* para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con mezcla de cloroformo y ácido fórmico anhidro (9:1). Homogeneizar.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal del cromatograma de la *Solución (1)*, corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la manchaprincipal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (3)* (0,5%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 4 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso* (5.3.3.5). Pesar, exactamente, cerca de 0,225 g de la muestra y disolver en 30 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,529 mg de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$ .

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

CLASE TERAPÉUTICA Antihelmíntico.

## MEBENDAZOL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$ .

### IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G como soporte,

y mezcla de cloroformo, metanol y ácido fórmico a 96% (p/p) (90:5:5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* triturar hasta polvo fino por lo menos 10 comprimidos, pesar el equivalente a 0,2 g de mebendazol, añadir 20 mL de mezcla de cloroformo y ácido fórmico a 96% (p/p) (19:1), dejar en baño maría durante 1 a 2 minutos, enfriar y filtrar.

*Solución (2):* preparar solución de mebendazol SQR a 10 mg/mL en mezcla de cloroformo y ácido fórmico a 96% (p/p) (19:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido:* transferir cada comprimido para un balón volumétrico de 100 mL, añadir 20 mL de ácido fórmico y aguardar total desintegración del comprimido. Calentar en baño maría por 15 minutos. Enfriar, completar el volumen con alcohol isopropílico. Homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, en alcohol isopropílico, hasta la concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 310 nm (5.2.14), utilizando mezcla de ácido fórmico a 96% (p/p) y alcohol isopropílico (1:500) para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* laurilsulfato de sodio a 1,0% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* palas, 75 rpm

*Tiempo:* 120 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir con *Medio de disolución* hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 248 nm (5.2.14), utilizando el *Medio de disolución* para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  disuelt

ta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de mebendazol SQR en la concentración de 0,0005% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  se disuelven en 120 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de mebendazol para balón volumétrico de 100 mL, añadir 10 mL de ácido fórmico y agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar el volumen con alcohol isopropílico. Homogeneizar y filtrar. Transferir 1 mL del filtrado para balón volumétrico de 100 mL, añadir 5 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, completar el volumen con alcohol isopropílico y homogeneizar. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando los mismos solventes. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 290 nm, utilizando mezcla de ácido clorhídrico 0,1 M y alcohol isopropílico (5:95) para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** *Proceder conforme descrito en Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de mebendazol para balón volumétrico de 100 mL, añadir 50 mL de ácido fórmico y calentar en baño maría a 50 °C por 15 minutos. Enfriar y completar el volumen con agua. Homogeneizar y filtrar a través de filtro de vidrio de media porosidad. Transferir 10 mL del filtrado para embudo de separación, añadir 50 mL de cloroformo y 50 mL de agua. Agitar durante 2 minutos, dejar separar las fases y transferir la capa clorofórmica para un segundo embudo de separación. Lavar la capa acuosa con dos porciones de 10 mL de cloroformo, reuniendo los extractos clorofórmicos en el segundo embudo de separación. Descartar la capa acuosa. Lavar los extractos clorofórmicos combinados, con mezcla de ácido clorhídrico 0,1 M y ácido fórmico a 10% (v/v) (4:50). Transferir la capa clorofórmica para balón volumétrico de 100 mL. Lavar la capa acuosa con dos porciones de 10 mL de cloroformo reuniendo los extractos clorofórmicos en el mismo balón volumétrico. Completar el volumen con alcohol isopropílico y homogeneizar. Transferir 5 mL de la solución para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con alcohol isopropílico y homogeneizar.

*Solución estándar:* transferir 20 mg de mebendazol SQR para balón volumétrico de 100 mL, añadir 90 mL de cloro-

formo, 7 mL de alcohol isopropílico y 2 mL ácido fórmico a 10% (v/v). Agitar hasta completa disolución y completar el volumen con alcohol isopropílico. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 200 mL. Completar el volumen con alcohol isopropílico y homogeneizar.

*Solución blanco:* transferir 45 mL de cloroformo para balón volumétrico de 100 mL, añadir 1 mL de ácido fórmico a 10% (v/v), completar con alcohol isopropílico y homogeneizar. Transferir 5 mL de la solución para balón volumétrico de 100 mL, completar con alcohol isopropílico y homogeneizar.

Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 274 nm, utilizando la *Solución blanco* para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

**C. Por Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4).** Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 247 nm; columna de 300 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílicequímicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 a 10 $\mu$ m), mantenida a la temperatura de 30 °C, flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/ minuto.

*Fase móvil:* mezcla de metanol y fosfato de potasio monobásico 0,05 M (60:40). Ajustar el pH para 5,5 con ácido fosfórico 0,1 M o hidróxido de sodio M.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,5 g de mebendazol, para balón volumétrico de 100 mL, añadir 50 mL de ácido fórmico y calentar en baño maría a 50 °C por 15 minutos. Agitar mecánicamente por una hora, completar el volumen con agua, homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con mezcla de ácido fórmico y metanol (1:9) y homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con *Fase móvil*, homogeneizar y filtrar.

*Solución estándar:* transferir 25 mg de mebendazol SQR, exactamente pesados, para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 10 mL de ácido fórmico y calentar en baño maría a la 50 °C por 15 minutos. Agitar mecánicamente por 5 minutos, añadir 80 mL de metanol y enfriar. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con la *Fase móvil*, homogeneizar y filtrar.

La eficiencia de la columna no debe ser menor que 2500 platos teóricos. El factor de cola no debe ser mayor de 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 1,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 15 $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes perfectamente cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## MEBENDAZOL SUSPENSIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0%, de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximos y mínimos idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**A.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (1)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Vaciar completamente el contenido de 10 frascos, previamente agitados, en probetas correspondientes, limpias y secas, provistas de tapa, y observar inmediatamente bajo condiciones adecuadas de visibilidad. El contenido escurre con fluidez, la suspensión se presenta homogénea, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas. Después de 24 horas de reposo, puede presentar ligera sedimentación que se resuspende después de agitación.

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 4,0 a 7,5.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de cloroformo, metanol y ácido fórmico (90:5:5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 50 $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* a una alícuota equivalente a 10 mg de mebendazol, añadir 1 mL de ácido fórmico, agitar hasta disolución, completar el volumen para 10 mL con cloroformo, homogeneizar y filtrar.

*Solución (2):* pesar 10 mg de mebendazol SQR, añadir 1 mL de ácido fórmico, agitar hasta disolución, completar el volumen para 10 mL con cloroformo y homogeneizar.

*Solución (3):* transferir 1 mL de la *Solución (2)* para un balón volumétrico de 200 mL, completar el volumen con una mezcla de cloroformo y ácido fórmico (9:1) y homogeneizar.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es mayor ni más intensa que aquella obtenida con la *Solución (3)* (0,5%).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Bacterias aeróbicas totales: como máximo 1000 UFC/mL. Hongos y levaduras: como máximo 100 UFC/mL.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volumen de la suspensión oral equivalente a 100 mg de mebendazol para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 30 mL de ácido fórmico y agitar hasta completa disolución. Completar el volumen con ácido fórmico y mezclar. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL, añadir 5 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, agitar y completar el volumen con alcohol isopropílico. Calentar hasta leve ebullición y filtrar. Enfriar y diluir en alcohol isopropílico hasta la concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando los mismos solventes. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 310 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M y alcohol isopropílico (1:9) para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  en la suspensión oral a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volumen de la suspensión oral equivalente a 100 mg de mebendazol para balón volumétrico de 100 mL, añadir 50 mL de ácido fórmico y colocar en baño maría a 50 °C durante 15 minutos. Enfriar, completar el volumen con agua, homogeneizar y filtrar a través de un filtro de vidrio de media porosidad. Transferir 10 mL del filtrado para un embudo de separación, añadir 50 mL de cloroformo, 50 mL de agua y agitar durante 2 minutos. Dejar separar las fases y transferir la capa clorofórmica para un segundo embudo de separación. Lavar la capa acuosa con dos porciones de 10 mL de cloroformo y añadir los lavados clorofórmicos al segundo embudo de separación. Lavar los extractos clorofórmicos combinados con una mezcla de ácido clorhídrico M y ácido fórmico a 10% (v/v) (4:50). Transferir la capa clorofórmica para un balón volumétrico de 100 mL. Lavar la capa acuosa con dos porciones de 10 mL de cloroformo, añadir el extracto al balón volumétrico, completar con alcohol isopropílico y mezclar. Diluir, sucesivamente, en alcohol isopropílico hasta la concentración de 0,0005% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando los mismos solventes. Preparar el blanco como descrito a

continuación. Transferir 45 mL de cloroformo para un balón volumétrico de 100 mL, añadir 1 mL de ácido fórmico a 10% (v/v), completar con alcohol isopropílico, homogeneizar, transferir 5 mL de esta solución para un balón volumétrico de 100 mL, completar con alcohol isopropílico y homogeneizar. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 274 nm, utilizando el blanco para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  en la suspensión oral a partir de las lecturas obtenidas.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO** En recipientes de vidrio ámbar, bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## BALEÑO NEGRO *Hyoscyami folium*

*Hyoscyamus niger* L. – SOLANACEAE; 09910

La droga consiste de hojas secas y debe presentar por lo menos 0,05% de alcaloides totales expresados en hiosciamina ( $C_{17}H_{23}NO_3$ ; 289,4). Los alcaloides son principalmente la hiosciamina acompañada de escopolamina (hioscina) en proporciones variadas.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Olor ligeramente nauseabundo.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Hojas enteras, de hasta 30 cm de largo y 10 cm de ancho, ovaladas a ovaladooblongas, de ápice agudo y base cordada en las hojas sésiles y atenuada en las hojas pecioladas, de bordelobulado, irregularmente dentado; coloración verde amarillenta a verde acastañada; nervadura principal larga y muy desarrollada, nervaduras secundarias formando ángulo pronunciado con la nervadura principal, terminando en la extremidad de los lóbulos. Láminas foliares fuertemente pubescentes y viscosas en las dos partes. Hojas friables y frecuentemente partidas.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Hoja anfiestomática y de simetría dorsiventral. La epidermis, en vista frontal, presenta células de paredes sinuosas, con sinuosidad más evidente en la parte abaxial. Los tricomas son tectores y glandulares. Los tricomas tectores son lisos, de paredes espesas, largos, cónicos y pluricelulares, generalmente con 2 a 4 células. Los tricomas glandulares pueden presentar pedicelo largo, unicelular o pluricelular y uniseriado, con una pequeña cabeza glandular bicelular, que exuda una sustancia viscosa o con una gran cabeza glandular pluricelular elíptica y otras veces, son muy cortos y formados por un pequeño pedicelo que sustenta una glándula claviforme y pluricelular. Los estomas son anisocíticos, elípticos y acompañados por 3 a 4 células subsidiarias, de las cuales una es siempre menor del que las otras;



están en mayor cantidad en la parte abaxial. La epidermis, en sección transversal, se presenta recubierta por una cutícula lisa y es uniestratificada. El mesófilo está formado por una única capa de parénquima en empalizada, seguida por un parénquima esponjoso donde hay, principalmente en la región más próxima al parénquima en empalizada, idioblastos con cristales de oxalato de calcio, generalmente prismáticos. Lanervadura principal es biconvexa y el haz vascular principal presenta haces vasculares bicolaterales; los haces secundarios también son bicolaterales y envueltos por un periciclo poco lignificado.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos las características macroscópicas. Son característicos: color verde grisáceo; fragmentos de la epidermis mostrando células de paredes sinuosas y cutícula lisa; estomas anisocíticos más abundantes en la parte abaxial; tricomas tectores pluricelulares, uniseriados y tricomas glandulares conforme descritos; fragmentos del mesófilo, conforme descrito; una sólo capa de células en empalizada y un parénquima esponjoso conteniendo prismas simples o dobles de oxalato de calcio; elementos de vaso con espesamiento anillado o helicoidal.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DE IMPUREZAS EN EL POLVO

El polvo puede igualmente presentar fibras y elementos de vaso reticulados del tallo; granos de polen subsféricos, con un diámetro que puede alcanzar 60 µm, tres poros germinativos, tres surcos y una exina prácticamente lisa; fragmentos de corola de epidermis papilosa; fragmentos de semillas conteniendo esclereidas del tegumento de paredes espesas, sinuosas, de color castañoamarillenta y cristales cuneiformes de oxalato de calcio.

#### IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de solución concentrada de amoníaco, agua y acetona (3:7:90) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda de 20 mm por 3 m, a 1 cm de distancia, 10 µL de la *Solución muestra* y 20 µL de la *Solución estándar*; descritas a continuación.

*Solución muestra*: a 2 g de la muestra pulverizada, añadir 20 mL de ácido sulfúrico 0,05 M. Agitar durante 15 minutos y filtrar. Lavar el filtro con ácido sulfúrico 0,05 M hasta obtención de 25 mL de filtrado. Añadir, al filtrado, 1 mL de amoníaco concentrada y agitar dos veces con 10 mL de éter etílico exento de peróxidos por vez. Separar, si necesario, por centrifugación. Reunir las capas etéreas y secarlas con sulfato de sodioanhidro. Filtrar y evaporar el filtrado a la sequedad en baño maría. Disolver el residuo en 0,5 mL de metanol.

*Solución estándar*: disolver 50 mg de sulfato de hiosciamina SQR en 9 mL de metanol. Disolver 15 mg de bromhidrato de escopolamina SQR en 10 mL de metanol. A 3,8

mL de la solución de sulfato de hiosciamina, añadir 4,2 mL de la solución de bromhidrato de escopolamina y completar el volumen para 10 mL con metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con yoduro de potasio y subnitrito de bismuto SR y observar las manchas anaranjadas. En seguida, nebulizar la placa con nitrito de sodio a 5% (p/v) hasta que el gel se torne transparente y examinar después de 15 minutos. La coloración de las bandas correspondientes a la hiosciamina en los cromatogramas obtenidos con la *Solución muestra*, cambian de castaño para castañorojizo, pero no para azul grisáceo (atropina) y las bandas secundarias desaparecen, eventualmente. La secuencia de las bandas presentes en los cromatogramas obtenidos con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra* es semejante a la de las bandas correspondientes de los cromatogramas obtenidos con el mismo volumen de la *Solución estándar*. Pueden aparecer bandas secundariassuaves, particularmente en el centro del cromatograma obtenido con 20 µL de la *Solución estándar*, o cerca de la línea de aplicación, en el cromatograma obtenido con 10 µL de la *Solución muestra*.

**B.** Agitar 3 g de droga pulverizada con 30 mL de ácido sulfúrico 0,05 M SR durante 2 minutos y filtrar. Alcalinizar el filtrado con 3 mL de amoníaco SR y añadir a través del filtro 15 mL de agua. Transferir la solución alcalina para embudo de separación y extraersucesivamente utilizando tres alícuotas de 15 mL de cloroformo. Reunir las fases clorofórmicas y añadir sulfato de sodioanhidro. Filtrar y dividir el filtrado en tres cápsulas de porcelana (A, B y C), procediendo a la evaporación del solvente.

#### Reacción de Vitali-Morin

En la primera cápsula añadir 0,5 mL de ácido nítrico humeante y evaporar a la sequedad en baño maría. Añadir al residuo 2 mL de acetona y gotear una solución de hidróxido de potasio 3% (p/v) en etanol. Se desarrolla coloración violeta, caracterizando presencia de atropina y/ o hiosciamina.

#### Reacción de Wasicky

Añadir una gota del p-dimetilaminobenzaldehído SR2 (Reactivo de Wasicky) en la segunda cápsula y calentar ligeramente. Se forma una coloración morada rojiza, al principio en los bordes y, posteriormente, en toda la gota, caracterizando la presencia de atropina y/o hiosciamina.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2,0% de tallos con más de 7 mm de diámetro.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 12,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 30%.

**Cenizas insolubles en ácido (5.4.2.5).** Como máximo 12,0%.

## DETERMINACIÓN

### Alcaloides totales

Pesar cerca de 40 g de la muestra pulverizada (180 µm) y humedecer con 5 mL de amoníaco. Añadir 10 mL de etanol y 30 mL de éter etílico exento de peróxido, mezclados cuidadosamente. Transferir la mezcla para un percolador, si necesario, con auxilio de la solución extractora. Macerar durante 4 horas y percolar con mezcla de cloroformo y éter etílico exento de peróxidos (1:3), hasta extracción completa de los alcaloides. Evaporar a la sequedad 1 mL del percolado y disolver el residuo en ácido sulfúrico 0,25 M y verificar la ausencia de alcaloides con yoduro de potasio mercurio SR. Reducir el volumen del percolado hasta 50 mL y transferir para un embudo de separación con auxilio de éter exento de peróxidos. Al líquido así obtenido añadir éter etílico exento de peróxidos, 2,5 veces el volumen del percolador hasta la obtención de un líquido de densidad inferior a la del agua. Extraer la solución, por lo menos tres veces, con 20 mL de solución de ácido sulfúrico 0,25 M cada vez. Separar las fases, por centrifugación, si necesario, y transferir la fase ácida para otro embudo de separación. Alcalinizar la fase ácida con hidróxido de amonio hasta pH 8-9 y extraer tres veces con cloroformo, con alícuotas de

30 mL. Juntar las fases clorofórmicas y retirar el agua residual, adicionando 4 g de sulfato de sodio anhidro, dejando en reposo por 30 minutos, con agitación ocasional. Retirar la fase clorofórmica y lavar el sulfato de sodio restante con tres alícuotas de 10 mL de cloroformo. Reunir los extractos clorofórmicos y evaporar a la sequedad en baño maría. Calentar el residuo en estufa a 100 °C-105 °C durante 15 minutos. Disolver el residuo en 5 mL de cloroformo, añadir 20 mL de solución de ácido sulfúrico 0,01 M SV y retirar el cloroformo por evaporación en baño maría. Titular el exceso de ácido con solución de hidróxido de sodio 0,02 M SV utilizando rojo de metilo SI como indicador. Calcular el tenor en porcentaje de alcaloides totales, expresados en hiosciamina, según la expresión:

$$\% \text{ alcalóides} = \frac{57,88 \times (20 - n)}{(100 - d) \times m}$$

en que

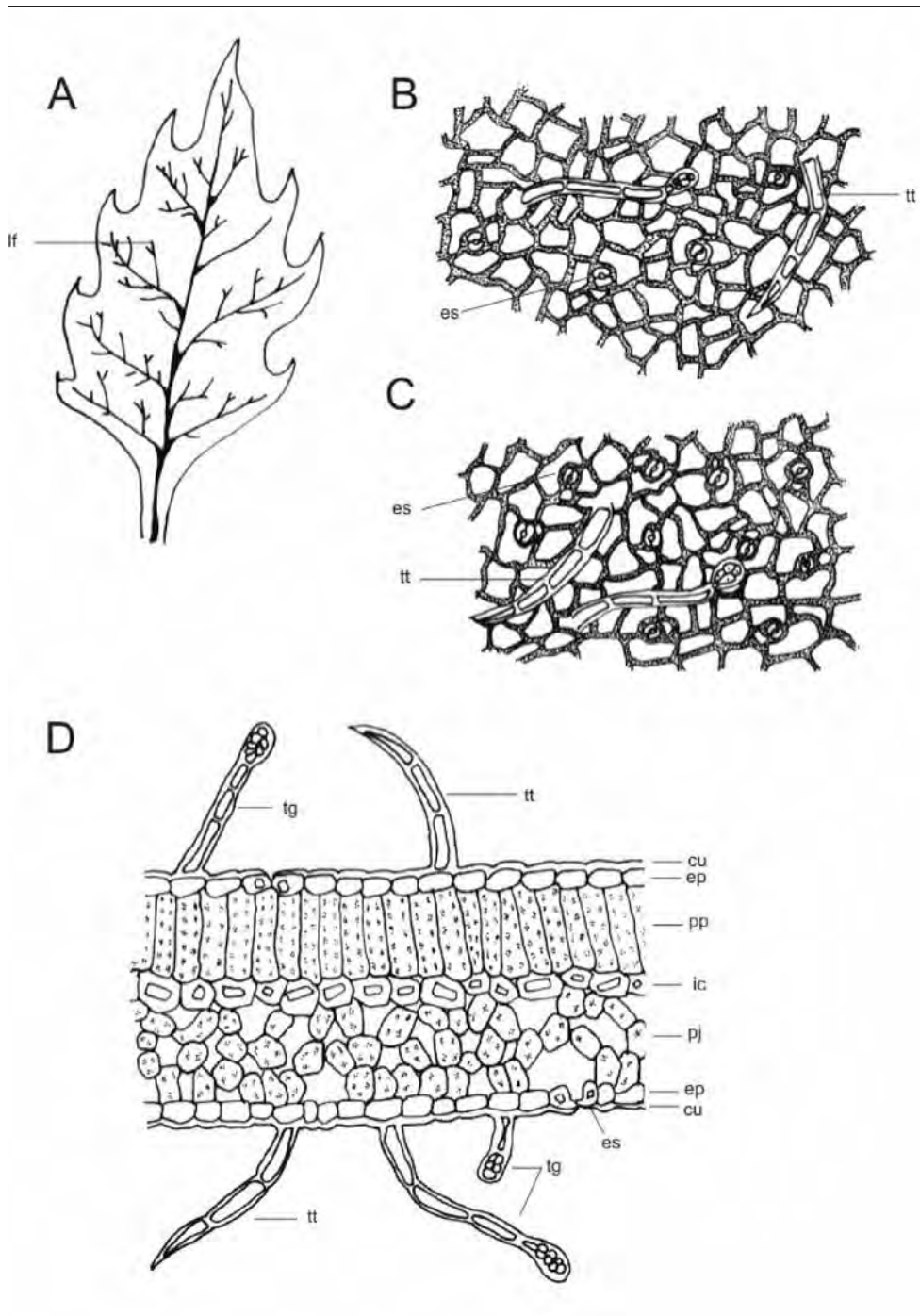
d = pérdida por secado (%);

n = número de mililitros de hidróxido de sodio 0,02 M gastados;

m = masa de la toma de ensayo, en gramos.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y del calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Hyoscyamus niger* L.

Complemento de la explicación de la **Figura 1**.

**A** – representación esquemática de la hoja: lámina foliar (lf). **B** – detalle de porción de la epidermis dirigida para la parte adaxial, en vista frontal: estoma (es); tricoma tector (tt). **C** – detalle de la porción del mesófilo, en sección transversal: estoma (es); tricoma tector (tt). **D** – detalle de porción de la epidermis dirigida para la parte abaxial, en vista frontal: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt); cutícula (cu); epidermis (ep); parénquima en empalizada (pp); idioblasto conteniendo cristales prismáticos de oxalato de calcio (ic); parénquima esponjoso (pj); estoma (es).

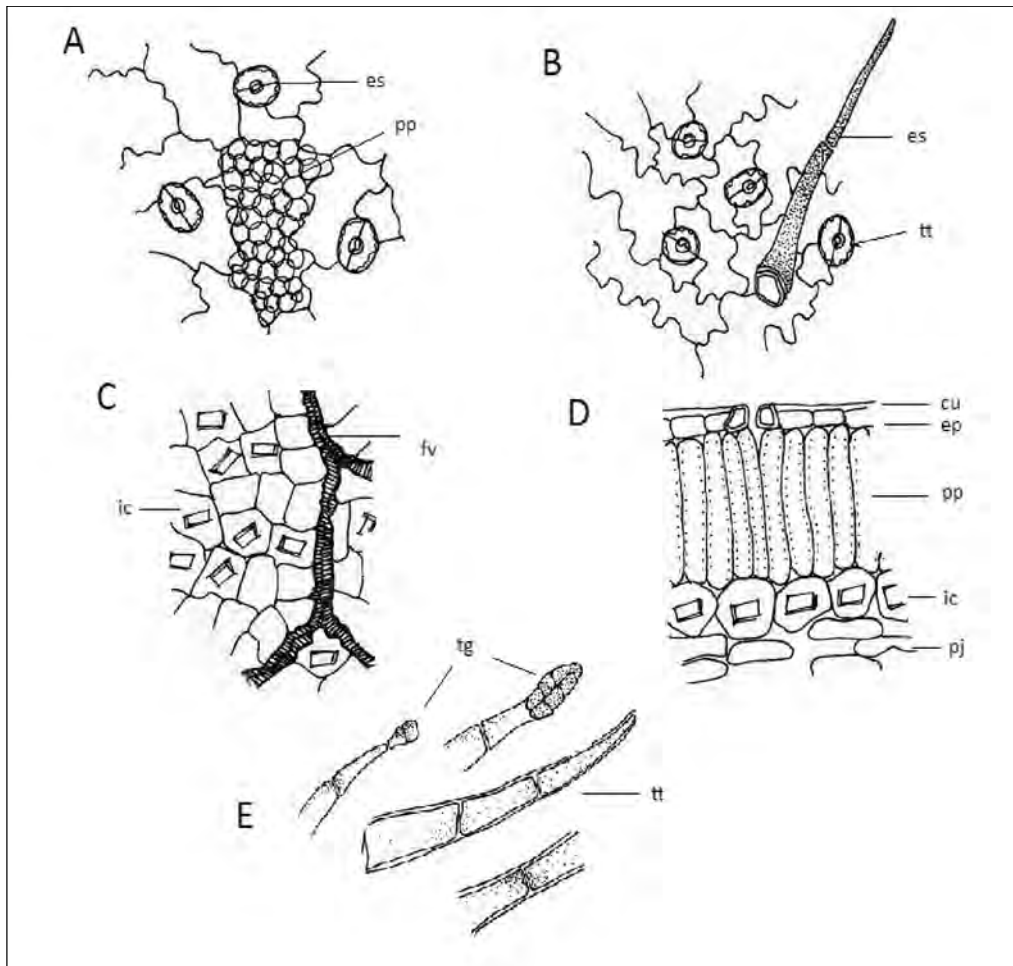


Figura 2 – Aspectos de la microscopia del polvo en *Hyoscyamus niger* L.

Complemento de la explicación de la Figura 2.

**A, B, C, D y E** – representación esquemática del polvo. **A** – fragmento de la epidermis en vista frontal, en la parte adaxial: estoma del tipo anisocítico (es); parénquima en empalizada (pp). **B** – fragmento de la epidermis en vista frontal, en la parte abaxial: estoma del tipo anisocítico (es); tricoma tector (tt). **C** – fragmento de la epidermis mostrando cristales y porciones de elementos de vaso por transparencia: idioblasto cristalífero (ic); haz vascular (fv). **D** – fragmento de porción del mesófilo, en sección transversal: cutícula (cu); epidermis (ep); idioblasto cristalífero (ic); parénquima esponjoso (pj); parénquima en empalizada (pp). **E** – tricomas o porciones de estos, aislados: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt).

## MELISA

### *Melissae folium*

*Melisa officinalis* L. – LAMIACEAE; 09913A droga vegetal es constituida de hojas secas conteniendo, por lo menos, 4,0% de derivados hidroxicinámicos totales y, por lo menos 2,0% de ácido rosmarínico y, por lo menos, 0,6% de aceite volátil.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Las hojas arrugadas tienen olor fuerte, aromático, semejante cítrico y sabor aromático agradable y ligeramente amargo, un poco astringente.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Hojas enteras, membranosas, rugosas, opuestas cruzadas, quebradizas, pecioladas, verde oscuras y brillantes en la parte adaxial y verde claras en la parte abaxial, cuando secas a veces bordó, principalmente en la región próxima al peciolo y sobre las nervaduras de la parte abaxial, con

tricomas tectores y glandulares en la parte adaxial y con numerosos tricomas tectores y glandulares en la parte abaxial, estos últimos pareciendo pequeños puntos, visibles con lente de aumento de seis veces; venación campitódromoreticulódroma, nervaduras desprendidas en la parte adaxial y prominentes en la parte abaxial, nervaduras de menor orden formando mallas características. Lámina ovalada a ovaladocordiforme, con base ovalada, redondeada o cordiforme, ápice obtuso y margen irregularmente crenadoserrada, finamente ciliada, midiendo de 4,0 cm a 8,0 cm de largo y 3,0 cm a 5,0 cm de ancho. Peciolo de 0,3 cm a 5,0 cm de largo, verde o bordó cuando seco, cóncavo en la parte adaxial, convexo en la parte abaxial y con dos costillas laterales; parte adaxial cubierta por largos tricomas tectores, los de las costillas visibles a ojo.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Lámina foliar con simetría dorsiventral, anfihipoestomática, con estomas diacíticos. En vista frontal, la cutícula es estriada y las células de la epidermis presentan paredes anticlinales de contorno sinuoso en la parte adaxial y muy sinuosas



en la parte abaxial en la región entre las nervaduras, y paredes rectilíneas sobre las nervaduras. Laepidermis de la lámina foliar presenta hasta seis tipos de tricomas: (1) tectores cónicos a triangulares, dentiformes, unicelulares, raramente bicelulares, cortos, de paredes verrugosas y cutícula espesa; (2) tectores pluricelulares uniseriados, de tres a cinco células, siendo la apical de ápice agudo, de aspecto uncinado, de paredes espesas y cutícula áspera, verrugosa o estriada; (3) tectores pluricelulares uniseriados, de tres a nueve células, muy largas, de paredes espesas y cutícula áspera, verrugosa o estriada; (4) tectores, pluricelulares uniseriados, de tres a nueve células, muy largas y de base alargada, formada por una corona de células; (5) glandulares de cabeza unicelular o bicelular, redondeada y pedicelo unicelular, bicelular o tricelular; (6) glandulares peltados, casi sésiles, con pedicelo unicelular y localizado abajo de las demás células epidérmicas y con cabeza secretora octocelular, capitada, con cutícula dilatada, presentando coloración generalmente parda. En sección transversal, la cutícula es espesa, rugosa y estriada y la epidermis es uniestratificada, con células achatadas transversalmente en la parte adaxial, mayores que las de la parte abaxial; son visibles antocianinas, principalmente en las células de la parte abaxial de las hojas jóvenes; los estomas son proyectados; tricomas tectores del tipo 1 están en mayor número en la parte abaxial y los del tipo 2 son más comunes sobre las nervaduras de la parte adaxial; tricomas tectores del tipo 3 están principalmente en la parte adaxial y son más comunes sobre las nervaduras; tricomastectores del tipo 4 están presentes en la parte abaxial en la región de las nervaduras y en la región intercostal de la parte adaxial; tricomas glandulares de los tipos 5 y 6 son más comunes en la parte abaxial. El parénquima en empalizada es compacto y uniestratificado, ocupando casi la mitad de la sección y el parénquima esponjoso es poco flexible y biestratificado o triestratificado; en la región del borde foliar estos tejidos son más compactos; granos de almidón presentes en todos los tejidos; gotas de aceite ausentes; cristales de oxalato de calcio ausentes. La nervadura principal, en sección transversal, presenta cutícula lisa en la parte adaxial y estriada en la abaxial, las células epidérmicas son isodiamétricas, el colénquima es angular, uniestratificado junto a la parte abaxial y con tres a cuatro capas junto a la parte adaxial, seguido por clorénquima de células isodiamétricas, con una a dos capas junto a la parte abaxial y por hasta seis capas junto a la parte adaxial, y por un parénquima también con células isodiamétricas, de paredes finas, con mayores espacios intercelulares y mayor desarrollo junto a la parte abaxial. El sistema vascular es formado generalmente por un único haz colateral, raramente dos o tres, envuelto por una endodermis continua o no; el cámbium fascicular es evidente. El peciolo, en sección transversal, presenta cutícula espesa, rugosa y estriada, epidermis uniestratificada de células isodiamétricas, que pueden contener antocianinas, los estomas están proyectados; los tricomas son los mismos citados para la lámina; en las regiones de las prominencias laterales, es bastante común que haya tricomas tectores, largos y de base alargada, (tipo 4 – citado para la lámina foliar), son raros en la parte abaxial. Los tricomas tectores, uniseriados y largos (tipo 3), están principalmente en la parte adaxial y los tricomas tectores cónicos, dentiformes (tipo 1), están en mayor número en la parte abaxial. Los tricomas glandulares octocelulares (tipo 6) son más común en la parte abaxial. El colénquima

es angular, posee cloroplastos y está distribuido en toda la extensión del peciolo, uniestratificado o biestratificado en la parte adaxial y triestratificado en la parte abaxial; en la región de las costillas hay hasta siete capas. Es seguido por un clorénquima más compacto y con más cloroplastos junto a las costillas y por un parénquima formado por células isodiamétricas, de paredes delgadas, con espacios intercelulares pequeños y pocos cloroplastos. El sistema vascular está formado por tres a cinco haces colaterales, cada uno de ellos envuelto por endodermis; el floema puede presentar células pétreas junto a las fibras y el xilema tiene distribución radial; el cámbium fascicular es evidente. Granos de almidón están en todos los tejidos, en mayor densidad en el clorénquima y en la endodermis.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: olorcítrico; coloración verdosa; fragmentos de epidermis foliar con células de paredes anticlinales sinuosas y estomas diacíticos y con cicatrices de los tricomas tectores del tipo dentiforme; gran cantidad de tricomas conforme los descritos; fragmentos de mesófilo como descrito; cristales de oxalato de calcio ausentes.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA DE LAS IMPUREZAS

Los tallos, ramos, flores y frutos de la propia especie, si presentes como impureza, se caracterizan: tallo cuadrangular, piloso cuando joven; flores pequeñas, estipitadas y protegidas por brácteas foliáceas, semejantes a las demás hojas; cáliz pubescente, tubulosocampanulado, bilabiado, labio superior tridentado e inferior bifido; corola blanca a amarillenta o rosada, con tubo recurvado y limbo con dos lóbulos desiguales, el superior erecto, bifido y el inferior extendido, trilobulado, con lóbulos obtusos, siendo el mediano el más largo; estambres cuatro, didínamos, conniventes bajo el labio superior de la corola, anteras con tecas divergentes; ovario súpero, tetralobulado, con lóculos monospermicos; estilo ginobásico, bifido; fruto tetraqueno, de coloración marrón.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DE LA IMPUREZA CORRESPONDIENTE AL TALLO

Los tallos de la propia especie, si presentes como impureza, presentan, en estructura primaria, cutícula espesa y estriada, epidermis uniestratificada con células poliédricas, estomas distribuidos próximos a las costillas y localizados muy arriba de las demás células epidérmicas, muchos tricomas, más comúnmente el tipo 6, además de los tipos 2 y 5 y los del tipo 4 se distribuyen en las costillas. El córtex presenta colénquima angular distribuido por toda la extensión y más desarrollado en las costillas, clorénquima y parénquima cortical formado por células isodiamétricas con grandes espacios intercelulares. La endodermis posee gran cantidad de granos de almidón y envuelve los cuatro haces colaterales. El parénquima medular está formado por células isodiamétricas de gran volumen y de paredes delgadas. En estructura secundaria, la epidermis y el córtex

mantienen sus características, excepto la clara reducción de tricomas y la común ocurrencia de células pétreas en el parénquima cortical. El floema posee gran cantidad de fibras, el cámbium vascular es evidente y el xilema presenta gran cantidad de granos de almidón. Estos granos están en todos los tejidos, excepto en la epidermis y en mayor cantidad cuando en estructura secundaria.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, con espesor de 250 µm, como soporte y una mezcla de hexano y acetato de etilo (90:10) como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 20 µL de la *Solución (1)* y 10 µL de la *solución (2)*, recientemente preparadas, como descrito a continuación.

*Solución (1)*: transferir cerca de 2 g de la droga molida para balón de fondo redondo de 250 mL, añadir 100 mL de agua. Añadir 0,5 mL de xileno por la abertura lateral k y destilar durante una hora conforme descrito en *Determinación de aceites volátiles en drogas vegetales (5.4.2.6)*. Después de la destilación, transferir la fase orgánica para un balón calibrado de 1 mL, lavar el tubo graduado del aparato con un poco de xileno y completar 1 mL con el mismo solvente.

*Solución (2)*: disolver 1 µg de cidronela y 10 µg de citral en 25 mL de xileno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. En seguida, nebulizar la placa con solución de anisaldehído y dejar en estufa entre 100 °C y 105 °C, durante 10 a 15 minutos. El cromatograma obtenido con la *Solución (2)* presenta, en el tercio inferior, una mancha doble de coloración violeta grisácea a violeta-azulada (citral) y, arriba de esta, una mancha de coloración grisácea a violeta grisácea (cidronela). El cromatograma obtenido con la *Solución (1)* presenta manchas similares en la posición y coloración a las manchas obtenidas en el cromatograma de la *Solución (2)* y, entre estas manchas, una mancha violeta rojiza (epoxycariofileno). Otras manchas pueden ser observadas.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2)**. Como máximo 10,0% de tallos y flores.

**Agua (5.4.2.3)**. Como máximo 10,0%. Determinar en 1 g de la muestra molida (355 µm), en estufa entre 100 °C y 105 °C, durante 2 h.

**Cenizas totales (5.4.2.4)**. Como máximo 12,0%.

## DETERMINACIÓN

Derivados hidroxicinámicos totales

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible (5.2.14)*. Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución (1)*: transferir, exactamente, 0,2 g de la droga pulverizada para balón de fondo redondo. Añadir 190 mL de etanol a 50% (v/v) y calentar en baño maría, bajo reflujo, durante 30 minutos. Enfriar y filtrar. Lavar el filtro con 10 mL de etanol a 50% (v/v). Transferir el filtrado y la solución de lavado para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con etanol a 50% (v/v).

*Solución (2)*: en un tubo de ensayo, añadir 1 mL de la *Solución (1)*, 2 mL de ácido clorhídrico 0,5 M, 2 mL de una solución preparada disolviendo 10 g de nitrito de sodio y 10 g de molibdato de sodio en 100 mL de agua y, después de, 2 mL de hidróxido de sodio 2 M y completar el volumen para 10 mL con agua y mezclar.

*Solución blanco*: en otro tubo de ensayo, añadir 1 mL de la *Solución (1)*, 2 mL de ácido clorhídrico 0,5 M, 2 mL de hidróxido de sodio 2 M y completar el volumen para 10 mL con agua.

Medir la absorbancia de la *Solución (2)* en 505 nm, después de preparado. Utilizar la *Solución blanco* para el ajuste del cero. Calcular el tenor, en porcentaje, de derivados hidroxicinámicos totales, expresado en ácido rosmarínico, considerando 400 como valor de absorbancia específica del ácido rosmarínico en 505 nm, según la expresión:

$$\text{DHC} = \frac{A \times 5}{m}$$

en que

DHC = derivados hidroxicinámicos totales, expresado en ácido rosmarínico (%);

A = absorbancia de la *Solución (2)*;

m = masa de la droga vegetal considerando la determinación de agua.

## Ácido rosmarínico

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 332 nm; precolumna empaquetada con sílice octadecilsilanizada, columna de 150 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice octadecilsilanizada (4 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la fase móvil de 0,6 mL/minuto.

*Eluyente A*: agua y ácido trifluoroacético (100:0,1).

*Eluyente B*: acetonitrilo y ácido trifluoroacético (100:0,1).

*Gradiente de la Fase móvil*: adoptar sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 14	90 → 61	10 → 39	gradiente lineal
14 – 16	61 → 50	39 → 50	gradiente lineal
16 – 18	50 → 90	50 → 10	gradiente lineal
18 – 23	90	10	isocrática

**Solución muestra:** pesar exactamente, cerca de 0,1 g de la drogaseca y molida (800 µm) y colocar en tubo de centrifuga cerrado. Añadir 5 mL de etanol 40% (v/v) y llevar al baño de ultrasonido durante 10 minutos. Centrifugar por 5 minutos a 1500 rpm. Separar el sobrenadante transfiriéndolo para balón volumétrico de 10 mL. Extraer nuevamente el residuo de la droga con 4 mL de etanol 40% (v/v) en baño de ultrasonido durante 5 minutos. Centrifugar y transferir el sobrenadante para el mismo balón volumétrico y completar el volumen para 10 mL con etanol 40% (v/v). Diluir 50 µL de la solución resultante en 0,3 mL de agua.

**Solución estándar stock:** disolver 10 mg de ácido rosmarínico en 10 mL de metanol.

**Soluciones para curva analítica:** diluir una alícuota de 200 µL de la *Solución estándar stock*, a la mitad, de modo de obtener solución a 0,25 mg/mL. Realizar diluciones sucesivas de la dilución anterior, en metanol, para obtener concentraciones de 7,80 µg/mL, 15,60 µg/mL, 31,25 µg/mL, 62,50 µg/mL, 125 µg/mL y 250 µg/mL.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones para curva analítica* y de la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos. El tiempo de retención es de aproximadamente 10,3 minutos para el ácido rosmarínico. Calcular el tenor de ácido rosmarínico en la muestra a partir de la ecuación de la recta obtenida con la curva de calibración. El resultado es expresado por el promedio de las determinaciones en gramos de ácido rosmarínico por 100 gramos de la droga (%), considerando el tenor de agua

#### Aceites volátiles

Proceder conforme descrito en *Determinación de aceites volátiles en drogas vegetales (5.4.2.7)*. Utilizar balón de 1000 mL conteniendo 500 mL de agua como líquido de destilación. Añadir 0,5 de xilol por la abertura lateral k. Utilizar planta seca rasurada y no contundida. Proceder inmediatamente a la determinación del aceite volátil, a partir de 20 g de la droga rallada. Destilar por 4 horas.

#### PERFIL CROMATOGRÁFICO

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas, utilizando mezcla de nitrógeno, aire sintético e hidrógeno (1:1:10) como gases auxiliares a la llama del detector; columna capilar de 30 m de largo y 0,25 mm de diámetro interno, llenada con polidifenildimetilsiloxano, con espesor de la película de 0,25 µm; temperatura de la columna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total: 80 minutos), temperatura del inyector a 220 °C y temperatura del detector a 250 °C; utilizar helio a una presión de 80 kpa como gas de arrastre; flujo del gas de arrastre de 1 mL/minuto.

**Solución muestra:** diluir el aceite volátil en la razón de 2:100 en éter etílico.

**Procedimiento:** inyectar 1 µL de esta solución en el cromatógrafo a gas, utilizando división de flujo de 1:50. Los índices de retención lineal de los constituyentes del aceite son calculados en relación a una serie homóloga de hidrocarburos y comparados con muestras referencia. La concentración relativa es obtenida por normalización (integración manual o electrónica).

Calcular el Índice de Retención Relativo, según la expresión:

$$K = 100 \times n + \frac{100 \times (tr_x - tr_z)}{(tr_{z+1} - tr_z)}$$

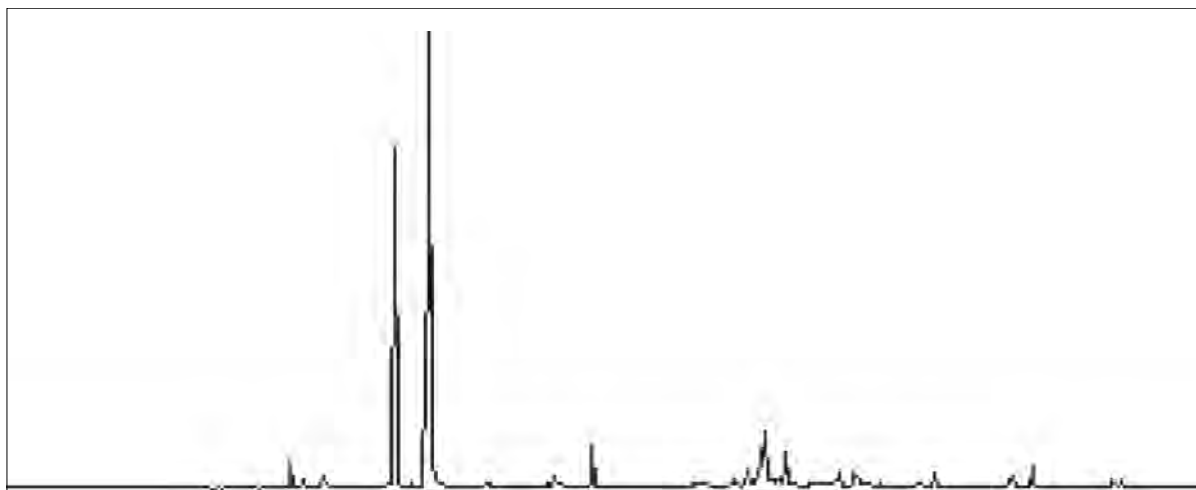
en que

n = número de átomos de carbono del alcano con tiempo de retención inmediatamente anterior al constituyente "x" a ser caracterizado.

tr<sub>x</sub> = tiempo de retención del constituyente "x" (intermedio de tr<sub>z</sub> y tr<sub>z+1</sub>);

tr<sub>z</sub> = tiempo de retención del alcano inmediatamente anterior al constituyente "x";

tr<sub>z+1</sub> = tiempo de retención del alcano con "n + 1" carbonos (inmediatamente posterior al constituyente "x").



**Figura 1** – Cromatograma ilustrativo obtenido con el aceite volátil de *Melisa officinalis* L.

Los porcentuales de los principales compuestos están dentro de los siguientes intervalos:

<i>Pico</i>	<i>Índice de Retención</i>	<i>Constituente</i>	<i>Teor (%)</i>
1	1234	Neral (citral b)	30,4 – 32,9
2	1265	Geranial (citral a)	49,0 – 53,3
3	1404	Beta-cariofileno	2,6 -3,1
4	1579	Óxido de cariofileno	3,9 – 6,4

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente de vidrio bien cerrado, al abrigo de la luz, calor y humedad.



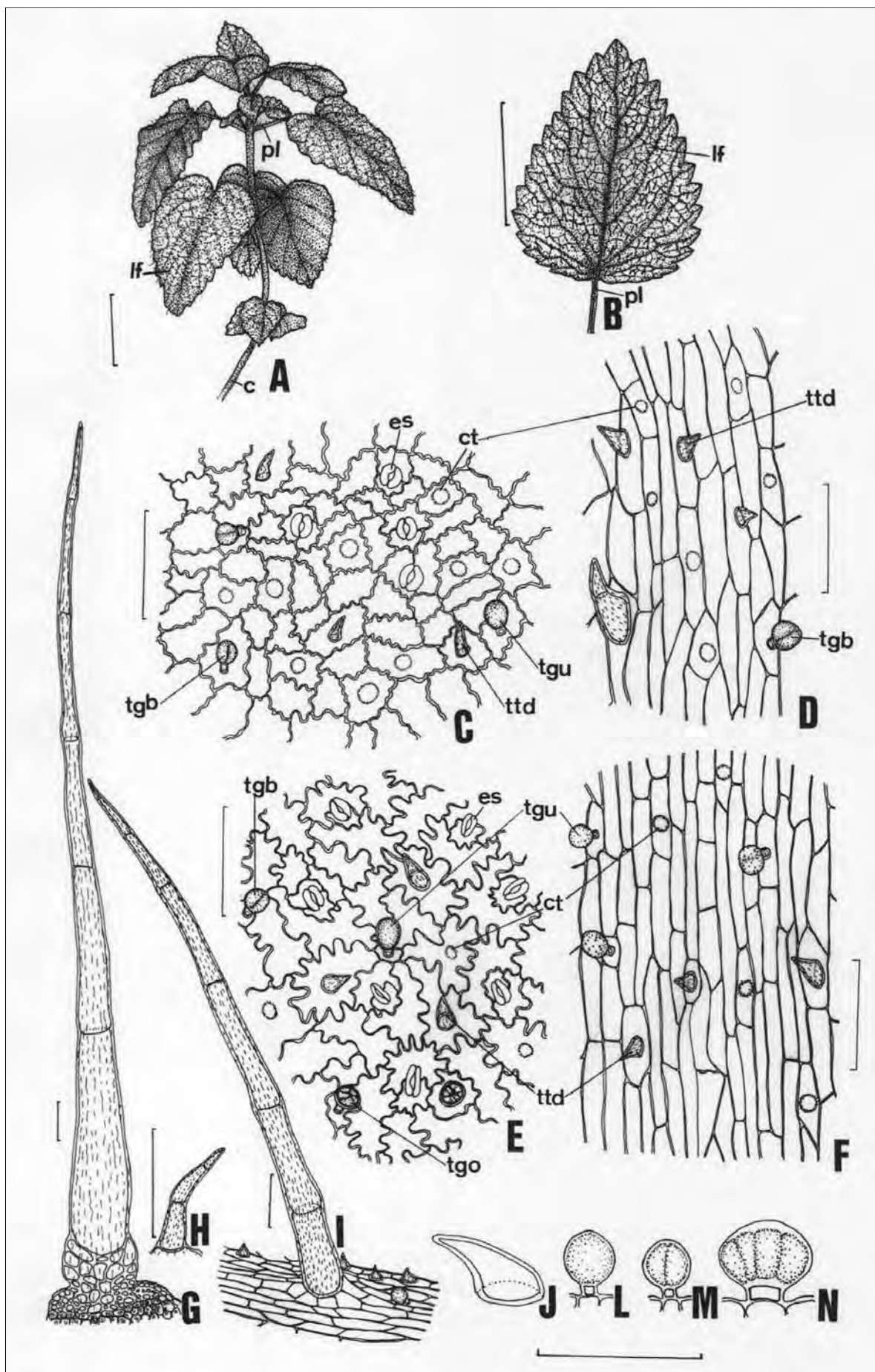


Figura 2 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Melisa officinalis* L.

Complemento de la explicación de la Figura 2. Las escalas corresponden en A y B a 3 cm; en C, D, E, F, G, H, I, J, L, M y N a 100 μm.

**A** – aspecto general de un ramo: tallo (c); lámina foliar (lf); peciolo (pl). **B** – detalle de la parte adaxial de una hoja: lámina foliar (lf); peciolo (pl). **C** – detalle de una porción de la parte adaxial de la lámina foliar, en la región intercostal, en vista frontal: cicatriz del tricoma tector del tipo dentiforme (ct); estoma (es); tricoma glandular con cabeza bicelular, tipo 5 (tgb); tricoma glandular con cabeza unicelular, tipo 5 (tgu); tricoma tector del tipo dentiforme, tipo 1 (ttt). **D** – detalle de una porción de la parte adaxial de la lámina foliar, sobre la nervadura principal, en vista frontal: cicatriz del tricoma tector del tipo dentiforme, tipo 1 (ct); tricoma glandular con cabeza bicelular, tipo 5 (tgb); tricoma tector del tipo dentiforme, tipo 1 (ttt). **E** – detalle de una porción de la parte abaxial de la lámina foliar, en la región intercostal, en vista frontal: cicatriz del tricoma tector del tipo dentiforme, tipo 1 (ct); estoma (es); tricoma glandular con cabeza bicelular, tipo 5 (tgb); tricoma glandular con cabeza octacelular, tipo 6 (tgo); tricoma glandular con cabeza unicelular, tipo 5 (tgu); tricoma tector del tipo dentiforme, tipo 1 (ttt). **F** – detalle de una porción de la parte abaxial de la lámina foliar, sobre la nervadura principal, en vista frontal: cicatriz del tricoma tector del tipo dentiforme, tipo 1 (ct); tricoma glandular con cabeza unicelular, tipo 5 (tgu); tricoma tector del tipo dentiforme, tipo 1 (ttt). **G** – detalle de un tricoma tector pluricelular uniseriado, con corona de células basales, tipo 4, en vista lateral. **H** – detalle de un tricoma tector pluricelular uniseriado, de aspecto uncinado, tipo 2, en vista lateral. **I** – detalle de un tricoma tector pluricelular uniseriado, tipo 3, en vista lateral. **J** – detalle de un tricoma tector dentiforme, unicelular, tipo 1, en vista lateral. **L** – detalle de un tricoma glandular de cabeza unicelular, tipo 5, en vista lateral. **M** – detalle de un tricoma glandular de cabeza bicelular, tipo 5, en vista lateral. **N** – detalle de un tricoma glandular, con cabeza secretora octocelular, tipo 6, en vista lateral.



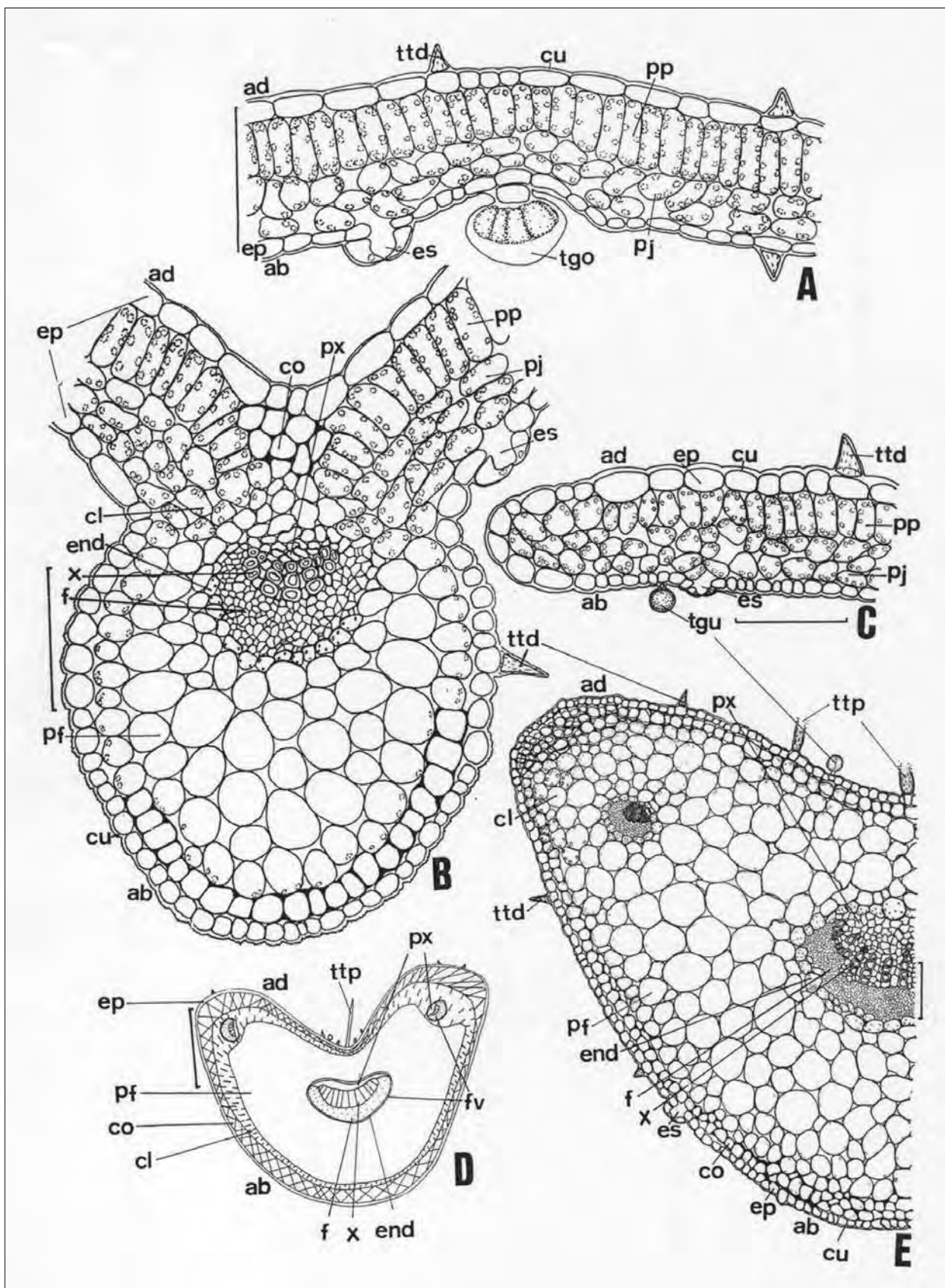


Figura 3 – Aspectos microscópicos en *Melissa officinalis* L.

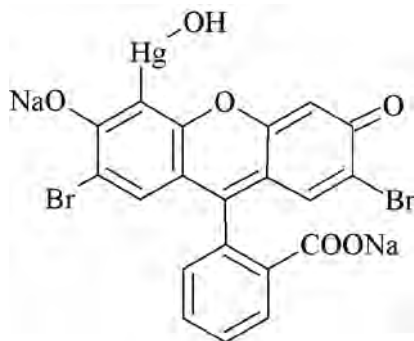
Complemento de la explicación de la Figura 3. Las escalas corresponden en A, B, C y E a 100  $\mu$ m; en D a 400  $\mu$ m.

A – detalle de una porción de la región del mesófilo, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); cutícula (cu); epidermis (ep); estoma (es); parénquima esponjoso (pj); parénquima en empalizada (pp); tricoma tector del tipo dentiforme, tipo 1 (ttd); tricoma glandular con cabeza octocelular, tipo 6 (tgo). B – detalle de la región de la nervadura principal y de porción del mesófilo, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); clorénquima (cl); colénquima (co); cutícula (cu); endodermis (end); epidermis (ep); estoma (es); floema (f); parénquima esponjoso (pj); parénquima (p); parénquima en empalizada (pp); parénquima del xilema (px); tricoma tector del tipo dentiforme, tipo 1 (ttd); xilema (x). C – detalle de una porción del

borde foliar, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); cutícula (cu); epidermis (ep); estoma (es); parénquima esponjoso (pj); parénquima en empalizada (pp); tricoma glandular con cabeza unicelular, tipo 5 (tgu); tricoma tector del tipo dentiforme, tipo 1 (ttt). **D** – representación esquemática del aspecto general del peciolo, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); clorénquima (cl); colénquima (co); endodermis (end); epidermis (ep); floema (f); haz vascular (fv); parénquima fundamental (pf); parénquima del xilema (px); tricoma tector pluricelular uniseriado, tipo 3 (tpp); xilema (x). **E** – detalle de porción del peciolo, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); clorénquima (cl); colénquima (co); cutícula (cu); endodermis (end); epidermis (ep); estoma (es); floema (f); parénquima fundamental (pf); parénquima del xilema (px); tricoma glandular con cabeza bicelular, tipo 5 (tgu); tricoma tector del tipo dentiforme, tipo 1 (ttt); tricoma tector pluricelular uniseriado, tipo 3 (tpp), xilema (x).

## MERBROMINA

### Merbrominum



$C_{20}H_8Br_2HgNa_2O_6$ ; 750,65  
merbromina; 05676

Sal de sodio del (2'7'-dibromo-3',6'-dihidroxi-3-oxospiro[isobenzofuran-1(3H),9'-[9H]xanten]-4'-il) hidroximercurio (2:1)  
[129-16-8]

Contiene, por lo menos, 22,4% y, como máximo, 26,7% de mercurio (Hg = 200,59) y, por lo menos, 18,0% y, como máximo, 22,4% de bromo (Br = 79,90), con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Escama o gránulo verde metálico a castaño-rojizo.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, sin embargo, algunas veces deja pequeña cantidad de materias insolubles, prácticamente insoluble en etanol, acetona, éter etílico y en cloroformo.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución a 0,05% (p/v) presenta color rojo y fluorescencia verde amarillenta.

**B.** A 5 mL de solución a 0,4% (p/v) añadir tres gotas de ácido sulfúrico SR. Se produce precipitado naranja-rojizo.

**C.** Calentar 0,1 g de la muestra con pequeños cristales de yodo en tubo de ensayo. Cristales rojos son sublimados en la parte superior del tubo. Si fueren producidos cristales amarillos, friccionar con bastón de vidrio. El color de los cristales pasa para rojo.

**D.** Pesar 0,1 g de la muestra y añadir 12 mL de solución de hidróxido de sodio a 16,67% (p/v). Evaporar hasta sequedad con agitación e incinerar a 600 °C por 1 hora. Disolver el residuo en 5 mL de agua y acidificar con ácido clorhídrico. Añadir tres gotas de cloro SR, 2 mL de cloroformo y agitar; en la capa clorofórmica se produce color castaño amarillento.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 0,4 g de la muestra en 20 mL de agua, añadir 3 mL de ácido sulfúrico SR y filtrar. La coloración del filtrado no es más intensa que la de la Solución estándar de color SC C (5.2.12).

### Halógenos solubles

**Preparación muestra:** disolver 5 g de la muestra en 80 mL de agua, añadir 10 mL de ácido nítrico a 10% (p/v) y diluir para 100 mL con agua. Homogeneizar y filtrar. Transferir 40 mL del filtrado para tubo de Nessler, añadir 6 mL de ácido nítrico 10% (p/v) y diluir para 50 mL con agua.

**Preparación estándar:** en tubo de Nessler añadir 0,25 mL de ácido clorhídrico 0,01 M, 6 mL de ácido nítrico 10% (p/v) y diluir para 50 mL con agua.

**Procedimiento:** añadir a los tubos 1 mL de nitrato de plata 0,1 M, mezclar bien y dejar en reposo por 5 minutos al abrigo de la luz. Cualquier turbidez producida en la Preparación muestra no es más intensa que aquella obtenida en la Preparación estándar.

### Sales de mercurio solubles

**Preparación muestra:** transferir para tubo de ensayo 5 mL del filtrado obtenido en Aspecto de la solución y añadir 5 mL de agua.

**Preparación estándar:** disolver 40 mg de cloruro de mercurio (II), exactamente pesados, en agua y diluir para 1000 mL con el mismo solvente. A 20 mL de esa solución añadir 3 mL de ácido sulfúrico SR. Transferir para tubo de ensayo 5 mL de la solución precedente y añadir 5 mL de agua.

**Procedimiento:** añadir a los tubos 1 gota de sulfuro de sodio SR. Cualquier coloración desarrollada en la Preparación muestra no es más intensa que aquella obtenida con la Preparación estándar.

**Compuestos de mercurio insolubles.** Disolver 2,5 g de la muestra en 50 mL de agua y dejar en reposo por 24 horas, al abrigo de la luz. Centrifugar y lavar el precipitado con pequeñas porciones de agua hasta que el último lavado sea incoloro. Transferir el precipitado para frasco con tapa esmerilada, añadir, exactamente, 5 mL de yodo 0,05 M SV y dejar en reposo por 1 hora, agitando frecuentemente. Añadir, gota a gota, 4,3 mL de tiosulfato de sodio 0,1 M SV, con agitación. Añadir 1 mL de almidón SI. Se desarrolla coloración azul.



**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 2 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 5 horas. Como máximo 5,0%.

## DETERMINACIÓN

### Mercurio

Pesar, exactamente, cerca de 0,6 g de la muestra previamente pulverizada y desecada, transferir para frasco con tapa y disolver con 50 mL de agua. Añadir 8 mL de ácido acético glacial, 20 mL de cloroformo y, exactamente, 30 mL de yodo 0,05 M SV. Tapar herméticamente y dejar en reposo por 1 hora agitando, frecuentemente, con vigor. Titular el exceso de yodo con tiosulfato de sodio 0,1 M SV, con agitación vigorosa, utilizando 1 mL de almidón SI. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de yodo 0,05 M SV equivale a 10,030 mg de Hg.

### Bromo

Pesar, exactamente en crisol de porcelana, cerca de 0,5 g de muestra previamente pulverizada y desecada, añadir 2 g de nitrato de potasio, 3 g de carbonato de potasio anhidro, 3 g de carbonato de sodio anhidro y homogeneizar. Cubrir la superficie de la mezcla con 3 g de partes iguales de carbonato de potasio anhidro y carbonato de sodio anhidro y calcinar entre 400 °C y 500 °C por 1 hora. Enfriar, disolver y transferir cuantitativamente la mezcla calcinada para Erlenmeyer, con el auxilio de 80 mL de agua caliente, y acidificar con ácido nítrico. Añadir 25 mL de nitrato de plata 0,1 M SV y agitar. Titular el exceso de nitrato de plata con tiocianato de amonio 0,1 M SV utilizando 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR como indicador. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 7,990 mg de Br.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados y opacos.

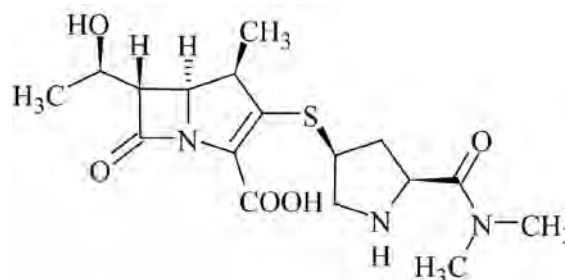
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Conservante.

## MEROPENEM Meropenémum



$C_{17}H_{25}N_3O_5S$ ; 383,46  $C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ ; 437,51 meropenem; 05688 meropenem trihidratado; 09494 Ácido (4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-3-pirrolidinil]tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico [96036-03-2] Ácido (4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-3-pirrolidinil]tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico hidratado (1:3) [119478-56-7]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ , con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o amarillo pálido.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, soluble en dimetilformamida, muy poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en acetona y éter etílico. Soluble en fosfato de potasio monobásico a 5% (p/v).

### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 230 °C a 240 °C, con descomposición.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** -17° a -21°. Determinar en solución acuosa a 0,5% (p/v), a 20 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de meropenem SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 400 nm, de solución a 0,003% (p/v) en agua, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de meropenem SQR.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,0 a 6,0. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílicequímicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura de 40 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,6 mL/ minuto. Si necesario, ajustar el flujo de la *Fase móvil* para que el tiempo de retención del meropenem sea de 5 a 7 minutos.

*Fase móvil:* mezcla de *Diluyente* y acetonitrilo (1000:70).

*Diluyente:* añadir 1 mL de trietilamina a 900 mL de agua, ajustar el pH en 5,0 + 0,1 con ácido fosfórico a 10% (v/v) y diluir para 1000 mL con agua.

*Solución (1):* disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en el *Diluyente* y diluir cuantitativamente de modo de obtener solución a 5 mg/mL. Inyectar inmediatamente después del preparado.

*Solución (2):* disolver cantidad, exactamente pesada, de meropenem SQR en el *Diluyente* y diluir cuantitativamente de modo de obtener solución a 25 µg/mL. Inyectar inmediatamente después del preparado o conservar bajo refrigeración por no más que 24 horas.

La eficiencia de la columna no es menor que 2500 platos teóricos. El factor de cola no es superior a 1,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución (1)* y de la *Solución (2)* y registrar los cromatogramas por, como mínimo, tres veces el tiempo de retención del pico referente al meropenem. Las principales impurezas son observadas en los tiempos de retención de 0,45 y 1,9 relativos al pico de meropenem. Calcular el porcentaje de cada impureza presente en la muestra a partir de la siguiente ecuación:

$$\left(\frac{C_p}{C_a}\right) \times P \times \left(\frac{A_i}{A_p}\right)$$

en que

$C_p$  = concentración, en mg/mL, de meropenem SQR en la solución estándar;

$C_a$  = concentración, en mg/mL, de meropenem en la solución muestra;

$P$  = potencia declarada, en base anhidra, de meropenem en la sustancia química de referencia;

$A_i$  = área bajo el pico correspondiente a cualquier impureza

individual obtenida en la solución muestra;

$A_p$  = área bajo el pico correspondiente al meropenem obtenido en la solución estándar.

Como máximo 0,3% de cualquier una de las dos principales impurezas, con relación a la sustancia anhidra. Como máximo 0,1% de cualquier otra impureza individual, en relación a la sustancia anhidra. Calculado en base anhidra, la suma de todas las otras impurezas, con excepción de las impurezas principales, no debe ser mayor que 0,3%.

**Agua (5.2.20.1).** 11,4% a 13,4%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Incinerar a (500 + 50) °C. Como máximo 0,1%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Cuando esté indicado en el rótulo que la sustancia es estéril, la muestra cumple con las pruebas de Esterilidad y Endotoxinas bacterianas. Cuando esté indicado que la sustancia debe ser esterilizada durante la producción de preparaciones estériles, la muestra cumple con la prueba de Endotoxinas bacterianas.

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** *Cumple la prueba.* Utilizar el Método de filtración en membrana.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,125 UE/mg de meropenem.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 298 nm; columna de 250 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílicequímicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Tampón pH 3,0:* preparar solución de fosfato de potasio monobásico 0,03 M. Ajustar el pH en 3,0 + 0,1 con ácido fosfórico.

*Fase Móvil:* mezcla de *Tampón pH 3,0* y acetonitrilo (90:10).

**Nota:** inyectar las soluciones, descritas a continuación, inmediatamente después del preparado o mantener bajo refrigeración por, como máximo, 24 horas.

*Solución muestra:* disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en agua y diluir para obtener solución de meropenem ( $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ ) a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua, obteniendo solución a 40 µg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de meropenem SQR en agua y diluir de modo de obtener solución de meropenem ( $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ ) a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua, obteniendo solución a 40 µg/mL.

La eficiencia de la columna no es menor que 4000 platos teóricos para el pico de meropenem. El factor de cola no es superior a 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{17}H_{25}N_3O_5S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* por el método de difusión en agar, utilizando cilindros.

Microorganismo: *Micrococcus luteus ATCC 9341*.

**Medios de cultivo:** medio de cultivo número 1, para mantenimiento del microorganismo; solución salina estéril, para la estandarización del inóculo; medio de cultivo número 11, para la capa base y preparación del inóculo.

**Solución muestra:** pesar cantidad de la muestra equivalente a 30 mg de meropenem, transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar con agua estéril. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 1,5 µg/mL, 3,0 µg/mL y 6,0 µg/mL, utilizando agua estéril como diluyente.

**Solución estándar:** pesar cantidad de meropenem SQR equivalente a 30 mg de meropenem, transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar con agua estéril. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 1,5 µg/mL, 3,0 µg/mL y 6,0 µg/mL, utilizando agua estéril como diluyente.

**Procedimiento:** añadir 20 mL de medio de cultivo número 11 en cada placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo a 0,5% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando a los cilindros 0,2 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la potencia de la muestra, en µg de meropenem por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz, en temperatura ambiente.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibiótico.

# MEROPENEM TRIHIDRATADO POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de meropenem ( $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ ). Meropenem polvo para solución inyectable es una mezcla seca estéril de meropenem trihidratado y carbonato de sodio.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar, individualmente, tres unidades, retirar el contenido, lavar los respectivos frascos, secarlos y pesarlos nuevamente. Homogeneizar el contenido de los frascos. Agitar cantidad de polvo con agua y diluir, cuantitativamente, con el mismo solvente hasta concentración de 0,002% (p/v). Filtrar, si necesario. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) de la solución muestra, en la banda de 200 nm a 400 nm, exhibe máximo en 298 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de meropenem SQR.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 7,3 a 8,3. Determinar en solución acuosa a 5% (p/v).

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba. **Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias Relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a 40 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,6 mL/minuto. Si necesario, ajustar el flujo de la *Fase móvil* para que el tiempo de retención de meropenem sea de 5 a 7 minutos.

**Diluyente:** añadir 1 mL de trietilamina a 900 mL de agua, ajustar el pH en 5,0 + 0,1 con ácido fosfórico a 10% (v/v) y diluir para 1000 mL con agua.

**Fase móvil:** mezcla de *Diluyente* y acetonitrilo (1000:70).

**Solución muestra:** pesar, individualmente, tres unidades, retirar el contenido, lavar los respectivos frascos, secarlos y pesarlos nuevamente. Homogeneizar el contenido de los frascos. Agitar cantidad, exactamente pesada, de polvo con *Diluyente* y diluir cuantitativamente con el mismo solvente de modo de obtener solución a 5 mg/mL. Inyectar inmediatamente después del preparado.

**Solución estándar:** disolver cantidad, exactamente pesada, de meropenem SQR en *Diluyente* y diluir cuantitativamente con el mismo solvente para obtener solución a 29 µg/mL. Inyectar inmediatamente después del preparado o conservar bajo refrigeración por no más que 24 horas.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no es menor que 2500 platos teóricos. El factor de cola no es superior a 1,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra* y registrar los cromatogramas, por lo menos, tres veces el tiempo de retención del pico referente al meropenem. Las principales impurezas son observadas en los tiempos de retención de 0,45 y 1,9 relativos al pico de meropenem. Calcular el porcentaje de cada impureza presente en la muestra según la expresión:

$$10 \times \left( \frac{C \times P}{C_a} \right) \times \left( \frac{A_i}{A_p} \right)$$

en que

*C* = concentración, en mg/mL, de meropenem SQR en la *Solución estándar*;

*P* = potencia declarada, en base anhidra, de meropenem SQR;

*m* = cantidad de meropenem, en mg, en la masa de polvo pesada para el preparado de la *Solución muestra*;

*A<sub>i</sub>* = área del pico correspondiente a cualquier impureza individual obtenida en la *Solución muestra*;

*A<sub>p</sub>* = área del pico correspondiente al meropenem obtenido en la *Solución estándar*.

Como máximo 0,8% de impureza con tiempo de retención relativo de 0,45 en relación al pico de meropenem. Como máximo 0,6% de impureza con tiempo de retención de 1,9 en relación al pico de meropenem.

**Sodio.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría de absorción atómica con llama (5.2.13.1.1)*. Utilizar espectrómetro provisto de llama alimentada con mezcla de aire y acetileno, lámpara de cátodo hueco de sodio y con fuente emisora de luz a 589,6 nm.

**Solución de cloruro de potasio:** disolver 38,1 g de cloruro de potasio en agua y diluir para 1000 mL con el mismo solvente.

**Solución muestra:** pesar, individualmente, tres unidades, retirar el contenido, lavar los respectivos frascos, secarlos y pesarlos nuevamente. Homogeneizar el contenido de los frascos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 25 mg de meropenem para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con agua. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 50 mL, añadir 5 mL de *Solución de cloruro de potasio* y completar el volumen con agua.

**Solución estándar de sodio:** disolver en agua 28,67 mg de cloruro de sodio, previamente desecado a 105 °C por 2 horas, para obtener solución de cloruro de sodio a 28,67 µg/mL. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 50 mL, añadir 5 mL de *Solución de cloruro de potasio* y completar el volumen con agua.

**Blanco:** transferir 5 mL de *Solución de cloruro de potasio* para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua.

**Procedimiento:** medir las absorbancias de la *Solución estándar de sodio* y de la *Solución muestra*, utilizando *Blanco* para

ajuste del cero. Calcular la cantidad de sodio, en mg, en el polvo para solución inyectable de meropenem, a partir de las lecturas obtenidas. Contiene entre 80% y 120% de la cantidad declarada de sodio.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 65 °C, bajo presión reducida, por 6 horas. Entre 9,0% y 12,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba. Utilizar el *Método de filtración en membrana*.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,125 UE/mg de meropenem.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 298 nm; columna de 250 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice-químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

**Tampón pH 3,0:** preparar solución de fosfato de potasio monobásico 0,03 M. Ajustar el pH en 3,0 + 0,1 con ácido fosfórico.

**Fase móvil:** mezcla de *Tampón pH 3,0* y acetonitrilo (90:10).

**Nota:** inyectar las soluciones, descritas a continuación, inmediatamente después del preparado o mantener bajo refrigeración por, como máximo, 24 horas.

**Solución muestra:** pesar, individualmente, 20 unidades, retirar el contenido, lavar los respectivos frascos, secarlos y pesarlos nuevamente. Homogeneizar el contenido de los frascos. Disolver cantidad, exactamente pesada, de polvo en agua para obtener solución de meropenem (C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S) a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua, obteniendo solución a 40 µg/mL.

**Solución estándar:** disolver cantidad, exactamente pesada, de meropenem SQR en agua para obtener solución de meropenem (C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S) a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua, obteniendo solución a 40 µg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no es menor que 4000 platos teóricos para el pico de meropenem. El factor de cola no es superior a 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y mediar las áreas de los picos. Calcular la



cantidad de  $C_{17}H_{25}N_3O_5S$  en el producto a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz, en temperatura ambiente.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

### METABISULFITO DE SODIO

#### Natrii metabisulfis

---

$Na_2S_2O_5$ ; 190,11  $SO_2$ ; 64,06  
metabisulfito de sodio; 05711  
Sal de sodio del ácido disulfuroso (2:1)  
[7681-57-4]

El metabisulfito de sodio contiene una cantidad de  $Na_2S_2O_5$  equivalente, por lo menos a 65,0%, y como máximo a 67,4% de  $SO_2$ .

#### IDENTIFICACIÓN

La solución a 5% (p/v) responde a las reacciones del ion-sodio y del ion sulfito (**5.3.1.1**).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,5 a 5,0. Determinar en solución a 5% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Tiosulfatos.** Mezclar 2,2 g de la muestra con 10 mL de ácido clorhídrico *M*. Calentar levemente por 5 minutos, enfriar, y transferir para un pequeño tubo de ensayo. Si hubiere turbidez, esta no es mayor que la producida por 0,1 mL de tiosulfato de sodio 0,1 *M* tratado en las mismas condiciones (0,05%).

**Arsénico (5.3.2.5).** Mezclar 0,2 g de la muestra con 2 mL de agua en unmatraz. Añadir, gota a gota, 1,5 mL de ácido nítrico. Evaporar a la sequedad en baño maría. Calentar sobre la llama hasta que no haya más producción de vapores. Transferir el residuo y completar para 25 mL. Proseguir conforme descrito en *Método I*. Como máximo 0,0005% (5 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 1 g de la muestra en 10 mL de agua, añadir 5 mL de ácido clorhídrico y evaporar a la sequedad en baño maría. Disolver el residuo en 25 mL de agua. Como máximo 0,002%. (20 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Disolver 0,5 g de la muestra en 14 mL de ácido clorhídrico diluido (2 en 7), y evaporar a la sequedad en baño maría. Disolver el residuo en 7 mL de ácido clorhídrico diluido (2 en 7), y nuevamente evaporar a la sequedad. Disolver el residuo en una mezcla de 2 mL de ácido clorhídrico y 20 mL de agua, añadir tres gotas de agua de bromo SR. Calentar a la ebullición para expulsar

el bromo. Enfriar. Diluir con agua a 40 mL. Como máximo 0,002% (20 ppm).

#### DETERMINACIÓN

Disolver 0,2 g de la muestra en 50 mL de yodo 0,05 *M* SV. Dejar en reposo al abrigo de la luz por 5 minutos. Añadir 1 mL de ácido clorhídrico y titular el yodo en exceso con tiosulfato de sodio 0,1 *M* SV usando como indicador 3 mL de solución de almidón yodado SI, que debe ser adicionado próximo al final de la titulación. Cada mL de yodo 0,05 *M* SV equivale a 3,203 mg de  $SO_2$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO.

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Cristales blancos, casi blancos o transparentes, sin olor, o con leve olor de azufre. Es eflorescente.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua y levemente soluble en etanol.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CATEGORÍA

Antioxidante.

---

### METAFOSFATO DE POTASIO

#### Kalli metaphosphas

---

$(KPO_3)_x$   
metafosfato de potasio; 05721  
Sal de potasio del ácido metafosfórico (1:1)  
[7790-53-6]

Metafosfato de potasio es un polímero de cadena lineal con alto grado de polimerización. Contiene el equivalente a, como mínimo, 59,0% y, como máximo, 61,0% de  $P_2O_5$ .

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, inodoro.

**Solubilidad.** Insoluble en agua. Soluble en soluciones acuosas diluidas de sales de metales alcalinos (excepto potasio).

#### Constantes físico químicas.

**Viscosidad (5.2.7):** mezclar 0,3 g de la muestra con 200 mL de pirofosfato de sodio a 0,35% (p/v), usando agitador magnético. Determinar la viscosidad de la solución límpida obtenida o de la fase líquida de la mezcla obtenida después de 30 minutos de agitación continua. Entre 6,5 cP y 15 cP.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Añadir 1 g de la muestra finamente pulverizada, lentamente y con agitación vigorosa, a 100 mL de cloruro de sodio a 2% (p/v). Se forma masa gelatinosa.

**B.** Calentar a la ebullición, por 30 minutos, mezcla de 0,5 g de la muestra, 10 mL de ácido nítrico y 50 mL de agua, y enfriar. La solución resultante responde a las reacciones del ion fosfato (5.3.1.1) y a las reacciones del ionpotasio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de fluoruros.** Transferir 5 g de la muestra, 25 mL de agua, 50 mL de ácido perclórico, cinco gotas de nitrato de plata a 50% (p/v) y algunas perlas de vidrio para frasco de destilación de 250 mL conectado a condensador conteniendo termómetro y tubo capilar, ambos en contacto con el líquido. Conectar embudo de adición pequeño, llenado con agua, o generador de vapor al tubo capilar. Adaptar el frasco a sistema de destilación con 1/3 del fondo del frasco en la llama. Destilar para frasco volumétrico de 250 mL hasta que la temperatura alcance 135 °C. Añadir agua a través del embudo de adición o introducir vapor a través de un capilar para mantener la temperatura entre 135 °C y 140 °C. Continuar la destilación hasta recolectar de 225 mL a 240 mL, y entonces completar el volumen con agua y homogeneizar. Transferir 50 mL de esta solución para tubo de Nessler y, para el tubo de Nessler estándar, transferir 50 mL de agua. Añadir a cada uno de los tubos 0,1 mL de solución filtrada de alizarina SI y 1 mL de solución recientemente preparada de clorhidrato de hidroxilamina a 0,025% (p/v) y homogeneizar. Añadir, gota a gota, y bajo agitación, hidróxido de sodio 0,05 M para el tubo conteniendo la muestra hasta que el color corresponda al del tubo estándar (levemente rosa). A continuación, añadir a cada tubo 1 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y homogeneizar. Utilizando bureta con graduación de 0,05 mL, añadir, vagarosamente, al tubo conteniendo la muestra, cantidad suficiente de nitrato de torio a 0,025% (p/v), de manera que, después de la homogeneización, el color del líquido se altere para rosa. Registrar el volumen de solución adicionada, añadir el mismo volumen, exactamente medido, para el tubo estándar y homogeneizar. A continuación, con auxilio de la bureta, añadir fluoruro de sodio SR (10 µg de F/mL), para tornar similar la coloración de los dos tubos, después de la dilución para un mismo volumen. Homogeneizar y permitir que las burbujas de aire escapen antes de proceder a la comparación final de color. Verificar el punto final, adicionando una o dos gotas de fluoruro de sodio SR para el tubo estándar. Una coloración distinta es observada. El volumen de fluoruro de sodio requerido para la solución de referencia no deberá exceder 1 mL (0,001%).

**Arsénico (5.3.2.5).** Disolver 1 g de la muestra en 15 mL de ácido clorhídrico 3 M y proseguir conforme descrito en *Método espectrofotométrico, Método I* como máximo 0,0003% (3 ppm).

**Plomo (5.3.2.12).** Disolver 1 g de la muestra en 10 mL de ácido clorhídrico 3 M y proseguir conforme descrito

en *Ensayo límite para plomo*. Como máximo 0,0005% (5 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Añadir 10 mL de ácido clorhídrico 3 M a 1 g de la muestra y calentar hasta que no se disuelva más. Añadir 15 mL de agua, homogeneizar y filtrar. Como máximo 0,002% (20 ppm).

## DETERMINACIÓN

Mezclar 0,2 g de la muestra con 15 mL de ácido nítrico y 30 mL de agua, hervir por 30 minutos, enfriar y diluir con agua a aproximadamente 100 mL. Calentar a 60 °C, añadir exceso de molibdato de amonio SR1 y calentar a 50 °C por 30 minutos. Filtrar y lavar el precipitado, primero con ácido nítrico 0,5 M y enseguida con nitrato de potasio a 1% (p/v) hasta que en el filtrado no sea detectado residuo ácido (utilizar papel tornasol). Añadir 25 mL de agua al precipitado, disolver con 50 mL de hidróxido de sodio M SV, añadir fenoltaleína SI y titular el exceso de hidróxido de sodio M SV con ácido sulfúrico 0,5 M SV. Cada mL de hidróxido de sodio M SV equivale a 3,086 mg de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

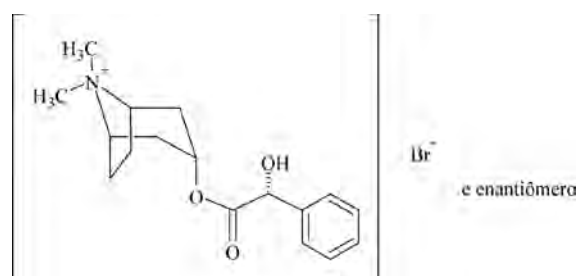
Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Agente tamponante.

### METILBROMURO DE HOMATROPINA

#### Homatropini methylbromidum



C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>3</sub>; 370,28

metilbromuro de homatropina; 04747

Bromuro de (3-endo)-3-[(2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano (1:1) [80-49-9]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 100,5% de C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>3</sub> con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o cristales incoloros. Punto de fusión (5.2.2): en torno de 190 °C.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, soluble en etanol, prácticamente insoluble en éter etílico.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (**5.2.14**) de la muestra, previamente desecada, y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de metilbromuro de homatropina SQR, preparado de manera idéntica. Caso sean observadas diferencias en los espectros, disolverla muestra y el estándar, separadamente, en metanol y recristalizar por la adición de dioxano cada solución.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra a 0,1% (p/v) en etanol, exhibe máximo en 258 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de metilbromuro de homatropina SQR.

**C.** Disolver 0,1 g de la muestra en 5 mL de agua y añadir yoduro de potasio mercúrico SR. Se produce precipitado blanco o levemente amarillento. No se produce precipitado por la adición de soluciones de hidróxidos alcalinos o carbonatos, mismo en soluciones concentradas de la muestra (distinción de la mayoría de los alcaloides).

**D.** Disolver 0,1 g de la muestra en 5 mL de agua y añadir reineckato de amonio SR. Se produce precipitado rojo.

**E.** La solución acuosa de la muestra a 5% (p/v) responde a las reacciones del ionbromuro (**5.3.1.1**).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución de la muestra a 5% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono es límpida (**5.2.25**) e incolora (**5.2.12**).

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,5. Determinar en solución a 1% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de ácido fórmico anhidro, agua y acetato de etilo (16,5:16,5:67), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,2 g de la muestra en mezcla de agua y metanol (1:9) y diluir para 5 mL con el mismo solvente.

*Solución (2):* diluir 0,5 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con mezcla de agua y metanol (1:9).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar en estufa a 100-105 °C hasta que el olor de solvente no sea perceptible. Dejar enfriar. Nebulizar con yodobismutato

de potasio diluido SR y, en seguida, con peróxido de hidrógeno 3% (p/v) SR. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%).

**Impurezas orgánicas volátiles.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía gaseosa (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo a gas provisto de detector de ionización de llamas; columna cromatográfica de sílice fundida (30 m de largo y 0,53 mm de diámetro interno), cubierta con sílice químicamente ligada a fenil metilpolisiloxano (5:95) (5 µm); precolumna de 5 m de largo y 0,53 mm de diámetro interno con sílice desactivada con fenilmetilsiloxano. Programar la temperatura de la columna de acuerdo con los siguientes parámetros: dejar a 35 °C por 5 minutos y aumentar para 175 °C en la razón de 8 °C por minuto; aumentar hasta 260 °C en la razón de 35 °C por minuto y mantener por lo menos por 16 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 70 °C y a 260 °C, respectivamente. Utilizar helio como gas de arrastre a velocidad lineal de cerca de 35 cm/segundo.

*Solución muestra:* disolver, en agua libre de material orgánico, cantidad de la muestra, exactamente pesada, de modo de obtener solución a 20 mg/mL.

*Solución estándar:* preparar solución, en agua libre de material orgánico, conteniendo 0,04 µg/mL de benceno, 12,0 µg/mL de cloruro de metileno, 1,2 µg/mL de cloroformo, 7,6 µg/mL de dioxano y 1,6 µg/mL de tricloroetileno.

Inyectar réplicas de 1 µL de la *Solución de referencia*. La resolución entre cualquiera de los componentes no es menor que 1,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 15,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 1 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Las áreas bajo los picos relativas al benceno, cloruro de metileno, cloroformo, dioxano y tricloroetileno obtenidos con la *Solución muestra*, no deben ser superiores las áreas bajo los picos relativos al benceno, cloruro de metileno, cloroformo, dioxano y tricloroetileno obtenidos con la *Solución estándar*, correspondiendo a, como máximo, 2 ppm, 600 ppm, 60 ppm, 380 ppm y 80 ppm, respectivamente.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en estufa a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,2%.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Disolver 0,3 g de la muestra en 10 mL de agua. Titular con nitrato de plata 0,1 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente, usando electrodo indicador de plata y electrodo de referencia de plata/cloruro de plata. Cada

mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 37,028 mg de  $C_{17}H_{24}BrNO_3$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,7 g de la muestra y disolver en mezcla de 50 mL de ácido acético glacial y 10 mL de acetato de mercurio SR. Añadir 1 gota de cloruro de metilrosanilina SI y titular con ácido perclórico 0,1 M SV hasta cambio de color de azul para verde azulado. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 37,028 mg de  $C_{17}H_{24}BrNO_3$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

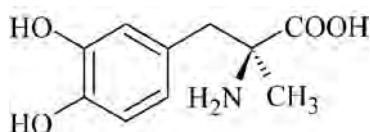
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Anticolinérgico.

### METILDOPA Methyl dopum



$C_{10}H_{13}NO_4$ ; 211,21

$C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ ; 238,24  
metildopa; 05799

metildopa sesquihidratada; 09496

3-Hidroxi- $\alpha$ -metil-L-tirosina

[555-30-6]

3-Hidroxi- $\alpha$ -metil-L-tirosina hidratada (2:3) [41372-08-1]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{10}H_{13}NO_4$  con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o blanco amarillento, o cristales incoloros o casi incoloros.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, ácido acético glacial y metanol, muy poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en éter etílico. Soluble en soluciones diluidas de ácidos minerales.

## Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):**  $-25^\circ$  a  $-28^\circ$ , en relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución a 4,4% (p/v) en cloruro de aluminio SR.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de metildopa SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,004% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, exhibe máximo en 280 nm, calculado en relación a la base anhidra. La absorbancia no difiere más que 3% con relación a la de la metildopa SQR, preparada de manera idéntica.

**C.** Añadir a 10 mg de la muestra tres gotas de ninhidrina a 0,4% (p/v) en ácido sulfúrico. Después de 10 a 15 minutos, se desarrolla coloración violeta oscura. Añadir tres gotas de agua. La coloración cambia para castaño amarillenta pálida.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez.** Disolver 1 g de la muestra, bajo calefacción, en agua exenta de dióxido de carbono. Añadir una gota de rojo de metilo SI y titular con hidróxido de sodio 0,1 M hasta el desarrollo de coloración amarilla. Como máximo 0,5 mL de titulante son gastados para cambio del indicador.

**Límite de 3-O-metilmethyl dopum.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando celulosa cromatográfica, con espesor de 0,25 mm, como soporte, y mezcla de 1-butanol, ácido acético glacial y agua (65:15:25), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20  $\mu$ L de la *Solución (1)* y 10  $\mu$ L de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,1 g de la muestra en metanol y diluir para 10 mL con el mismo solvente, obteniendo solución a 10 mg/mL.

*Solución (2):* disolver 5 mg de 3-O-metilmethyl dopum SQR en metanol y diluir para 50 mL con el mismo solvente, obteniendo solución a 0,1 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar bajo aire calentado. Nebulizar con p-nitroanilina y nitrito de sodio SR y secar bajo aire calentado. Nebulizar con carbonato de sodio decahidratado a 20% (p/v). Cualquier mancha correspondiente a la 3-O-metilmethyl dopum obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%).

## Metales pesados (5.3.2.3).

Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 0,2 g de la muestra. Entre 10,0% y 13,0%.



**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,2 g de la muestra y disolver en 25 mL de ácido acético glacial, calentando si necesario. Añadir 50 mL de acetonitrilo, 0,1 mL de cloruro de metilrosanilina SI y titular con ácido perclórico 0,1 M SV hasta cambio del indicador para azul. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 21,121 mg de  $C_{10}H_{13}NO_4$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antihipertensivo.

### METILDOPA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{10}H_{13}NO_4$ . Los comprimidos deben ser revestidos.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 10 mg de metildopa. Añadir tres gotas de ninhidrina a 0,4% (p/v) en ácido sulfúrico. Después de 10 a 15 minutos, se desarrolla coloración violeta oscura. Añadir tres gotas de agua. La coloración cambia para castaño amarillenta pálida.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 10 mg de metildopa, añadir 2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M, 2 mL de tartarato ferroso SR y 0,25 mL de hidróxido de amonio 6 M. Se desarrolla coloración violeta oscura.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumplela prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

#### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL  
*Aparatos:* palas, 50 rpm *Tiempo:* 20 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 280 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_{13}NO_4$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de metildopa SQR en la concentración de 0,005% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{10}H_{13}NO_4$  se disuelven en 20 minutos.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en el visible (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de metildopa para balón volumétrico de 100 mL, añadir 50 mL de ácido sulfúrico 0,05 M y agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Pesar, exactamente, cerca de 50 mg de metildopa SQR, transferir para balón volumétrico de 50 mL, disolver y completar el volumen con ácido sulfúrico 0,05 M y homogeneizar. Transferir, separadamente, 5 mL de las soluciones estándar y muestra para balones volumétricos de 100 mL. Preparar blanco en paralelo utilizando 5 mL de ácido sulfúrico 0,05 M. Añadir, cada balón, 5 mL de tartarato ferroso SR y completar el volumen con tampón acetato de amonio pH 8,5. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 520 nm, utilizando el blanco para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_{13}NO_4$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

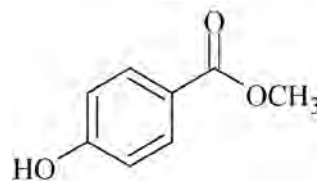
#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### METILPARABENO Methylis parahydroxybenzoas



$C_8H_8O_3$ ; 152,15  
metilparabeno; 05809  
Éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico  
[99-75-3]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_8H_8O_3$ .

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o incoloro.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, fácilmente soluble en acetona, etanol y éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

*Banda de fusión (5.2.2):* 125 °C a 128 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de metilparabeno SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 280 nm, de solución a 0,0005% (p/v) en etanol, exhibe máximo en 258 nm. La absorbancia en 258 nm es de 0,52 a 0,56.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 1 g de la muestra en etanol y diluir para 10 mL con el mismo solvente. A solución obtenida es límpida (5.2.25) e incoloro (5.2.12).

**Acidez.** A 2 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*, añadir 3 mL de etanol, 5 mL de agua exenta de dióxido de carbono y 0,1 mL de verde de bromocresol SI. Como máximo 0,1 mL de hidróxido de sodio 0,1 M es gastado para promover a cambio del indicador.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de ácido fórmico anhidro, acetato de etilo y cloruro de metileno (2:10:88), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,1 g de la muestra en metanol y diluir para 5 mL con el mismo solvente.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar bajo corriente de aire caliente. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (1%).

**Cenizas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 1 g de muestra, transferir para Erlenmeyer provisto de tapa esmerilada y añadir 20 mL de hidróxido de sodio M SV. Adaptar condensador de reflujo y calentar a 70 °C por 1 hora. Enfriar a temperatura ambiente. Titular el exceso de hidróxido de sodio M SV con ácido sulfúrico 0,5 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente, continuando la titulación hasta el segundo punto de inflexión. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido de sodio M SV equivale a 152,1 mg de  $C_8H_8O_3$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

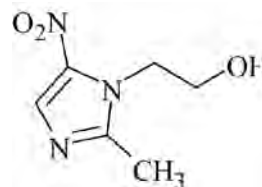
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Conservante

## METRONIDAZOL Metronidazolum



$C_6H_9N_3O_3$ ; 171,15  
metronidazol; 05902

2-Metil-5-nitro-1H-imidazol-1-etanol  
[443-48-1]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_6H_9N_3O_3$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o levemente amarillento.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en agua y etanol, poco soluble en éter etílico y cloruro de metileno.

**Constantes físico químicas.**

*Banda de fusión (5.2.2):* 159 °C a 163 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de

potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de metronidazol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 230 nm a 350 nm, de la solución muestra a 0,002% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, exhibe máximo en 277 nm y mínimo en 240 nm. La absorbancia en 277 nm es de, aproximadamente, 0,76.

**C.** Pesar cerca de 10 mg de la muestra y calentar en baño maría con 10 mg de zinc granulado, 1 mL de agua y 0,25 mL de ácido clorhídrico, durante 5 minutos. Enfriar en baño de hielo y añadir 0,5 mL de ácido nítrico SR. Retirar el exceso de nitrito con ácido sulfámico. Añadir 0,5 mL de 2-naftol SR y 2 mL de hidróxido de sodio 0,5 M. Se desarrolla coloración rojo anaranjada.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (**5.2.17.1**), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de cloroformo y dietilamina (90:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución de la muestra a 2% (p/v) en acetona.

*Solución (2):* solución de la muestra a 0,01% (p/v) en acetona.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, con excepción de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%).

**Sustancias no básicas.** 1 g de la muestra se disuelve completamente en 10 mL de ácido clorhídrico 50% (v/v).

**Pérdida por desecación** (**5.2.9**). Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas** (**5.2.10**). Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio acuoso* (**5.3.3.5**). Disolver, exactamente, cerca de 0,3 g de la muestra, previamente desecada, en 20 mL de anhídrido acético y calentar lentamente si necesario. Enfriar, añadir una gota de verde malaquita SI y titular con ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando microbureta, hasta cambio de color para amarillo verdoso. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Alternativamente, determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 17,115 mg de C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antimicrobiano.

### METRONIDAZOL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Los comprimidos pueden ser revestidos.

#### IDENTIFICACIÓN

La prueba de identificación B. puede ser omitida si fueren realizadas las pruebas A., C. y D. Las pruebas de identificación C. y D. pueden ser omitidas si fueren realizados las pruebas A. y B.

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de metronidazol con 40 mL de cloroformo por 15 minutos. Filtrar y evaporar el filtrado hasta sequedad. Proseguir conforme descrito en la prueba A. de identificación de la monografía de Metronidazol.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de metronidazol, calentar en baño maría con 10 mg de zinc en polvo, 1 mL de agua y 0,25 mL de ácido clorhídrico durante 5 minutos. Enfriar en baño de hielo y añadir 0,5 mL de nitrito de sodio SR. Retirar el exceso de nitrito con ácido sulfámico. Añadir 0,5 mL de 2-naftol SR1 y 2 mL de hidróxido de sodio 0,5 M. Se desarrolla coloración rojo anaranjada.

**D.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 0,2 g de metronidazol con 4 mL de ácido sulfúrico 0,5 M. Filtrar. Al filtrado, añadir 10 mL de ácido pícrico SR y dejar en reposo. El punto de fusión del precipitado, después de ser lavado con agua y secado a 105 °C, es de aproximadamente 150 °C.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso** (**5.1.1**). Cumple la prueba.

**Prueba de dureza** (**5.1.3.1**). Cumple la prueba.

**Prueba de friabilidad** (**5.1.3.2**). Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración** (**5.1.4.1**). Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 250 mL. Añadir 100 mL de ácido clorhídrico a 1% (v/v) y agitar durante 30 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Filtrar, descartando los primeros 15 mL del filtrado. Proseguir conforme descrito en el método A. de *Determinación*, a partir de “Realizar diluciones sucesivas...”.

#### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 1000 mL  
*Aparatos:* cestas, 100 rpm *Tiempo:* 60 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 274 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_6H_9N_3O_3$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución estándar en la concentración de 0,002% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 85% (Q) de la cantidad declarada de  $C_6H_9N_3O_3$  se disuelven en 60 minutos.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de 2-metil-5-nitroimidazol.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice  $F_{254}$ , como soporte, y mezcla de cloroformo, dimetilformamida y ácido fórmico a 90% (v/v) (80:25:5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 0,2 g de metronidazol con 5 mL de mezcla de cloroformo y metanol (1:1) por 5 minutos. Filtrar.

*Solución (2):* solución de 2-metil-5-nitroimidazol SQR a 0,2 mg/mL en mezcla de cloroformo y metanol (1:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha correspondiente a 2-metil-5-nitroimidazol obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%).

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

#### DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,2 g de metronidazol para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de ácido clorhídrico a 1% (v/v). Agitar, mecánicamente, por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Realizar diluciones sucesivas hasta concentración de 0,002% (p/v), utilizando ácido clorhídrico a 1% (v/v) como solvente. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 278 nm, utilizando ácido clorhídrico a 1% (v/v) para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_6H_9N_3O_3$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (3  $\mu$ m a 10  $\mu$ m), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua y metanol (80:20).

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,5 g de metronidazol para balón volumétrico de 50 mL, añadir 30 mL de metanol y agitar mecánicamente por 30 minutos. Completar el volumen con metanol y esperar decantar. Transferir 5 mL del sobrenadante para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución estándar:* solución a 0,5 mg/mL de metronidazol SQR en *Fase móvil*.

Inyectar réplicas de 10  $\mu$ L de la *Solución estándar*. El factor de cola no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_6H_9N_3O_3$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.



## METRONIDAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_6H_9N_3O_3$ .

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a cerca de 0,1 g de metronidazol para embudo de separación y agitar con 9 g de cloruro de sodio por 5 minutos. Extraer con 20 mL de acetona. Separar la capa superior y evaporar hasta la sequedad. El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de metronidazol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 277 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_6H_9N_3O_3$  en la solución inyectable a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 320 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílicequímicamente ligada a grupo octadecilsilano (3  $\mu$ m a 10  $\mu$ m); flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de fosfato de potasio monobásico a 0,073% (p/v) y metanol (93:7). Ajustar el pH en 4,0 + 0,5 con ácido fosfórico 0,1 M.

*Solución muestra*: transferir volumen de solución inyectable equivalente a 25 mg de metronidazol para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua. Transferir 2 mL de la solución obtenida para balón volumétrico de 10 mL conteniendo 2 mL de metanol y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución estándar*: transferir, exactamente, cerca de 25 mg de metronidazol SQR para balón volumétrico de 25 mL, disolver en metanol y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir 2 mL de la solución obtenida para balón volumétrico de 10 mL conteniendo 2 mL de agua y completar el volumen con *Fase móvil*.

Inyectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución estándar*. El factor de cola no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cro-

matogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_6H_9N_3O_3$  en la solución inyectable a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumplela prueba.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,0.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 0,35 UE/ mg de metronidazol.

### DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (5.2.14). Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 50 mg de metronidazol para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico 0,1 M. Diluir, sucesivamente, en ácido clorhídrico 0,1 M, hasta concentración de 0,002% (p/v). Preparar solución estándar en las mismas condiciones.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## MEZCLAS DE PLASMA HUMANO EXCEDENTE TRATADO POR INACTIVACIÓN VIRAL Plasma Humanum Collectum Excederem Deinde Conditum ad Viros Exstinguendos

Preparación congelada o liofilizada, estéril, apirogénica, obtenida a partir de plasma humano excedente proveniente de donadores del mismo grupo sanguíneo ABO y Rh(D<sub>u</sub>). La preparación es descongelada o reconstituida antes de su uso para obtener una solución inyectable. El plasma humano utilizado debe satisfacer a las exigencias de la monografía *Plasma Humano para Fraccionamiento*.

Las unidades de plasma destinadas a la producción son congeladas a una temperatura igual o inferior a -30 °C dentro de las primeras 6 horas siguientes a la separación de las fracciones celulares sanguíneas y como máximo, en las 24 horas que siguen a la recolección. La mezcla es preparada a partir de unidades de plasma pertenecientes al mismo grupo sanguíneo ABO y Rh(D<sub>u</sub>).

La mezcla de plasma es examinada a partir de métodos de sensibilidad y especificidad apropiados cuanto a la presencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C y de anticuerpos contra el HIV. En estos ensayos, la mezcla del plasma debe suministrar resultados negativos.

La mezcla de plasma también debe ser sometida a la investigación del RNA del virus de la hepatitis C conforme descrito en *Técnicas de Amplificación de Ácidos Nucleicos (5.5.1.10)*, debidamente validada. El ensayo incluye un estándar positivo con 100 UI de RNA del virus de la hepatitis C por mililitro y, para identificar la presencia eventual de inhibidores, un estándar interno preparado por adición de un marcador apropiado a la muestra de la mezcla de plasma. El ensayo sólo es válido si el estándar positivo fuese reactivo o si el resultado obtenido con el estándar interno no indicara presencia de inhibidores.

La mezcla satisface al ensayo si no es reactiva para el RNA del virus de la hepatitis C.

La mezcla de plasma también debe ser sometida a la investigación del ADN del virus B19 conforme descrito en *Técnicas de Amplificación de Ácidos Nucleicos (5.5.1.10)*, debidamente validada. El banco debe contener como máximo 10UI por microlitro. Un control positivo 10 UI de ADN por microlitro del virus B19, y para identificar la presencia eventual de inhibidores, un estándar interno preparado por adición de un marcador apropiado a la muestra de la mezcla de plasma. El ensayo sólo es válido si el estándar positivo fuese reactivo o si el resultado obtenido con el estándar interno no indicara presencia de inhibidores.

El método de preparación es realizado para evitar la activación de cualquier factor de coagulación y así, limitar su potencial de acción trombogénico. Comprende una o varias etapas para las cuales se haya demostrado la eliminación o inactivación de agentes infecciosos conocidos. En el caso de ser utilizadas sustancias para inactivación viral durante la producción, el proceso de purificación subsiguiente debe ser validado para demostrar que la concentración de estas sustancias se encuentra en un nivel apropiado y que los eventuales residuos no comprometen la inocuidad de la preparación.

El método típico utilizado para la inactivación de virus envueltos es el proceso solventedetergente, que consiste en el tratamiento con una mezcla de fosfato de tributilo y de octoxinol 10; en seguida, esos reactivos son retirados por extracción en fase oleosa o sólida, para que el tenor residual en el producto final sea inferior a 2 µg/mL para fosfato de tributilo y a 5 µg/mL para el octoxinol 10. No debe ser adicionado ningún conservante antimicrobiano.

La solución es filtrada a través de una membrana esterilizante, distribuida asepticamente en los recipientes finales e inmediatamente congelada. Los recipientes finales son compuestos por material plástico, satisfaciendo a las exigencias para *Recipientes de plástico (6.2)*; o vidrio, satisfaciendo a las exigencias para los *Recipientes de vidrio (6.1)*. Puede, en seguida, ser liofilizada.

## IDENTIFICACIÓN

Reconstituir o descongelar la muestra como indicado en el rótulo, inmediatamente antes de realizar la identificación, pruebas y ensayos.

**A.** Examinar la muestra por electroforesis comparando con el plasma humano normal. Los electroforetogramas presentan las mismas bandas.

**B.** Realizar ensayos de precipitación a partir de una gama apropiada de sueros específicos de especies de animales domésticos. Es aconsejable que el ensayo sea realizado con sueros específicos de proteínas plasmáticas de cada una de las especies domésticas normalmente utilizadas en el país para la preparación de productos de origen biológico. La muestra contiene proteínas de origen humano y da resultado negativo para las proteínas específicas plasmáticas de otras especies.

**C.** La mezcla satisfacen la Determinación del Título de *Hemaglutininas anti-A y anti-B (ver Determinación)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Después de su descongelamiento, la solución se presenta como líquido límpido o ligeramente opalescente, exenta de partículas sólidas y gelatinosas. La preparación liofilizada se presenta como polvo blanco o amarillo claro o sólido friable.

**pH (5.2.19).** 6,5 a 7,6.

Osmolalidad (5.2.28). Por lo menos, 240 mosmol/kg.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Agua.** Determinar por uno de los métodos a continuación: *Determinación de la agua por el método semimicro (5.2.20.3)*, *Determinación de la pérdida por desecación (5.2.9)* o por *Espectrofotometría de absorción en infrarrojo (5.2.14)*. El tenor está comprendido dentro de los límites aprobados por las autoridades competentes.

**Citrato.** Como máximo, 25 mmol/L. Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 215 nm; columna de 300 mm de largo y 7,8 mm de diámetro interno, empaquetada con resina trocadora de cationes (9 µm); flujo de la *Fase móvil* de 0,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* solución de ácido sulfúrico a 0,051% (p/v).

*Solución muestra:* diluir la muestra con un volumen igual de una solución de cloruro de sodio a 0,9 % (p/v). Filtrar con filtro de porosidad 0,45 µm.

*Solución estándar:* disolver 0,3 g de citrato de sodio en agua y diluir a 100 mL con el mismo solvente.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*. El tiempo de retención del citrato es cerca de 10 minutos. Tiempo de equilibrio de la columna: 15 minutos.

**Calcio.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría de absorción atómica (5.2.13.1)*. Determinar en el largo de onda de 622 nm. Como máximo, 5 mmol/L.

**Potasio.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría de emisión atómica (5.2.13.2)*. Determinar en el largo de onda: 766,5 nm. Como máximo, 5 mmol/L.

**Sodio.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría de emisión atómica (5.2.13.2)*. Determinar en el largo de onda de 589 nm. Como máximo, 200 mmol/L.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Cumplela prueba. Inyectar en cada conejo 3 mL de la muestra por quilogramo de masa corporal.

## DETERMINACIÓN

**Anticuerpos contra eritrocitos irregulares.**

Cuando examinada por examen indirecto de antiglobulinas, la muestra no diluida no revela señales de presencia de anticuerpos contra eritrocitos irregulares.

**Anticuerpos contra el virus de la hepatitis A.**

Como mínimo 2 UI/mL, determinado de acuerdo con *Métodos Inmunoquímico (5.6)* apropiados. El estándar de inmunoglobulina humana de la hepatitis A es adecuado para usarse como una preparación de referencia

**Hemaglutininas anti-A y anti-B.**

Proceder conforme descrito en *Determinación de títulos de hemaglutininas Anti-A y Anti-B (5.5.1.9)*. La presencia de las Hemaglutininas (anti-A o anti-B) corresponde al grupo sanguíneo indicado en el rótulo.

**Factores de Coagulación Activados.**

Proceder conforme descrito en *Determinación de factores de la coagulación activados (5.5.1.8)*. Realizar el ensayo con 0,1 mL de la muestra en vez de diluciones a 1/10 y 1/100. El tiempo de coagulación para el tubo que contiene la muestra no es inferior a 150 segundos. Cumplela prueba.

**Factor V.**

Con tampón de imidazol pH 7,4, preparar, de preferencia en duplicado, tres diluciones a 1/10 y a 1/40 de la muestra. Para cada dilución proceder del siguiente modo: mezclar 0,1 mL de sustrato de plasma deficiente en Factor V, 0,1 mL de la dilución de la muestra, 0,1 mL de reactivo de

tromboplastina y 0,1 mL de solución de cloruro de calcio a 0,35% (p/v). Registrar el tiempo de coagulación, o sea, el intervalo entre el momento de la adición de la solución de cloruro de calcio y las primeras señales de formación de fibrina. Observar mediante aparato apropiado. Determinar, en duplicado y en las mismas condiciones, los tiempos de coagulación de cuatro diluciones entre 1/10 y 1/80 de plasma humano normal en el tampón de imidazol pH 7,4. Una unidad de Factor V corresponde a la actividad de 1 mL de plasma humano normal. El plasma humano normal es preparado a partir de mezcla de unidades de plasma provenientes de por lo menos 30 dadores y es conservado a una temperatura igual o inferior a -30 °C. Verificar la validez del ensayo y calcular la actividad de la muestra a través de *Procedimientos estadísticos aplicables a los ensayos biológicos (8)*. La actividad determinada no es inferior a 0,5 unidades/mL. El intervalo de confianza (P = 0,95) de la actividad determinada no pasa los 80% a 120%.

**Factor VIII.**

Proceder conforme descrito en *Determinación del Factor VIII de coagulación humana liofilizado (5.5.1.7)* utilizando un plasma estándar calibrado en relación al Estándar Internacional del Factor VIII de la coagulación sanguínea humana. La actividad determinada no es inferior a 0,5 UI/mL. El intervalo de confianza (P = 0,95) de la actividad determinada no pasa 80% a 120%.

**Proteínas totales**

Diluir la muestra en una solución de cloruro de sodio a 0,9 % (p/v), para obtener una solución que contenga cerca de 15 mg de proteínas en 2 mL. En un tubo de centrifuga de fondo redondo, introduzca 2 mL de esta solución. Añadir 2 mL de una solución de molibdato de sodio a 7,5% (p/v) y 2 mL de una mezcla de ácido sulfúrico 1 volumen, exento de nitrógeno, y 30 volúmenes de agua. Agitar, centrifugar durante 5 minutos, decantar el líquido sobrenadante y dejar escurrir con el tubo invertido sobre un papel de filtro. Realizar la determinación del nitrógeno en el residuo a través del método de digestión con ácido sulfúrico, conforme descrito en *Determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl (5.3.3.2)* y calcular el tenor de proteínas multiplicando el resultado por 6,25. El tenor en proteínas totales no es inferior a 45 g/L.

## ETIQUETADO

El rótulo debe indicar el grupo sanguíneo ABO y Rh(D<sub>u</sub>) y el método utilizado para la inactivación viral. Observar la legislación vigente.

---

### MEZCLAS DE PLASMA HUMANO TRATADO POR INACTIVACIÓN VIRAL Plasma Humanum Collectum Deinde Conditum ad Viros Exstinguendos

---

Preparación congelada o liofilizada, estéril, apirogénica, obtenida a partir de plasma humano proveniente de dadores del mismo grupo sanguíneo ABO y Rh(D<sub>u</sub>). La prepa-

ración es descongelada o reconstituida antes de su uso de modo de obtener una solución inyectable. El plasma humano utilizado debe satisfacer a las exigencias de la monografía *Plasma Humano para Fraccionamiento*.

Las unidades de plasma destinadas a la producción son congeladas a una temperatura igual o inferior a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  dentro de las primeras 6 horas siguientes a la separación de las fracciones celulares sanguíneas y como máximo, en las 24 horas que siguen a la recolección. La mezcla es preparada a partir de unidades de plasma pertenecientes al mismo grupo sanguíneo ABO y Rh(D<sub>u</sub>).

La mezcla de plasma es examinada a partir de métodos de sensibilidad y especificidad apropiados cuanto a la presencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C y de anticuerpos contra el HIV. En estos ensayos, la mezcla del plasma debe suministrar resultados negativos.

La mezcla de plasma también debe ser sometida a la investigación del RNA del virus de la hepatitis C de acuerdo con la monografía *Técnicas de Amplificación de Ácidos Nucleicos (5.5.1.10)*, debidamente validada. El ensayo incluye un estándar positivo con 100 UI de RNA del virus de la hepatitis C por mililitro y, para identificar la presencia eventual de inhibidores, un estándar interno preparado por adición de un marcador apropiado a la muestra de la mezcla de plasma. El ensayo sólo es válido si el estándar positivo es reactivo o si el resultado obtenido con el estándar interno no indica la presencia de inhibidores.

La mezcla satisface al ensayo si no es reactiva para el RNA del virus de la hepatitis C.

La mezcla de plasma también debe ser sometida a la investigación del ADN del virus B19 de acuerdo con la monografía *Técnicas de Amplificación de Ácidos Nucleicos (5.5.1.10)*, debidamente validada. El banco debe contener como máximo 10 UI por microlitro. Un control positivo 10 UI de ADN por microlitro del virus B19, y para identificar la presencia eventual de inhibidores, un estándar interno preparado por adición de un marcador apropiado a la muestra de la mezcla de plasma. El ensayo sólo es válido si el estándar positivo es reactivo o si el resultado obtenido con el estándar interno no indica la presencia de inhibidores.

El método de preparación es realizado para evitar la activación de cualquier factor de coagulación y así, limitar su potencial de acción trombogénico. Comprende una o varias etapas para las cuales se haya demostrado la eliminación o inactivación de agentes infecciosos conocidos. En el caso de ser utilizadas sustancias para inactivación viral durante la producción, el proceso de purificación subsiguiente debe ser validado para demostrar que la concentración de estas sustancias se encuentra en un nivel apropiado y que los eventuales residuos no comprometen la inocuidad de la preparación.

El método típico utilizado para la inactivación de virus envueltos es el proceso solvente detergente, que consiste en

el tratamiento con una mezcla de fosfato de tributilo y de octoxinol 10; en seguida, esos reactivos son retirados por extracción en fase oleosa o sólida, para que el tenor residual en el producto final sea inferior a  $2\text{ }\mu\text{g/mL}$  para fosfato de tributilo y a  $5\text{ }\mu\text{g/mL}$  para el octoxinol 10. No debe ser adicionado ningún conservante antimicrobiano.

La solución es filtrada a través de una membrana esterilizante, distribuida asépticamente en los recipientes finales e inmediatamente congelada. Los recipientes finales son compuestos por material plástico, satisfaciendo a las exigencias para *Recipientes de plástico (6.2)*; o vidrio, satisfaciendo a las exigencias para los *Recipientes de vidrio (6.1)*. Puede, en seguida, ser liofilizada.

## IDENTIFICACIÓN

Reconstituir o descongelar la muestra como indicado en el rótulo, inmediatamente antes de realizar la identificación, pruebas y ensayos.

**A.** Examinar la muestra por electroforesis comparando con el plasma humano normal. Los electroforetogramas presentan las mismas bandas.

**B.** Realizar ensayos de precipitación a partir de una gama apropiada de sueros específicos de especies de animales domésticos. Es aconsejable que el ensayo sea realizado con sueros específicos de proteínas plasmáticas de cada una de las especies domésticas normalmente utilizadas en el país para la preparación de productos de origen biológico. La muestra contiene proteínas de origen humano y da resultado negativo para las proteínas específicas plasmáticas de otras especies.

**C.** La mezcla satisfacen la Determinación del Título de *Hemaglutininas anti-A y anti-B (ver Determinación)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Después de su descongelamiento, la solución se presenta como líquido límpido o ligeramente opalescente, exenta de partículas sólidas y gelatinosas. La preparación liofilizada se presenta como polvo blanco o amarillo claro o sólido friable.

**pH (5.2.19.).** 6,5 a 7,6.

**Osmolalidad (5.2.28).** Por lo menos, 240 mosmol/kg.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Agua.** Determinar por uno de los métodos a continuación: *Determinación de la agua por el método semimicro (5.2.20.3)*, *Determinación de la pérdida por desecación (5.2.9)* o por *Espectrofotometría de absorción en infrarrojo (5.2.14)*. El tenor está comprendido dentro de los límites aprobados por las autoridades competentes.

**Citrato.** Como máximo, 25 mmol/L. Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ul-



travioleta a 215 nm; columna de 300 mm de largo y 7,8 mm de diámetro interno, empaquetada con resina trocadora de cationes (9 pm); flujo de la *Fase móvil* de 0,5 mL/minuto.

*Fase móvil*: solución de ácido sulfúrico a 0,051% (p/v).

*Solución muestra*: diluir la muestra con un volumen igual de una solución de cloruro de sodio 0,9 % (p/v). Filtrar con filtro de porosidad 0,45 µm.

*Solución estándar*: disolver 0,3 g de citrato de sodio en agua y diluir a 100 mL con el mismo solvente.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10 µL de la Solución estándar y de la Solución muestra. El tiempo de retención del citrato es cerca de 10 minutos. El tiempo de equilibrio de la columna es cerca de 15 minutos.

**Calcio.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría de absorción atómica (5.2.13.1)*. Determinar en el largo de onda de 622 nm. Como máximo, 5 mmol/L.

**Potasio.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría de emisión atómica (5.2.13.2)*. Determinar en el largo de onda de 766,5 nm. Como máximo, 5 mmol/L.

**Sodio.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría de emisión atómica (5.2.13.2)*. Determinar en el largo de onda de 589 nm. Como máximo, 200 mmol/L.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumplela prueba.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Inyectar en cada conejo 3 mL de la muestra por quilogramo de masa corporal. Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

### Anticuerpos contra eritrocitos irregulares.

Cuando examinada por examen indirecto de antiglobulinas, la muestra no diluida no revela señales de presencia de anticuerpos contra eritrocitos irregulares.

### Anticuerpos contra el virus de la hepatitis A.

Como mínimo 2 UI/mL, determinado de acuerdo con el *Método Inmunoquímico (5.6)* apropiado. El estándar de inmunoglobulina humana de la hepatitis A es adecuado para usarse como una preparación de referencia

### Hemaglutininas anti-A y anti-B.

Proceder conforme descrito en *Determinación de títulos de hemaglutininas Anti-A y Anti-B (5.5.1.9)*. La presencia de las Hemaglutininas (anti-A o anti-B) corresponde al grupo sanguíneo indicado en el rótulo.

### Factores de Coagulación Activados.

Proceder conforme descrito en *Determinación de factores de la coagulación activados (5.5.1.8)*. Realizar el ensayo con 0,1 mL de la muestra en vez de diluciones a 1/10 y 1/100. El tiempo de coagulación para el tubo que contiene la muestra no es inferior a 150 segundos. Cumplela prueba.

Con tampón imidazol pH 7,4, preparar, de preferencia en duplicado, tres diluciones a 1/10 y a 1/40 de la muestra. Para cada dilución proceder del siguiente modo: mezclar 0,1 mL de sustrato de plasma deficiente en Factor V, 0,1 mL de la dilución de la muestra, 0,1 mL de reactivo de trombo-plastina y 0,1 mL de solución de cloruro de calcio a 0,35% (p/v). Registrar el tiempo de coagulación, o sea, el intervalo entre el momento de la adición de la solución de cloruro de calcio y las primeras señales de formación de fibrina. Observar mediante aparato apropiado. Determinar, en duplicado y en las mismas condiciones, los tiempos de coagulación de cuatro diluciones entre 1/10 y 1/80 de plasma humano normal en el tampón imidazol pH 7,4. Una unidad de Factor V corresponde a la actividad de 1 mL de plasma humano normal. El plasma humano normal es preparado a partir de mezcla de unidades de plasma provenientes de por lo menos 30 dadores y es conservado a una temperatura igual o inferior a -30 °C. Verificar la validez del ensayo y calcular la actividad de la muestra a través de *Procedimientos estadísticos aplicables a los ensayos biológicos (8)*. La actividad determinada no es inferior a 0,5 unidades/mL. El intervalo de confianza (P = 0,95) de la actividad determinada no pasa los 80% a 120%.

### Factor VIII.

Proceder conforme descrito en *Determinación del Factor VIII de coagulación humana liofilizado (5.5.1.7)* utilizando un plasma estándar calibrado en relación al Estándar Internacional del Factor VIII de la coagulación sanguínea humana. La actividad determinada no es inferior a 0,5 UI/mL. El intervalo de confianza (P = 0,95) de la actividad determinada no pasa 80% a 120%.

### Proteínas totales.

Diluir la muestra en una solución de cloruro de sodio a 0,9 % (p/v), para obtener una solución que contenga cerca de 15 mg de proteínas en 2 mL. En un tubo de centrifuga de fondo redondo, introduzca 2 mL de esa solución. Añadir 2 mL de una solución de molibdato de sodio a 7,5% (p/v) y 2 mL de una mezcla de ácido sulfúrico 1 volumen, exento de nitrógeno, y 30 volúmenes de agua. Agitar, centrifugar durante 5 minutos, decantar el líquido sobrenadante y dejar escurrir con el tubo invertido sobre un papel de filtro. Realizar la determinación del nitrógeno en el residuo a través del método de digestión con ácido sulfúrico, conforme descrito en *Determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl (5.3.3.2)*, y calcular el tenor de proteínas multiplicando el resultado por 6,25. El tenor en proteínas totales no es inferior a 45 g/L.

## ETIQUETADO

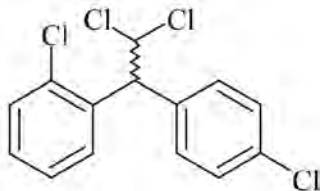
El rótulo debe indicar el grupo sanguíneo ABO y Rh(D<sub>u</sub>) y el método utilizado para la inactivación viral. Observar la legislación vigente.

## Factor V.

---

**MITOTANO**  
**Mitotanium**


---



$C_{14}H_{10}Cl_4$ ; 320,04

mitotano; 06020

1-Cloro-2-[2,2-dicloro-1-(4-clorofenil)etil]benzeno  
[53-19-0]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 103,0% de  $C_{14}H_{10}Cl_4$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Cristales de pentano o metanol.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua. Soluble en etanol, éter etílico, metanol, isooctano, tetracloruro de carbono, hexano y en aceites fijos y grasos.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 75 °C a 81 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en cloruro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de mitotano SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,02% (p/v) en metanol, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de mitotano SQR.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa al vacío a 60 °C, por 2 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra y disolver en metanol. Diluir, sucesivamente, con el mismo solvente, hasta concentración

de 0,02% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 268 nm, utilizando metanol para el ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{14}H_{10}Cl_4$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. Manipular con excepcional atención.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

---

**MITOTANO COMPRIMIDOS**


---

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{14}H_{10}Cl_4$ .

## IDENTIFICACIÓN

Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 0,5 g de mitotano en 10 mL de agua. Filtrar en embudo de vidrio sinterizado y lavar el residuo con dos porciones de 5 mL de agua. Transferir el residuo para matraz pequeño, añadir 4 mL de etanol, calentar hasta ebullición y filtrar inmediatamente. Enfriar, filtrar los cristales de mitotano, lavar una vez con 2 mL de etanol, y secar al vacío a 60 °C por 2 horas. El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en aceite mineral, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de mitotano SQR, preparado de manera idéntica.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumplela prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumplela prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Como máximo 15 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumplela prueba.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumplela prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumplela prueba.

## DETERMINACIÓN

Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a, exactamente, cerca de 0,1 g de mitotana para balón volumétrico de 250 mL, añadir 100 mL de metanol, agitar por 5 minutos, completar el volumen con metanol, homogeneizar y filtrar. Transferir 25 mL del

filtrado para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con metanol y homogeneizar, para obtener solución a 0,02% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 268 nm, utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{14}H_{10}Cl_4$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

n

## NIFEDIPINA

### Nifedipinum



$C_{17}H_{18}N_2O_6$ ; 346,34 nifedipina; 06352  
Éster 3,5-dimetílico del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinadicarboxílico  
[21829-25-4]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Cristales amarillos, inodoros e in-sípidos.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en acetato de etilo, ligeramente soluble en etanol, muy poco soluble en cloroformo y acetona.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 171 °C a 175 °C.

#### IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de identificación C. y D. podrán ser omitidas si fueren realizadas las pruebas A. y B.

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de nifedipina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver 50 mg de nifedipina en 1 mL de dimetilsulfóxido. Se desarrolla coloración amarilla, con absorción máxima en 330 nm. Este color pasa para rojo con la adición de 5 gotas de hidróxido de sodio SR, absorbiendo en 451 nm.

**C.** Añadir a la solución ácida de 30 mg de nifedipina mezcla de 2 mL de ácido acético glacial, 2 mL de dimetilsulfóxido, 5 gotas de solución a la 2% de óxido de cromo (0,2 g de óxido de cromo en 10 mL de ácido acético). La solución adquiere color verde amarillenta.

**D.** Disolver 25 mg de la muestra en 1 mL de etanol a 90% (v/v), 5 mL de cloruro de calcio a 1% (p/v) y 19 mg de zinc en polvo. Agitar vigorosamente y, en seguida, calentar

por 10 minutos a 80 °C en baño maría. Filtrar y añadir a 3 mL del filtrado cinco gotas de solución de clorhidrato de benzoilo. Agitar por 1 minuto y, en seguida, añadir diez gotas de cloruro férrico SR, bajo agitación. Se desarrolla coloración roja alternada con amarilla después de adición de ácido clorhídrico.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte y una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (6:4) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** solución a 1 mg/mL de muestra en metanol.

**Solución (2):** solución a 1 mg/mL de nifedipina SQR en metanol.

**Solución (3):** solución a 10 µg/mL de muestra en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (3)* (1,0%).

**Cloruros (5.3.2.1).** Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 2 g de la muestra. Desecar en estufa a 60 °C, bajo presión reducida, por 3 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**B.** Proceder al abrigo de la luz directa, conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo provisto de detector 235 nm, columna de 250 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empacutada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente, flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/min.

**Fase móvil:** preparar una mezcla de agua, acetonitrilo y metanol (50:25:25).

**Solución muestra:** transferir, exactamente, cerca de 25 mg de muestra para balón volumétrico de 250 mL. Disolver en 25 mL de metanol, completar con *Fase móvil* y mezclar de modo de obtener concentración conocida de 0,1 mg/mL.



*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de nifedipina SQR en *Fase móvil* para obtener concentración conocida de 0,1 mg/mL.

Inyectar réplicas de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no es menor que 16000 platos teóricos/metro; el factor de cola no mayor que 1,5 y el desvío estándar de la respuesta del pico principal no es superior a 1%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, cerca de 25 µL de las *Soluciones estándar y muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  a partir de las respuestas con la *solución estándar* y la *solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Vasodilatador.

# NIFEDIPINA CÁPSULAS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$ .

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, con espesor de 0,5 mm, como soporte, y mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 0,5 mL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 1,2 mg/mL de nifedipina SQR en diclorometano.

*Solución (2):* transferir el contenido de tres cápsulas para tubo de centrifuga y lavar el interior de las cápsulas con 20 mL de hidróxido de sodio 0,1 M. Añadir, volumétricamente, 20 mL de diclorometano al tubo y tapar. Agitar suavemente y liberar la presión en el tubo. Tapar herméticamente y agitar por una hora. Centrifugar por 10 minutos a 2000 a 2500 rpm. Retirar la fase acuosa sobrenadante con jeringa y transferir 5 mL de la capa transparente inferior para matraz.

*Solución reveladora:* disolver 3 g de subnitrito de bismuto y 30 g de yoduro de potasio en 10 mL de ácido clorhídrico 3 M transferir para balón volumétrico de 100 mL. Completar el volumen con agua y homogeneizar. Transferir 10 mL para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 10 mL de ácido clorhídrico 3 M y completar el volumen con agua. Homogeneizar.

Desarrollar el cromatograma al abrigo de la luz directa. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar inmediatamente bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la solución (1) corresponde en color, intensidad y posición a aquella obtenida con la solución (2). Nebulizar la placa con la *solución reveladora*. Cada cromatograma presenta banda anaranjado clara sobre fondo amarillo.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir el contenido de cada cápsula para balón volumétrico de 200 mL. Lavar el interior de las cápsulas con pequeñas porciones de metanol, reuniendo los líquidos de lavado en el balón. Completar el volumen con metanol y homogeneizar. Transferir 5 mL para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con metanol. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 350 nm (5.2.14), utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  en las cápsulas a partir de las lecturas obtenidas.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* fluido gástrico simulado (sin pepsina), 900 mL

*Aparatos:* cestas, 50 rpm

*Tiempo:* 20 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir con *Medio de disolución* hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 340 nm (5.2.14), utilizando *Medio de disolución* para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de nifedipina SQR en la concentración de 0,005% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  se disuelven en 20 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en el método B. de *Determinación* de la monografía de *Nifedipina*. Preparar las soluciones prueba como descrito a continuación.

**Nota:** proceder al ensayo inmediatamente después del preparado de la Solución (1) y de la Solución (5), protegiéndolas de la luz directa.

**Solución (1):** disolver cantidad, exactamente pesada, de nifedipina SQR en metanol, para obtener solución a 1 mg/mL. Diluir con *Fase móvil*, para obtener solución a 0,3 mg/mL.

**Solución (2):** disolver cantidad, exactamente pesada, de nitrofenilpiridina SQR en metanol, para obtener solución a 1 mg/mL. Diluir con *Fase móvil*, de modo de obtener solución a 6 µg/mL.

**Solución (3):** disolver cantidad, exactamente pesada, de nitrosfenilpiridina SQR en metanol, para obtener solución a 1 mg/mL. Diluir con *Fase móvil*, para obtener solución a 1,5 µg/mL.

**Solución (4):** mezclar 5 mL de la *Solución (2)*, 5 mL de la *Solución (3)* y 5 mL de *Fase móvil*. Homogeneizar.

**Solución (5):** proceder como descrito para *Solución muestra* en el método **B.** de *Determinación*.

**Solución (6):** mezclar volúmenes iguales de la *Solución (1)*, *Solución (2)* y de la *Solución (3)*.

Inyectar réplicas de 25 µL de la *Solución (6)*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,8 para nitrofenilpiridina, 0,9 para nitrosfenilpiridina y 1,0 para nifedipina. La resolución entre nitrofenilpiridina y nitrosfenilpiridina no es menor que 1,5. La resolución entre nitrosfenilpiridina y nifedipina no es menor que 1,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados correspondientes a la nitrofenilpiridina y a la nitrosfenilpiridina no es mayor que 10,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 25 µL de la *Solución*

(3) y de la *Solución (5)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos principales. Calcular la cantidad, en mg, de las impurezas nitrofenilpiridina y nitrosfenilpiridina en las cápsulas, según la expresión:

$$\left(\frac{V}{5}\right) \times C \times \left(\frac{r_5}{r_4}\right)$$

en que

$V$  = volumen total, en mL, de la *Solución (5)*;

$C$  = concentración de nitrofenilpiridina o de nitrosfenilpiridina, en mg/mL, en la *Solución (4)*;

$r_5$  = respuesta del pico referente a la nitrofenilpiridina o a la nitrosfenilpiridina en el cromatograma obtenido con la *Solución (5)*;

$r_4$  = reposta del pico referente a la nitrofenilpiridina o a la nitrosfenilpiridina en el cromatograma obtenido con la *Solución (4)*.

Como máximo 2,0% de nitrofenilpiridina y 0,5% de nitrosfenilpiridina, en relación al contenido de nifedipina.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

## Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).

 Cumple la prueba.

### DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Proceder al abrigo de la luz directa. Transferir el contenido de 10 cápsulas para balón volumétrico de 100 mL. Lavar el interior de las cápsulas con pequeñas porciones de metanol, reuniendo los líquidos del lavado en el balón. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Diluir con metanol hasta concentración de 0,005% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 350 nm, utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  en las cápsulas a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Nifedipina*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

**Solución muestra:** transferir el contenido de cinco cápsulas para balón volumétrico de 100 mL, con auxilio de pequeñas porciones de metanol. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Diluir, sucesivamente, en *Fase móvil*, para obtener solución a 0,1 mg/mL de nifedipina.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 25 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos principales. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  en las cápsulas a partir de las respuestas obtenidas con la solución *estándar* y la solución *muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

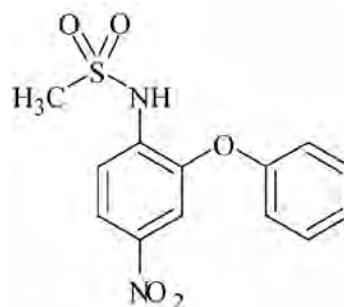
En recipientes herméticamente cerrados, protegidos de la luz, en temperatura entre 15 °C y 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## NIMESULIDA

### Nimesulidum



$C_{13}H_{12}N_2O_5S$ ; 308,31  
nimesulida; 06391

*N*-(4-Nitro-2-fenoxifenil)metanosulfonamida  
[51803-78-2]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,5% de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo amarillo pálido, cristalino, levemente untuoso al tacto, inodoro. No higroscópico.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en etanol y metanol, muy soluble en acetona, cloroformo, acetonitrilo y dimetilformamida. Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos. Insoluble en soluciones ácidas.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 143,3 °C a 144,5 °C.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de identificación C. podrá ser omitida si fueren realizadas las pruebas A. y B. La prueba de identificación B. podrá ser omitida si fueren realizadas las pruebas A. y C.

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra desecada a 105 °C, hasta peso constante, y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de nimesulida SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> activada en estufa por 30 minutos a 105 °C, como soporte, y mezcla de metanol y acetonitrilo (80:20), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 4 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** pesar, exactamente, cerca de 75 mg de la muestra, transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con acetona. Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con el mismo solvente.

**Solución (2):** pesar, exactamente, cerca de 75 mg de nimesulida SQR, transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con acetona. Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm y 365 nm). La mancha principal obtenida con la solución (1) corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la solución (2).

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método C. de *Determinación*, corresponde al tiempo de retención del pico principal de la *Solución estándar*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método IV*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa, a 105 °C, por 4 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Pesar, exactamente, cerca de 0,24 g de la muestra, disolver en 30 mL de acetona previamente neutralizada y añadir 20 mL de agua. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M SV y determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV equivale a 30,831 mg de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra, para balón volumétrico de 100 mL, disolver y completar el volumen con hidróxido de sodio 0,01 M. Diluir, sucesivamente, con el mismo solvente, hasta concentración de 0,00015% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 392 nm, utilizando hidróxido de sodio 0,01 M para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 150 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,8 mL/minuto.

**Fase móvil:** mezcla de agua y acetonitrilo (50:50).

**Solución muestra:** transferir, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, disolver en la *Fase móvil* y completar el volumen con el mismo solvente. Diluir sucesivamente, en la *Fase móvil*, para obtener solución a 20 µg/mL.

**Solución estándar:** disolver cantidad, exactamente pesada, de nimesulida SQR, en la *Fase móvil*, para obtener solución a 20 µg/mL.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas para la solución *estándar* y la solución *muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPEUTICA

Antiinflamatorio.

---

**NIMESULIDA COMPRIMIDOS**


---

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ .

*Tolerancia:* no menos que 85% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$  se disuelven en 45 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Preparar solución de nimesulida a 0,01% (p/v) en cloroformo. Filtrar. Evaporar el filtrado en baño maría hasta sequedad. Desecar el residuo a 105 °C hasta peso constante. Proceder conforme descrito en la prueba A. de identificación de la monografía de Nimesulida.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método A. de *Determinación*, exhibe máximos en 212 nm y 392 nm, idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación del peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba. Proceder conforme descrito en el método A. de *Determinación*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* tampón fosfato de potasio pH 7,4 con polisorbato 80 a 2% (v/v), 900 mL

*Aparatos:* palas, 75 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en agua hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 392 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de nimesulida SQR en la concentración de 0,0015% (p/v), preparada en las mismas condiciones que las muestras.

## DETERMINACIÓN

Emplear unos de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de nimesulida para balón volumétrico de 100 mL, añadir 60 mL de hidróxido de sodio 0,01 M y agitar por 40 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente y filtrar. Diluir, sucesivamente, hasta concentración de 0,002% (p/v), utilizando hidróxido de sodio 0,01 M. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 392 nm, utilizando hidróxido de sodio 0,01 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en el método C. de *Determinación* de la monografía de *Nimesulida*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de nimesulida para balón volumétrico de 100 mL, añadir 60 mL de la *Fase móvil* y agitar mecánicamente por 40 minutos. Completar el volumen con *Fase móvil* y filtrar. Diluir, sucesivamente, en *Fase móvil*, para obtener solución a 20 µg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

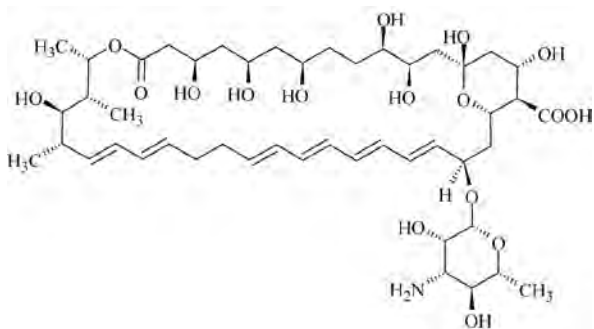
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.



## NISTATINA

### Nystatinum



$C_{47}H_{75}NO_{17}$ ; 926,09

nistatina; 06410

Nistatina

[1400-61-9]

Nistatina es una sustancia o la mezcla de dos o más sustancias producidas por *Streptomyces noursei* Brown et al. (Streptomycetaceae). Presenta potencia de, como mínimo, 4400 UI de nistatina por miligramo, o 5000 UI de nistatina por miligramo, si destinada a la producción de polvo para suspensión oral.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo higroscópico, fino, amarillo o castaño.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en dimetilformamida, poco soluble en metanol y prácticamente insoluble en etanol, cloroformo y éter etílico.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar, exactamente, el equivalente a 100 000 UI de la muestra y disolver en mezcla de 5 mL de ácido acético glacial y 50 mL de metanol. Completar el volumen para 100 mL con metanol. Diluir, sucesivamente, en metanol, hasta concentración de 40 UI/mL. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 220 nm a 350 nm, de la solución obtenida, exhibe máximos en 230, 291, 305 y 319 nm. La razón entre los valores de absorbancia en 291 nm y 319 nm, con relación a la absorbancia máxima a 305 nm está comprendida entre 0,61 y 0,73 y entre 0,83 y 0,96, respectivamente. La razón entre los valores de absorbancia medidos en 230 nm y 280 nm está comprendida entre 0,83 y 1,25.

**B.** Añadir 0,1 mL de ácido clorhídrico a 2 mg de la muestra. Produce coloración castaña.

**C.** Añadir 0,1 mL de ácido sulfúrico a 2 mg de la muestra. Produce coloración castaña, desarrollando para violeta con reposo.

### ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 6,0 a 8,0. Determinar en suspensión acuosa a 3% (p/v).

**Cristalinidad.** Suspender algunas partículas de la muestra en aceite mineral, transferir para una lámina de vidrio y examinar por medio de microscopio dotado de luz polarizada. Las partículas exhiben birrefringencia, que se extingue al mover la muestra por medio de ajuste micrométrico.

**Nistatina A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Proteger de la luz directa. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 304 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice desactivada, químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μm), mantenida a temperatura de 30 °C; flujo de la Fase móvil de 1,0 mL/minuto.

**Eluyente A:** acetato de amonio 0,05 M y acetonitrilo (71:29).

**Eluyente B:** acetato de amonio 0,05 M y acetonitrilo (40:60).

**Gradiente de fase móvil:** adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (min)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 25	100	0	isocrática
25 – 35	100 → 0	0 → 100	gradiente lineal
35 – 40	0	100	isocrática
40 – 45	0 → 100	100 → 0	gradiente lineal
45-60	100	0	equilibrio

**Solución muestra:** disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en dimetilsulfóxido para obtener solución a 0,4 mg/mL. Utilice, como máximo, 24 horas después del preparado, mantenida bajo refrigeración.

**Solución estándar:** disolver cantidad exactamente pesada de nistatina SQR en dimetilsulfóxido para obtener solución a 0,4 mg/mL. Utilice por, como máximo, 24 horas después del preparado, mantenida bajo refrigeración.

**Solución de resolución:** disolver 20 mg de nistatina SQR en metanol, diluir con agua para 50 mL y homogeneizar. Añadir 2 mL de ácido clorhídrico, en 10 mL de la solución anteriormente preparada y esperar por 1 hora, a temperatura ambiente, antes del uso.

Inyectar réplicas de 20 μL de la *Solución de resolución*. El tiempo de retención promedio para la nistatina A es de 14 minutos. La resolución entre los dos mayores picos no es menor que 3,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 μL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Desconsiderar los picos ob-

tenidos antes de los 2 minutos. Por lo menos, 85% de nistatina A. Como máximo, 4% de cualquier otro componente.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Preparar solución estándar utilizando 2 mL de la *Solución estándar de plomo (10 ppm Pb)*. Proceder conforme descrito en *Método IV*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,1 g de la muestra. Desecar en estufa a 60 °C, bajo presión reducida, por 3 horas, no excediendo a 5 mmHg. Como máximo 5,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 3,5%.

Nistatina destinada a la producción de polvo para suspensión oral, cumple con la siguiente prueba adicional.

**Dispersidad.** Transferir, exactamente, cerca de 0,2 g de la muestra para matraz conteniendo 200 mL de agua y dispersar lentamente con bastón de vidrio. Dejar en reposo por dos minutos. El material deberá estar suspendido y habrá, como máximo, un pequeño sedimento. Si hubiere sedimentación, proceder a la determinación de la potencia, de la parte suspendida, conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*. Transferir, volumétricamente, la muestra suspendida para la licuadora de alta velocidad, añadir dimetilformamida, para obtener concentración de 400 UI/mL y agitar de 3 a 5 minutos. Diluir esa solución con *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)* para obtener solución con concentración equivalente a la del estándar. Por lo menos, 90,0% de la potencia esperada de nistatina.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Nistatina destinada a la producción de polvo para suspensión oral, cumple con la siguiente prueba adicional.

**Toxicidad (5.5.2.3).** Inyectar vía Intraperitoneal, cantidad equivalente a 600 UI, suspendida en 0,5 mL de solución de acacia a 0,5% (p/v), en agua.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, por el método de difusión en agar.

*Solución muestra:* proceder al abrigo de la luz directa. Disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en dimetilformamida. Diluir, sucesivamente, con mezcla de dimetilformamida y *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1) (5:95)*, para obtener soluciones en las concentraciones entre 10 a 40 UI/mg.

*Solución estándar:* proceder al abrigo de la luz directa. Disolver cantidad exactamente pesada de nistatina SQR en dimetilformamida. Diluir, sucesivamente, con mezcla de dimetilformamida y *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1) (5:95)*, para obtener soluciones en las concentraciones entre 10 a 40 UI/mg.

*Procedimiento:* proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico por difusión en agar (5.5.3.3.1)*. Calcular la potencia de la muestra, en µg de nistatina por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la solución *estándar* y la solución *muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz, en temperatura entre 2 °C y 8 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antifúngico.

## NISTATINA COMPRIMIDOS VAGINALES

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 140,0% de la cantidad declarada de nistatina. Los comprimidos vaginales contienen agentes aglutinantes, diluyentes y lubricantes.

## IDENTIFICACIÓN

Pesar y pulverizar los comprimidos vaginales. Transferir cantidad de polvo equivalente a 300 000 UI de nistatina para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 5 mL de ácido acético glacial y 50 mL de metanol. Homogeneizar. Añadir cantidad suficiente de metanol para producir 100 mL. Filtrar. Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con metanol. Preparar ensayo en blanco utilizando los mismos solventes y omitiendo la adición de la muestra. El espectro de absorción en el ultravioleta (5.2.14), en la banda de 250 nm a 350 nm, de la solución obtenida, exhibe máximos en 291 nm, 305 nm y 319 nm. La razón entre los valores de absorbancia a 291 nm y 319 nm para aquella a 305 nm está comprendida entre 0,61 y 0,73 y entre 0,83 y 0,96, respectivamente.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.2).** Como máximo 60 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Pesar y pulverizar los comprimidos vaginales. Determinar en 0,1 g de la muestra, en estufa al vacío, a 60 °C, por 3 horas. Como máximo 5,0%.

## DETERMINACIÓN DE POTENCIA

Proceder al abrigo de la luz directa. Pesar y pulverizar 20 comprimidos vaginales. Mezclar cantidad del polvo equivalente a 200 000 UI con 50 mL de dimetilformamida por una hora. Centrifugar. Transferir 10 mL del sobrenadante para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con solución de fosfato de potasio monobásico a 9,56% (p/v) e hidróxido de potasio *M* a 11,5% (v/v). Proceder conforme *Ensayo microbiológico por difusión en agar (5.5.3.3.1)*. La precisión del ensayo es tal que el límite inferior es de 95,0%, y el límite superior es de 105,0% de la potencia estimada. El límite inferior es de 97,0% y el límite superior es de 110,0% del número prescrito o declarado de UI.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y en temperatura inferior a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## NISTATINA CREMA VAGINAL

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 130,0% de la cantidad declarada de  $C_{47}H_{75}NO_{17}$ .

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Bacterias totales: como máximo 100 UFC/g. Hongos y levaduras: como máximo 10 UFC/g.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).**

Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Nistatina*. Preparar *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* mezclar, exactamente, en licuadora de alta velocidad, cantidad de crema vaginal con dimetilformamida, para obtener concentración a cerca de 400 UI de nistatina por mililitro. Diluir, sucesivamente, esa solución en *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)* para obtener soluciones en la banda de concentración adecuada para la curva estándar.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y en temperatura inferior a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## NISTATINA SUSPENSIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 130,0% de la cantidad declarada de nistatina. La suspensión oral contiene agentes aromatizantes, conservantes y dispersantes.

## IDENTIFICACIÓN

Transferir cantidad de la solución oral conteniendo 300000 UI de nistatina para balón volumétrico de 100 mL y añadir mezcla de ácido acético glacial y metanol (5:50). Homogeneizar. Completar el volumen con metanol y filtrar. Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con metanol. Preparar ensayo en blanco utilizando los mismos solventes y omitiendo la adición de la muestra. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 250 nm a 350 nm, de la solución obtenida, exhibe máximos en 291 nm, 305 nm y 319 nm. La razón entre los valores de absorbancia a 291 nm y 319 nm para aquella a 305 nm está comprendida entre 0,61 y 0,73 y entre 0,83 y 0,96, respectivamente.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,0. Si el producto contiene glicerina, el pH debe estar comprendido entre 6,0 y 7,5.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba. Debe ser realizado caso el medicamento sea acondicionado en dosis unitarias.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir el contenido de un frasco de suspensión oral para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con metanol y homogeneizar. Diluir, cuantitativamente, esa solución, con metanol, de modo de obtener solución a 25 UI de nistatina por mL. Paralelamente, preparar solución de nistatina SQR, en metanol, a 25 UI de nistatina por mL. Medir las absorbancias de las soluciones en 304 nm, utilizando metanol para ajuste del cero. Calcular el tenor de nistatina en la suspensión oral a partir de las lecturas obtenidas.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Nistatina*. Preparar *Solución muestra* como descrito a continuación.

**Solución muestra:** proceder al abrigo de la luz directa. Transferir, exactamente, volumen de la suspensión oral para balón volumétrico y diluir con dimetilformamida hasta concentración conveniente. Mezclar por 3 a 5 minutos. Diluir volumen de esa solución con dimetilformamida de modo de obtener solución conteniendo 400 UI de nistatina por mililitro. Diluir, sucesivamente, con *Tampón fosfato de potasio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solución 1)*, para obtener soluciones en la banda de concentración adecuada para la curva estándar.

**B.** Proteger la solución de la luz durante la determinación. Disolver una cantidad conteniendo 200.000 UI de nistatina en cantidad suficiente de dimetilformamida para producir 50 mL, diluir 10 mL para 200 mL con una solución conteniendo fosfato de potasio monobásico a 9,56% (p/v) e hidróxido de potasio *M* a 11,5% (v/v) y proceder conforme *Ensayo microbiológico de antibióticos por difusión en agar (5.5.3.3.1)*. La precisión del ensayo es tal que el límite de error no es menos que 95% y no más que 105% de la potencia estimada. El límite inferior no es menos que 95% y el superior no más que 120% en relación al número de UI.

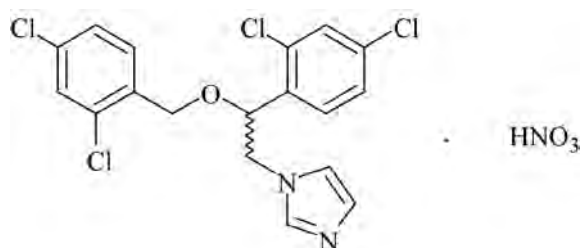
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y en temperatura inferior a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### NITRATO DE MICONAZOL Miconazoli nitras



$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O \cdot HNO_3$ ; 479,14  
nitrato de miconazol; 05929

Nitrato de 1-[2-(2,4-diclorofeni)-2-[(2,4-diclorofeni) metoxi]etil]-1H-imidazol (1:1)  
[22832-87-7]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O \cdot HNO_3$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, ligeramente soluble en metanol y poco soluble en etanol.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 178 °C a 184 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):**  $-0,10^\circ$  a  $+0,10^\circ$ , en relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 1% (p/v).

## IDENTIFICACIÓN

La prueba **A.** podrá ser omitida si fueren realizadas las pruebas **B., C. y D.** La prueba **B.** podrá ser omitida si fueren realizadas las pruebas **A., C. y D.**

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de nitrato de miconazol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,04% (p/v) en mezcla de ácido clorhídrico 0,1 *M* y alcohol isopropílico (1:10), exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de nitrato de miconazol SQR.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice octadecilsilano, como soporte, y mezcla de acetato de amonio SR, dioxano y metanol (20:40:40), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución muestra en la concentración de 6 mg/mL, en fase móvil.

*Solución (2):* solución de nitrato de miconazol SQR en la concentración de 6 mg/mL, en fase móvil.

*Solución (3):* disolver 30 mg de nitrato de miconazol SQR y 30 mg de nitrato de econazol SQR en 5 mL de fase móvil.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y vaporizar con yodo. Examinar bajo luz visible. La mancha principal obtenida con la solución (1) es similar en posición, color e intensidad a aquella producida con la solución (2). La prueba es válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (3)* muestra dos manchas nítidamente separadas.

**D.** Responde a las reacciones para nitrato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 235 nm; columna de 100 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (3  $\mu$ m), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.



*Fase móvil:* pesar 6 g de acetato de amonio y transferir para balón volumétrico de 1000 mL, añadir 300 mL de acetonitrilo, 320 mL de metanol y completar el volumen con agua.

*Solución (1):* transferir, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con la *Fase móvil*. Homogeneizar.

*Solución (2):* transferir, exactamente, cerca de 25 mg de nitrato de miconazol SQR y 25 mg de nitrato de econazol SQR para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Homogeneizar. Diluir 2,5 mL para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con el mismo diluyente.

*Solución (3):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

Equilibrar el sistema cromatográfico por 30 minutos. Inyectar 10 µL de la *Solución (3)*. Ajustar el sistema cromatográfico de modo que la altura del pico principal obtenida en el cromatograma con la *Solución (3)*, sea menor que 50% de la escala total. Inyectar 10 µL de la *Solución (2)*. El tiempo de retención del nitrato de miconazol es de aproximadamente 20 minutos y del nitrato de econazol de 10 minutos. La resolución entre los picos obtenidos con la *Solución (3)* no es menor que 10, si necesario ajustar la composición de la *Fase móvil*.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones (1)* y *(3)*. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. En el cromatograma obtenido con la *Solución (1)*, el área de todos los picos, excepto el pico principal, no es mayor que el área bajo el pico principal obtenida con la *Solución (3)*. La suma de las áreas de todos los picos obtenidos no es superior a dos veces el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (3)*. Desconsiderar todos los picos con área inferior a 0,2 tiempos del pico principal, obtenido con la *Solución (3)* y los picos relativos al ion nitrato.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 100-105 °C, por 2 horas. Como máximo 0,25%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,35 g de la muestra previamente desecada y disolver en 50 mL de ácido acético glacial, calentando levemente si necesario, y titular potenciométricamente con ácido perclórico 0,1 M SV. Proceder a la determinación en blanco para las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV consumido corresponde a 47,914 mg de  $C_{18}H_{14}C_14N_2O.HNO_3$

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antifúngico.

## NITRATO DE PLATA Argenti nitras

AgNO<sub>3</sub>; 169,87

nitrato de plata; 06427

Sal de plata(1+) del ácido nítrico (1:1)

[7761-88-8]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de AgNO<sub>3</sub>, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Cristales grandes incoloros, transparentes o pequeños cristales blancos.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, soluble en etanol, ligeramente soluble en agua amoniacal y éter etílico, poco soluble en acetona.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** A 10 mL de solución a 10% (p/v), añadir una gota de difenilamina SR y homogeneizar. Cuidadosamente, verter la solución para tubo de ensayo conteniendo 2 mL de ácido sulfúrico. Se desarrolla coloración azul en la interfaz.

**B.** La solución a 2% (p/v) responde a las reacciones del ion plata (5.3.1.1).

**C.** La solución a 2% (p/v) responde a las reacciones del ion nitrato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución acuosa a 10% (p/v) es límpida (5.2.25) e incolora (5.2.12).

**Acidez y alcalinidad.** A 2 mL de solución a 4% (p/v), añadir 0,1 mL de verde de bromocresol SI. Se desarrolla coloración azul. A 2 mL de solución a 10% (p/v), añadir 0,1 mL de rojo de fenol SI. Se desarrolla coloración amarilla.

**Aluminio, cobre, plomo y bismuto.** Disolver 1 g de la muestra en mezcla de 4 mL de amoníaco 13,5 M y 6 mL de agua. La solución es límpida (5.2.25) e incolora (5.2.12).

**Residuo por evaporación.** A 30 mL de solución a 4% (p/v), añadir 7,5 mL de ácido clorhídrico diluido, agitar vigorosamente, calentar por 5 minutos en baño maría y fil-



trar. Evaporar 20 mL del filtrado en baño maría y desecar el residuo en estufa, entre 100 °C y 105 °C. Como máximo 2 mg (0,3%).

#### DETERMINACIÓN

Desecar previamente la muestra, sobre sílice, por 4 horas, al abrigo de la luz. Pesar, exactamente, cerca de 0,3 g de la muestra desecada y disolver en 50 mL de agua. Añadir 2 mL de ácido nítrico y 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR y homogeneizar. Titular con tiocianato de amonio 0,1 M SV hasta coloración amarillo rojiza. Cada mL de tiocianato de amonio 0,1 M SV equivale a 16,987 mg de  $\text{AgNO}_3$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes no metálicos bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antiinfeccioso.

### NITRATO DE PLATA SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de  $\text{AgNO}_3$ . La solución oftálmica es tamponada por la adición de acetato de sodio.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución oftálmica responde a las reacciones del ion plata (5.3.1.1).

**B.** La solución oftálmica responde a las reacciones del ion nitrato (5.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba. **pH (5.2.19).** 4,5 a 6,0.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución oftálmica es límpida (5.2.25) e incolora (5.2.12).

#### PRUEBA DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba.

#### DETERMINACIÓN

Transferir volumen de la solución oftálmica equivalente a 50 mg de nitrato de plata para Erlenmeyer, diluir con 20 mL de agua, añadir 1 mL de ácido nítrico, 1 mL de sulfato

férrico amoniacal SR y homogeneizar. Titular con tiocianato de amonio 0,02 M SV hasta coloración amarillo rojiza. Cada mL de tiocianato de amonio 0,02 M SV equivale a 3,397 mg de  $\text{AgNO}_3$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, inertes, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### NITRITO DE SODIO Natrii nitris

$\text{NaNO}_2$ ; 69,00  
nitrito de sodio; 06433  
Sal de sodio del ácido nitroso (1:1)  
[7632-00-0]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo 101,0% de  $\text{NaNO}_2$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo granuloso, o cristales hexagonales transparentes, incoloros, o además, masa blanca, opaca y delicuescente. Inodoro y de sabor levemente salino.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, poco soluble en etanol, insoluble en éter etílico.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución a 10% (p/v) responde a las reacciones del ion nitrito (5.3.1.1).

**B.** La solución a 10% (p/v) responde a las reacciones del ion sodio (5.3.1.1).

#### ENSAYO DE PUREZA

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en estufa a 105 °C, por 4 horas. Como máximo 0,25%.

#### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 1 g de la muestra, transferir para balón volumétrico de 100 mL, disolver en agua y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir 15 mL de esa solución para frasco conteniendo mezcla de 50 mL de permanganato de potasio 0,02 M SV, 100 mL de agua y 5 mL de ácido sulfúrico. Al añadir la solución muestra, sumergir la punta de la pipeta bajo la superficie de la mezcla de permanganato. Calentar la mezcla a 40 °C, dejar en reposo por 5 minutos y añadir 25 mL de ácido oxá-

lico 0,05 M SV. Calentar la mezcla hasta 80 °C y titular en caliente con permanganato de potasio 0,02 M SV. Cada mL de permanganato de potasio 0,02 M SV equivale a 3,450 mg de NaNO<sub>2</sub>.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

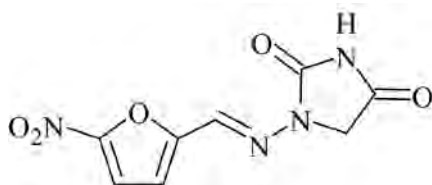
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Vasodilatador; antídoto para envenenamiento por cianuro.

### NITROFURANTOÍNA Nitrofurantoinum



C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>; 238,16

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·H<sub>2</sub>O; 256,17 nitrofurantoina; 06438

1-[[[(5-Nitro-2-furanyl)metileno]amino]-2,4-imidazolidinadiona

[67-20-9]

1-[[[(5-Nitro-2-furanyl)metileno]amino]-2,4-imidazolidinadiona hidratada (1:1)

[17140-81-7]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo amarillo cristalino o cristales amarillos. En la forma sólida o en solución, sufre decoloración por álcalis y por exposición a la luz, y descomposición por el contacto con metales, excepto acero inoxidable y aluminio.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, soluble en dimetilformamida, muy poco soluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de identificación B., C. y E. podrán ser omitidas si fueren realizadas las pruebas A. y D. Las pruebas de identificación A. y D. podrán ser omitidas si fueren realizadas las pruebas B., C. y E.

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra desecada a 140 °C por 30 minutos, hasta peso constante y dispersa en aceite mineral, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con

las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de nitrofurantoina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder al abrigo de luz intensa. El espectro de absorción en el ultravioleta (5.2.14), en la banda de 220 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método A. de *Determinación*, exhibe máximos en 266 nm y en 367 nm. La razón entre los valores de absorbancia medidos en 367 nm y en 266 nm está comprendida entre 1,36 y 1,42.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**D.** Disolver 10 mg de la muestra en 10 mL de dimetilformamida. Transferir 1 mL de la solución para tubo de ensayo y añadir 0,1 mL de hidróxido de potasio etanólico 0,5 M. Se desarrolla coloración marrón.

**E.** Disolver 5 mg de la muestra en 5 mL de hidróxido de sodio 0,1 M. Una solución de coloración amarillo intensa es producida, que pasa enseguida a naranja rojiza.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de nitrometano y metanol (9:1) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,25 g de la muestra en dimetilformamida y completar el volumen para 10 mL con acetona.

*Solución (2):* diluir 1 ml de la *Solución (1)* para 100 mL con acetona.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire, calentar entre 100 °C y 105 °C por 5 minutos. Examinar bajo luz ultravioleta de 254 nm. Nebulizar con clorhidrato de fenilhidracina SR. Calentar nuevamente la placa entre 100 °C y 105 °C por 10 minutos. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la solución (1), diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la solución (2) (1%).

**Agua (5.2.20).** Desechar a 140 °C por 30 minutos. Como máximo 1%, para la forma anhidra, y entre 6,5% y 7,5%, para la forma monohidratada.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

**A.** Proceder conforme escrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (5.2.14) al abrigo de luz intensa. Pesar, exactamente, cerca de 0,12 g de la muestra y disolver en 25 mL de dimetilformamida. Completar el volumen

para 500 mL con agua. Transferir para balón volumétrico de 100 mL, 2,5 mL de la solución y completar el volumen con una solución conteniendo acetato de sodio a 1,8% (p/v) y ácido acético glacial a 0,14% (v/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir la absorbancia de la solución resultante en 367 nm, utilizando la solución de acetato de sodio y ácido acético, anteriormente descrita, para el ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_8H_6N_4O_5$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 300 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a temperatura ambiente, ajustar los parámetros operacionales para que el tiempo de retención del pico de la nitrofurantoína sea de 8 minutos.

*Tampón fosfato pH 7,0:* disolver 6,8 g de fosfato de potasio monobásico en 500 mL de agua, y ajustar hasta pH 7,0, hidróxido de amonio *M*. Completar el volumen para 1000 mL con agua y homogeneizar.

*Fase móvil:* mezcla de *Tampón fosfato pH 7,0* y tetrahydrofurano (9:1). Filtrar y desgasificar.

*Solución de estándar interno:* disolver cantidad, exactamente pesada, de acetanilida en agua, y diluir adecuadamente para obtener solución a 1 mg/mL.

*Solución muestra:* disolver, exactamente, cerca de 25 mg de la muestra en 20 mL de dimetilformamida. Añadir 25 mL de *Solución de estándar interno*, completar el volumen para 50 mL, con dimetilformamida y homogeneizar.

*Solución estándar:* disolver, exactamente, cerca de 25 mg de nitrofurantoína SQR en 20 mL de dimetilformamida. Añadir 25 mL de *Solución de estándar interno*, completar el volumen para 50 mL, con dimetilformamida y homogeneizar.

El factor de resolución entre acetanilida y nitrofurantoína no debe ser menor que 3. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, volúmenes iguales (5  $\mu$ L o 10  $\mu$ L) de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_8H_6N_4O_5$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la solución *estándar* y la solución *muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz, a una temperatura inferior a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibacteriano.

## NITROFURANTOÍNA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_8H_6N_4O_5$ . Los comprimidos deben ser revestidos.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de identificación A. podrá ser omitida si fueren realizadas las pruebas B. y C. Las pruebas de identificación B. y C. podrán ser omitidas se fuere realizada la prueba A.

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos revestidos. Agitar cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de nitrofurantoína con 10 mL de ácido acético 6 M. Calentar por algunos minutos y filtrar en caliente. Enfriar a temperatura ambiente, recolectar el precipitado y desecar a 105 °C por 1 hora hasta peso constante. El residuo responde al prueba A. de identificación de la monografía de Nitrofurantoína.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 220 nm a 400 nm, de la solución obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximos en 266 nm y en 367 nm. La razón entre los valores de absorbancia medidos en 367 nm y en 266 nm está comprendida entre 1,36 y 1,42.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* tampón fosfato pH 7,2, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm

*Tiempo:* 60 minutos y 120 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir con medio de disolución hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 375 nm (**5.2.14**), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de



$C_8H_6N_4O_5$  disuelto en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de nitrofurantoína SQR en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en el mismo solvente.

**Tolerancia:** no menos que 25% (Q) de la cantidad declarada de  $C_8H_6N_4O_5$  se disuelven en 60 minutos, y no menos que 85% (Q) de la cantidad declarada de  $C_8H_6N_4O_5$  se disuelven en 120 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en la prueba *Sustancias relacionadas* de la monografía de *Nitrofurantoína*. Preparar la *Solución (1)* como descrito a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos revestidos. Disolver cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de nitrofurantoína en 10 mL de mezcla filtrada de dimetilformamida y acetona (1:9).

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar 20 comprimidos revestidos. Proceder conforme descrito en el método **A.** de *Determinación* de la monografía de *Nitrofurantoína*, utilizando cantidad del polvo equivalente a 0,12 g de nitrofurantoína. Calcular la cantidad de  $C_8H_6N_4O_5$  en los comprimidos revestidos, a partir de la lectura obtenida.

**B.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Nitrofurantoína*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos revestidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de nitrofurantoína para balón volumétrico de 100 mL, añadir 40 mL de dimetilformamida y agitar, mecánicamente, por 15 minutos. Añadir 50 mL de *Solución de estándar interno*, homogeneizar y dejar enfriar a temperatura ambiente. Completar el volumen con dimetilformamida y homogeneizar. Filtrar a través de filtro de nylon de porosidad 0,45  $\mu$ m.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, volúmenes iguales (5  $\mu$ L o 10  $\mu$ L) de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos correspondientes a la nitrofurantoína y a la acetanilida. Calcular la cantidad de  $C_8H_6N_4O_5$  en los comprimidos revestidos a partir de las respuestas obtenidas para la relación nitrofurantoína/ acetanilida, en la *Solución estándar* y en la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz, en temperatura inferior a 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## NUEZ COLA Colae semen

*Cola nitida* (Vent.) A.Chev. – STERCULIACEAE; 09902

La droga vegetal consiste de los cotiledones desecados, conteniendo, por lo menos, 1,7% de taninos totales y 2,0% de cafeína.

## SINONÍMIA CIENTÍFICA

Cola vera K.Schum.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Los cotiledones presentan sabor astringente y algo amargo y olor casi nulo.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Los cotiledones vienen de a dos, normalmente encontrados en el comercio ya separados. Son duros y desiguales, sólidos, irregulares, de color castaño rojizo, de tamaño muy variable, con 2 cm a 5 cm de largo por cerca de 2 cm de ancho y hasta 1 cm de espesor. El ápice del cotiledón es más largo que su base y ambos son redondeados. El margen está entero. La superficie externa de cada cotiledón es convexa o ligeramente deprimida, rugosa, de coloración castaña a castaño rojiza. La superficie interna es plana o deprimida, más o menos lisa, generalmente irregular, presentando en la base pequeña cavidad conteniendo, a veces, la radícula y la plúmula, o vestigios de estas. La superficie de fractura es uniforme y castaña brillante.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Los cotiledones están envueltos por una epidermis formada por células rectangulares, pequeñas o ligeramente alargadas en el sentido radial y están constituidas por un parénquima homogéneo de células poligonales, a veces de contorno irregular. Las células más internas son mayores, con paredes espesas y puntudas, de coloración castaña, conteniendo compuestos fenólicos, materia grasa y abundantes granos de almidón. Esos últimos, están principalmente distribuidos en las células centrales y son desiguales, esféricos, ovalados, ovalados redondeados, oblongos, reniformes, elipsoides o piriformes, con hilo ramificado, centralizado o excéntrico, casi siempre fundido, en forma de estrella o de cruz y sus estrias concéntricas son poco visibles.

El tamaño de los granos varía de 5  $\mu$ m a 35  $\mu$ m, raramente 45  $\mu$ m.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: color castaño rojizo a moderadamente amarillento acastañado; fragmentos de epidermis y de parénquima con células poligonales, de paredes pardas o castaño rojizas, conteniendo numerosos y variados granos de almidón, como los descritos; escasos fragmentos de pequeños haces fibrovasculares. Los granos de almidón, cuando observados en luz polarizada, exhiben una cruz en la región del hilo.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de acetato de etilo, metanol y agua (100:13,5:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 5 µL a 10 µL de la *Solución muestra* y 2 µL a 3 µL de la *Solución estándar*, preparadas como descrito a continuación.

*Solución muestra:* extraer la droga previamente pulverizada, bajo reflujo durante 15 minutos, en concentración igual a 2% (p/v), utilizando etanol como líquido extractor. Filtrar y aplicar en la cromatoplaca.

*Solución estándar:* disolver 10 mg de cafeína SQR en 2 mL de etanol absoluto.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la cromatoplaca y dejar secar al aire por algunos minutos. Observar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha con R<sub>f</sub> próximo a 0,50, corresponde a cafeína. Nebulizar con el yoduro de potasio y subnitrito de bismuto SR. Adicionalmente nebulizar con solución acuosa de nitrito de sodio a 5% (p/v). La mancha correspondiente a cafeína presenta coloración rojo ladrillo.

## ENSAYOS DE PUREZA

Material extraño (5.4.2.2). Como máximo 3,0%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 15,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 5,0%.

## DETERMINACIÓN

### Metilxantinas

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución muestra:* pesar, exactamente, cerca de 0,25 g de la muestra pulverizada. Extraer con 20 mL de solución de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v) bajo agitación magnética durante 15 minutos, por cuatro veces. Filtrar las porciones para balón volumétrico de 100 mL. Completar el volumen con solución de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v) y transferir 10 mL de esta solución para balón volumétrico de 100 mL. Completar el volumen con la misma solución de ácido sul-

fúrico a 2,5% (v/v), obteniéndose, así, concentración teórica en torno de 15 µg/mL.

*Solución estándar:* pesar exactamente, cerca de 25 mg de cafeína SQR y transferir para balón volumétrico de 100 mL. Completar el volumen con solución de ácido sulfúrico 2,5% (v/v), obteniéndose solución stock de cafeína a 250 µg/mL.

*Soluciones para curva analítica:* diluir alícuotas de la *Solución estándar* para obtención de las siguientes concentraciones: 2,5 µg/mL; 5,0 µg/mL; 10,0 µg/mL; 15,0 µg/mL y 20,0 µg/mL utilizando solución de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v) para completar el volumen.

Medir la absorbancia de las soluciones en 271 nm, emplear cubetas de 1 cm. Utilizar solución de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v) para ajuste del cero. Calcular el tenor de cafeína (metilxantinas) en la muestra a partir de la ecuación de la recta obtenida con la curva analítica de la cafeína.

### Taninos totales

**Nota:** proteger las muestras de la luz durante la extracción y la dilución. Utilizar agua exenta de dióxido de carbono en todas las operaciones.

*Solución stock:* pesar 0,75 g de la droga pulverizada, transferir para Erlenmeyer y añadir 150 mL de agua. Calentar hasta ebullición y mantener en baño maría a la temperatura de 80 °C a 90 °C durante 30 minutos. Enfriar en agua corriente, transferir la mezcla para balón volumétrico y diluir a 250 mL con agua. Dejar decantar el sedimento y filtrar a través de papel filtro. Descartar los primeros 50 mL del filtrado.

*Solución muestra para polifenoles totales:* diluir 5 mL del filtrado para 25 mL con agua. Mezclar 5 mL de esta solución con 2 mL de ácido fosfotúngstico SR y diluir a 50 mL con carbonato de sodio SR. Medir la absorbancia de la solución (A<sub>1</sub>) a 715 nm (5.2.14), exactamente 3 minutos después de la adición del último reactivo, utilizando agua como blanco.

*Solución muestra para polifenoles no adsorbidos por el polvo de piel:* añadir a 20 mL del filtrado 0,2 g de polvo de piel SQR y agitar vigorosamente durante 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 mL del filtrado a 25 mL con agua. Mezclar 5 mL de esta solución con 2 mL de ácido fosfotúngstico SR y diluir 50 mL con carbonato de sodio SR. Medir la absorbancia de la solución a 715 nm (A<sub>2</sub>) (5.2.14), exactamente 3 minutos después de la adición del último reactivo, utilizando agua como blanco.

*Solución estándar:* disolver 50 mg de pirogalol en agua y diluir a 100 mL. Diluir 5 mL de esta solución a 100 mL con agua. Mezclar 5 mL de esta solución con 2 mL de ácido fosfotúngstico SR y diluir a 50 mL con carbonato de sodio SR. Medir la absorbancia de esta solución a 715 nm (A<sub>3</sub>) (5.2.14), exactamente 3 minutos después de la adición del último reactivo y dentro de 15 minutos contados de la disolución del pirogalol, utilizando agua como blanco.

Calcular el tenor, según la expresión:

$$TT = \frac{13,12 \times (A_1 - A_2)}{A_3 \times m}$$

en que

m = masa de la muestra en gramos.

$A_1$  = absorbancia medida de la Solución muestra para polifenoles totales;

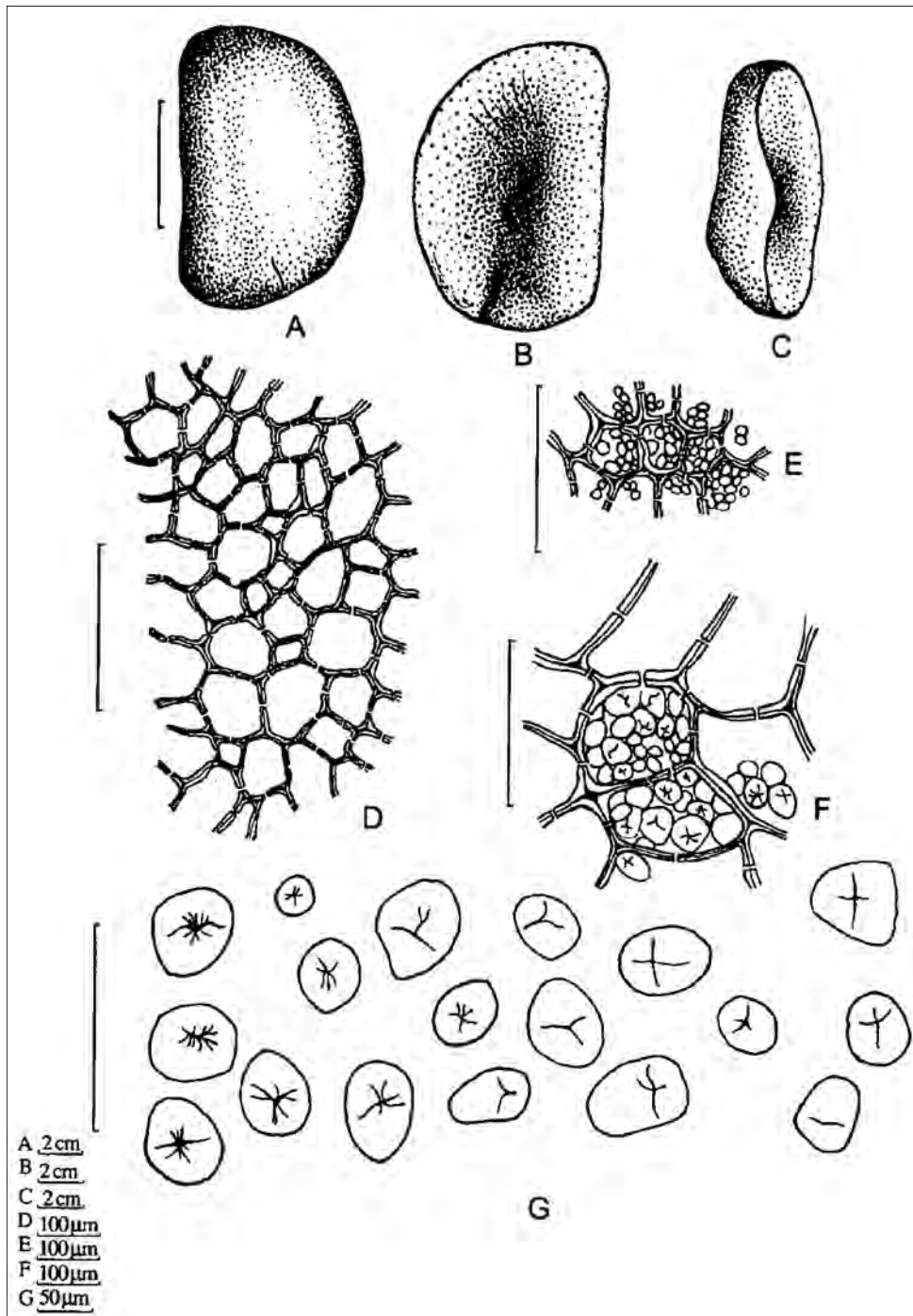
$A_2$  = absorbancia medida de la Solución muestra para polifenoles no adsorbidos en polvo de piel;

$A_3$  = absorbancia medida para la solución *estándar*.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y del calor.





**Figura 1** – Aspectos macroscópicos, microscópicos y de la microscopia del polvo en *Cola nitida* (Vent.) A. Chev.

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A, B y C** a 2 cm; en **D, E y F** a 100  $\mu\text{m}$ ; en **G** a 50  $\mu\text{m}$ .

**A** – aspecto de la parte externa del cotiledón. **B** – aspecto de la parte interna del cotiledón. **C** – cotiledón en vista ecuatorial. **D, E, F y G** – detalles del polvo. **D, E y F** – fragmentos de parénquima, evidenciando tamaños variables de células y paredes puntudas. **G** – detalle de granos de almidón, mostrando variabilidad cuanto a la forma, tamaño de los granos y aspectos del hilo.





## OCTACLORHIDRATO DE ALUMINIO Y ZIRCONIO

$\text{Al}_y \text{Zr}(\text{OH})_{3y+4x} \text{Cl}_x \cdot n\text{H}_2\text{O}$   
 octaclorhidrato de aluminio y zirconio; 09831  
 Hidróxido cloruro de zirconio y aluminio  
 [57158-29-9]

Octaclorhidrato de aluminio y zirconio es un complejo polimérico hidratado de cloruro básico de aluminio y zirconio. Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de octaclorhidrato de aluminio y zirconio en relación a la sustancia anhidra.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución acuosa de la muestra a 10% (p/v), responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

### ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,0 a 5,0. Determinar en solución acuosa 15% (p/v).

**Contenido de aluminio.** Pesar 0,15 g de la muestra, transferir para matraz de 150 mL, añadir 5 mL de agua y 15 mL de ácido clorhídrico. Mantener en ebullición durante 5 minutos. En seguida, añadir 40 mL de agua y 30 mL de edetato disódico 0,05 M SV. Nuevamente, hervir durante 5 minutos. Dejar enfriar, añadir 15 mL del tampón ácido acético acetato de amonio, y ajustar con solución concentrada de amoníaco hasta pH 4,5. Añadir 20 mL de etanol y ajustar el pH a 4,6 con solución concentrada de amoníaco. Añadir 10 gotas de ditizona a 0,025% (p/v) en etanol. Titular con sulfato de zinc 0,1 M SV hasta surgimiento de coloración rosa púrpura. Hacer prueba en blanco. Calcular el porcentaje de aluminio por la fórmula:

$$\frac{2,698 [15\text{Me} - (z\text{Mz} + \text{Ze})]}{W}$$

en que

*Me* = molaridad de la solución volumétrica de edetato de disódico;

*z* = volumen consumido de la solución volumétrica de sulfato de zinc en mL;

*Mz* = molaridad de solución volumétrica de sulfato de zinc

*W* = cantidad en g de la muestra y  
*Ze* = volumen equivalente de edetato de disódico consumido por la cantidad de zirconio calculado de acuerdo con la fórmula:

$$\left(\frac{\text{Zr}}{\text{Me}}\right) \times \left(\frac{W}{92,97}\right)$$

en que

*Zr* = porcentaje de zirconio determinado en la prueba  
*Contenido de zirconio*

92,97 = masa atómica del zirconio corregida para el contenido de 2% de hafnio.

Usar el resultado obtenido para calcular la razón atómica de aluminio/zirconio y la razón atómica de (aluminio + zirconio)/cloruro.

**Contenido de zirconio.** Pesar 250 mg de la muestra, transferir para matraz de 150 mL, añadir 5 mL de agua y 15 mL de ácido clorhídrico. Mantener en ebullición durante 6 a 8 minutos. En seguida, añadir de 30 a 40 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico y calentar hasta ebullición. Añadir una gota de solución de anaranjado de xilenol de 0,1% (p/v), y titular la solución, todavía caliente, con edetato disódico 0,05 M SV hasta el cambio de la coloración rosa para amarilla. Hacer prueba en blanco. Cada mL de edetato de disódico 0,05 M SV equivale a 46,48 mg de zirconio. Por lo menos 12,8% y como máximo 15,4% de zirconio. Usar el resultado obtenido para calcular la razón atómica de aluminio/zirconio y la razón atómica de (aluminio + zirconio)/cloruro.

**Razón atómica aluminio/zirconio.** Dividir el porcentual de aluminio encontrado en la prueba para *Contenido de aluminio* por el porcentual de zirconio encontrado en la prueba para *Contenido de zirconio* y multiplicar por 92,97/26,98. Donde, 92,97 es la masa atómica del zirconio corregida para 2% de hafnio y 26,98 es la masa atómica del aluminio. Como mínimo 6:1 y como máximo 10:1.

**Contenido de cloruro.** Pesar 250 mg de la muestra, transferir para matraz de 250 mL, añadir 120 mL de agua y 20 mL de ácido nítrico M. Agitar hasta la solubilización y titular con nitrato de plata 0,1 M, determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M equivale a 3,546 mg de cloruro. Por lo menos 16,5% y como máximo 19,0% de cloruro.

Usar el resultado obtenido para calcular la razón atómica de aluminio/zirconio y la razón atómica de (aluminio + zirconio)/cloruro.

**Razón atómica (aluminio + zirconio)/cloruro.** Calcular la razón atómica (aluminio + zirconio)/cloruro de acuerdo con la fórmula:

$$\frac{\left(\frac{\text{Al}}{26,98}\right) + \left(\frac{\text{Zr}}{92,97}\right)}{\left(\frac{\text{Cl}}{35,453}\right)}$$

en que

Al, Zr y Cl = porcentuales de aluminio, zirconio y cloruro, determinados en las pruebas para *Contenido de aluminio*, *Contenido de zirconio* y *Contenido de cloruro*, respectivamente;

26,98 = masa atómica del aluminio;

92,97 = masa atómica de zirconio corregida para 2% de hafnio y

35,453 = masa atómica del cloro. La razón está entre 1,5:1 y 0,9:1.

**Arsénico (5.3.2.5).** Determinar en 1,5 g de muestra. Proceder conforme descrito en *Ensayo límite para arsénico*. Como máximo 0,0002% (2 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Utilizar *Método I*. Pesar 0,667 g de la muestra y añadir 40 mL de agua. Proceder conforme des-

critico en *Ensayo límite para hierro*. Como máximo 0,015% (150 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Pesar 1 g de la muestra y añadir 40 mL de agua. Si la preparación no se presenta límpida calentar a 80 °C por algunos minutos, en seguida, dejar enfriar. Si la preparación, todavía permanece turbia, repetir el proceso adicionando 3 mL de ácido clorhídrico. Ajustar el pH entre 3 y 4 con hidróxido de amonio 6 M. Proceder conforme descrito en *Ensayo límite para metales pesados* usando 1 mL de la solución estándar de plomo de 20 ppm. Como máximo 0,002% (20 ppm).

#### DETERMINACIÓN

Calcular el porcentaje del octaclorhidrato de aluminio y zirconio anhidro y en el octaclorhidrato de aluminio y zirconio, de acuerdo con la fórmula:

$$Al \left( \frac{\left\{ 26,98y + 17,01 \left[ 3y + 4 - \frac{(y+1)}{z} \right] + 35,453 \frac{(y+1)}{z} \right\}}{26,98y} \right)$$

en que

Al = porcentual de aluminio encontrado en la prueba para *Contenido de aluminio*;

y = razón atómica aluminio/zirconio encontrada en la prueba para *Razón atómica aluminio/zirconio*;

z = razón atómica (aluminio + zirconio)/cloruro encontrado en la prueba para *Razón atómica (aluminio + zirconio)/cloruro*;

26,98 = masa atómica del aluminio;

92,97 = masa atómica de zirconio corregida para 2% de hafnio;

17,01 = masa molecular del anión hidróxido (OH) y

35,453 = masa atómica del cloro (Cl).

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### OCTACLORHIDRATO DE ALUMINIO Y ZIRCONIO SOLUCIÓN

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de octaclorhidrato de aluminio anhidro. Octaclorhidrato de aluminio y zirconio es un complejo polimérico básico de cloruro de aluminio. Posee razón atómica de aluminio/zirconio entre 6:1 y 10:1, y de (aluminio+zirconio)/cloruro entre 1,5:1 y 0,9:1. Los siguientes solventes pueden ser utilizados: agua, propilenglicol o dipropilenglicol.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Cuando la solución sea preparada en propilenglicol, añadir cerca de 10 mL de alcohol isopropílico a 2 g de la

solución. Mezclar y filtrar. Evaporar el filtrado en baño maría hasta reducir el volumen a 1 mL. El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de una película de esa solución, dispersa en cloruro de plata, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda de aquellos observados en el espectro de una película de propilenglicol, preparada de manera idéntica.

**B.** Cuando la solución sea preparada en dipropilenglicol, añadir cerca de 10 mL de alcohol isopropílico a 2 g de la solución. Mezclar y filtrar. Evaporar el filtrado en baño maría hasta reducir el volumen a 1 mL. El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de una película de esta solución, dispersa en cloruro de plata, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda de aquellos observados en el espectro de una película de dipropilenglicol, preparado de manera idéntica.

**C.** La solución conteniendo el equivalente a cerca de 100 mg de octaclorhidrato de aluminio y zirconio anhidro por mL responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 3,0 a 5,0. Determinar en una solución preparada por la dilución de 3 g de la solución con agua hasta completar el volumen para 10 mL.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar el *Método I*. Determinar en 1,5 g de muestra. Como máximo 0,0002% (2 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Utilizar el *Método III*. Transferir 5,3 g de solución de octaclorhidrato de aluminio y zirconio para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua. Transferir 5 mL de la solución muestra y 2 mL de la solución estándar para matraces distintos y, a cada matraz, añadir 5 mL de ácido nítrico 6 M. Cubrir con vidrio de reloj y hervir las soluciones por 3 a 5 minutos. Enfriar. Como máximo 0,0075% (75 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Pesar 2 g de solución de octaclorhidrato de aluminio y zirconio y añadir 40 mL de agua. Si la solución no se presenta límpida, calentar a 80 °C por algunos minutos y, en seguida, dejar enfriar. Caso la solución todavía permanezca turbia, repetir el proceso adicionando 3 mL de ácido clorhídrico. Ajustar el pH entre 3 y 4 con hidróxido de amonio 6 M. Utilizar 1 mL de la *Solución estándar de plomo (10 ppm)*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Contenido de aluminio.** Pesar 0,15 g de la muestra, transferir para matraz de 150 mL, añadir 5 mL de agua y 15 mL de ácido clorhídrico. Mantener en ebullición durante 5 minutos. En seguida, añadir 40 mL de agua y 30 mL de edetato disódico 0,05 M SV. Nuevamente, mantener en ebullición durante 5 minutos. Enfriar, añadir 15 mL de tampón ácido acético acetato de amonio y ajustar con solución concentrada de amoniaco hasta pH 4,5. Añadir 20 mL de etanol y ajustar el pH a 4,6 con solución concentrada de amoniaco. Añadir 10 gotas de ditizona a 0,025% (p/v)

en etanol. Titular con sulfato de zinc 0,1 M SV hasta surgimiento de coloración rosa púrpura. Realizar ensayo en blanco. Calcular el porcentaje de aluminio por la fórmula:

$$Al = \frac{2,698 [15Me - (zMz + Ze)]}{W}$$

en que,  $M_e$  es la molaridad del edetato de sodio 0,05 M SV,  $z$  es el volumen consumido de sulfato de zinc 0,1 M SV en mL,  $M$  es la molaridad del sulfato de zinc 0,1 M SV,  $W$  es la cantidad en g de la muestra y  $Z_e$  es el volumen equivalente de edetato de sodio, consumido por la cantidad de zirconio, calculado de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$Z_e \left( \frac{Zr}{Me} \right) \times \left( \frac{W}{92,97} \right)$$

en que,  $Zr$  es el porcentaje de zirconio determinado en el ensayo *Contenido de zirconio*, 92,97 es la masa atómica del zirconio corregida para el contenido de 2% de hafnio. Usar el resultado obtenido para calcular la razón atómica de aluminio/ zirconio y la razón atómica de (aluminio+zirconio)/cloruro.

**Contenido de zirconio.** Pesar 500 mg de la muestra, transferir para matraz de 150 mL, añadir 5 mL de agua y 15 mL de ácido clorhídrico. Mantener en ebullición durante 6 a 8 minutos. En seguida, añadir de 30 mL a 40 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico y calentar hasta ebullición. Añadir una gota de anaranjado de xilenol SI y titular la solución, todavía caliente, con edetato disódico 0,05 M SV hasta el cambio de coloración rosa para amarilla. Realizar ensayo en blanco. Cada mL de edetato de sodio 0,05 M SV equivale a 46,48 mg de zirconio. Por lo menos 12,8% y como máximo 15,4% de zirconio. Usar el resultado obtenido para calcular la razón atómica de aluminio/zirconio y la razón atómica de (aluminio+zirconio)/cloruro.

**Razón atómica aluminio/zirconio.** Dividir el porcentual de aluminio encontrado en el ensayo *Contenido de aluminio* por el porcentual de zirconio encontrado en el ensayo *Contenido de zirconio* y multiplicar por 92,97/26,98. En que, 92,97 es la masa atómica del zirconio corregida para 2% de hafnio y 26,98 es la masa atómica del aluminio. Por lo menos 6:1 y como máximo 10:1.

**Contenido de cloruro.** Pesar 500 mg de la muestra, transferir para matraz de 250 mL, añadir 120 mL de agua y 20 mL de ácido nítrico M. Agitar hasta la solubilización y titular con nitrato de plata 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 3,546 mg de cloruro. Por lo menos 16,5% y como máximo 19,0% de cloruro. Utilizar el resultado obtenido para calcular la razón atómica de aluminio/zirconio y la razón atómica de (aluminio+zirconio)/cloruro.

**Razón atómica (aluminio+zirconio)/cloruro.** Calcular la razón atómica (aluminio+zirconio)/cloruro de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\frac{\left( \frac{Al}{26,98} \right) + \left( \frac{Zr}{92,97} \right)}{\left( \frac{Cl}{35,453} \right)}$$

en que,  $Al$ ,  $Zr$  y  $Cl$  corresponden a los porcentuales de aluminio, zirconio y cloruro, determinados en los ensayos *Contenido de aluminio*, *Contenido de zirconio* y *Contenido de cloruro*, respectivamente. 26,98 es la masa atómica del aluminio, 92,97 es la masa atómica de zirconio corregida para 2% de hafnio y 35,453 es la masa atómica del cloro. La razón está entre 1,5:1 y 0,9:1.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Calcular el porcentaje de octaclorhidrato de aluminio y zirconio anhidro y en la solución, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$Al \times \left( \frac{26,98y + 92,97 + 17,01 \left[ 3y + 4 - \left( \frac{y+1}{z} \right) \right] + 35,453 \left( \frac{y+1}{z} \right)}{26,98y} \right)$$

en que,  $Al$  es el porcentual de aluminio encontrado en el ensayo *Contenido de aluminio*,  $y$  es la razón atómica aluminio/zirconio encontrada en el ensayo *Razón atómica aluminio/zirconio*,  $z$  es la razón atómica (aluminio+zirconio)/cloruro encontrada en el ensayo *Razón atómica (aluminio+zirconio)/cloruro*, 26,98 es la masa atómica del aluminio, 92,97 es la masa atómica de zirconio corregida para 2% de hafnio, 17,01 es la masa molecular del anión hidróxido (OH) y 35,453 es masa atómica del cloro (Cl).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

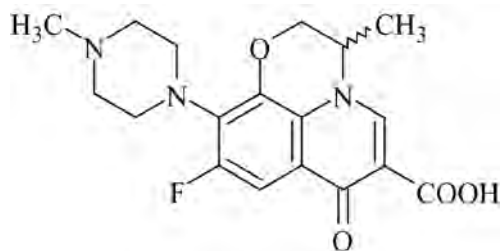
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.



## OFLOXACINO

### Ofloxacinum



$C_{18}H_{20}FN_3O_4$ ; 361,37  
ofloxacino; 06574

Ácido 9-fluor-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico [83380-47-6]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,5% de  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físico químicas.** Cristales en forma de agujas incoloras. Temperatura de fusión (5.2.2): 250 °C, con descomposición.

### Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio (5.2.8):**  $-1,0^\circ$  a  $+1,0^\circ$ , con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 1% (p/v) en cloroformo.

### IDENTIFICACIÓN

Espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de ofloxacino SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 400 nm, de solución a 0,00067% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M exhibe máximos idénticos a los observados en el espectro de solución similar de ofloxacino SQR.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar el Método II. Como máximo 0,0001% (1 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el Método III. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 2 g de la muestra. Desecar en estufa, a 105 °C, por 4 horas. Como máximo 0,2%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

### DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Transferir cerca de 0,1 g de la muestra previamente desecada para matraz de 400 mL, añadir 275 mL de anhídrido acético y agitar hasta disolver. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Usar el primero de los dos puntos de inflexión. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 36,138 mg de  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos* por el método difusión en agar (5.5.3.3.1), utilizando cilindros.

Microorganismos: *Micrococcus luteus ATCC 9341*.

**Medios de cultivo:** medio número 1, para mantenimiento del microorganismo; solución salina estéril, para la estandarización del inóculo y medio número 11, para la capa base y capa de inóculo en la placa.

**Solución muestra:** pesar, exactamente, cerca de 0,25 g de muestra, transferir para balón volumétrico de 250 mL con auxilio de 100 mL de *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*, agitar por 30 minutos y completar el volumen con el mismo diluyente. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 20 µg/mL, 30 µg/mL y 45 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*, como diluyente.

**Solución estándar:** pesar, exactamente, cerca de 50 mg de ofloxacino SQR, transferir para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 20 µg/mL, 30 µg/mL y 45 µg/mL, utilizando *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*, como diluyente.

**Procedimiento:** añadir 20 mL de medio de cultivo número 11 en cada placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo a 0,5% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando a los cilindros, 0,2 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la potencia de la muestra, en µg de ofloxacino por miligramo, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CLASE TERAPÉUTICA

Antimicrobiano.

## OFLOXACINO COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ .

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Preparar solución a 0,00067% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, agitar mecánicamente por 20 minutos y filtrar. El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, exhibe máximos idénticos a los observados en el espectro de solución similar de ofloxacino SQR.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenido en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 294 nm, columna de 100 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano, mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Solución tampón:* disolver 2,72 g de fosfato de potasio monobásico en 1000 mL de agua, y ajustar el pH en 3,3 + 0,1 con ácido fosfórico SR.

*Eluyente A:* mezcla de *Solución tampón* y acetonitrilo (88:12). Desgasificar y filtrar.

*Eluyente B:* mezcla de acetonitrilo y *Solución tampón* (60:40). Desgasificar y filtrar.

*Fase móvil:* utilizar mezclas variables de las *Eluyentes A* y *B*, conforme indicado a continuación.

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0-8	100	0	Isocrática
8-25	100→40	0→60	Gradiente lineal
25-26	40 → 100	60→0	Gradiente lineal
26-40	100	0	Isocrática

*Solución muestra:* pesar y triturar cantidad no inferior a 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 100 mg de ofloxacino para balón volumétrico de 100 mL, añadir cerca de 70 mL de metanol y dejar el balón en baño de ultrasonido por 20 minutos. Completar el volumen con metanol y filtrar en filtro 0,45 µm, descartando los primeros 5 mL del filtrado.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de ofloxacino SQR en metanol y diluir para obtener solución a 4 µg/mL.

Inyectar réplicas de 10 µL de *Solución estándar*. El factor de cola para el pico de ofloxacino no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las réplicas de los picos registrados no es mayor que 5,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza presente en la muestra según la ecuación:

$$100 (1/F) (A_i/A_p) (C_p/C_a)$$

en que

F = factor de respuesta relativo para cada impureza;  
 $A_i$  = área bajo el pico correspondiente a cualquier impureza

individual obtenida en la solución muestra;

$A_p$  = área bajo el pico correspondiente al ofloxacino obtenido

en la solución estándar;

$C_p$  = concentración, en mg/mL, de ofloxacino en la solución estándar;

$C_a$  = concentración, en mg/mL, de ofloxacino en la solución muestra, basado en el valor declarado.

Los límites de las impurezas son presentados a continuación:

Impureza	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativo	Límite (%)
Impureza A (ácido 2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazini-1)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico)	0,5	1	0,3
Impureza B (ácido 9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico)	3,6	0,22	0,3
Otras impurezas individuales	-	1	0,2
Total de impurezas	-	-	1,0

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos a continuación:

**A.** Proceder conforme descrito en *Determinación microbiológica de antibióticos* por el método de *Difusión en agar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros.

Microorganismo: *Kocuria rhizophila ATCC 9341*.

*Medios de cultivo:* medio número 1, para mantenimiento del microorganismo; solución salina estéril, para la estandarización del inóculo y medio número 11, para la capa base y capa de inóculo en la placa.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 0,25 g de ofloxacino, transferir cuantitativamente para balón volumétrico de 250 mL con auxilio de 100 mL de tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (*Solución 2*). Agitar por 30 minutos y completar el volumen con el mismo diluyente y filtrar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL y 0,20 µg/mL, utilizando solución tampón fosfato de potasio, estéril, pH 8,0 (*Solución 2*) como diluyente.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, cerca de 25 mg de ofloxacino SQR, transferir para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución tampón fosfato de potasio, estéril, pH 8,0 (*Solución 2*) y agitar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL y 0,20 µg/mL, utilizando solución tampón fosfato de potasio, estéril, pH 8,0 (*Solución 2*) como diluyente.

*Procedimiento:* añadir 20 mL de medio de cultivo número 11 en cada placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo a 0,5% y proceder conforme descrito en *Determinación microbiológica de antibióticos (5.5.3.3)*, adicionando a los cilindros 0,2 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la cantidad en mg de ofloxacino en los comprimidos a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la solución *estándar* y la solución *muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 294 nm, columna de 100 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice ligada a grupo octadecilsilano, mantenida a la temperatura ambiente; flujo de *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Solución tampón:* disolver 2,72 g de fosfato de potasio monobásico en 1000 mL de agua, y ajustar el pH en 3,3 + 0,1 con ácido fosfórico SR.

*Fase móvil:* mezcla de *solución tampón* y acetonitrilo (88:12). Desgasificar y filtrar.

*Diluyente 1:* mezcla de metanol y ácido acético glacial (75:25).

*Diluyente 2:* mezcla de agua y acetonitrilo (90:10).

*Solución estándar:* transferir cerca de 25 mg de ofloxacino SQR para balón volumétrico de 25 mL y disolver en *Diluyente 1* (1 mg/mL). Transferir 2 mL de esta solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Diluyente 2* (20 µg/mL).

*Solución muestra:* pesar y triturar cantidad no inferior a 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 100 mg de ofloxacino para balón volumétrico de 100 mL, añadir cerca de 70 mL de *Diluyente 1* y dejar el balón en baño de ultrasonido por 20 minutos. Completar el volumen con *Diluyente 1* y filtrar esta solución en filtro 0,45 µm. Transferir 2 mL de la solución filtrada para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con *Diluyente 2* y agitar.

Inyectar réplicas de 20 µL de *Solución estándar*. El factor de cola para el pico de ofloxacino no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* Inyectar, separadamente, 20 µL de *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para la solución *estándar* y la solución *muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

**OFLOXACINO SOLUCIÓN OFTÁLMICA**

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de cloroformo, metanol y solución (1 en 30) de hidróxido de amonio (150:75:15), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2 µL de cada una de las soluciones descritas a continuación.

*Solución (1):* diluir cantidad exactamente medida de la solución oftálmica en mezcla de cloroformo y metanol (1:1) para obtener solución de ofloxacino a 0,3 mg/mL.

*Solución (2):* disolver cantidad de ofloxacino SQR en mezcla de cloroformo y metanol (1:1) para obtener solución de ofloxacino a 0,3 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La

mancha principal obtenida con la solución (1) corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la solución (2).

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba. **pH (5.2.19).** 6,0 a 6,8.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Esterilidad (5.5.3.2.1). Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación:

**A.** Proceder conforme descrito en *Determinación microbiológica de antibióticos* por el método de *Difusión en agar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros.

Microorganismo: *Kocuria rhizophila ATCC 9341*.

*Medios de cultivo:* medio número 1, para mantenimiento del microorganismo; solución salina estéril, para la estandarización del inóculo y medio número 11, para la capa base y capa de inóculo en la placa.

*Solución muestra:* diluir la solución oftálmica hasta las concentraciones de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL y 0,20 µg/mL, utilizando *Solución tampón fosfato de potasio*, estéril, pH 8,0 (*Solución 2*) como diluyente.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, cerca de 25 mg de ofloxacino SQR, transferir para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Solución tampón fosfato de potasio*, estéril, pH 8,0 (*Solución 2*) y agitar. Diluir, sucesivamente, hasta las concentraciones de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL y 0,20 µg/mL, utilizando *Solución tampón fosfato de potasio*, estéril, pH 8,0 (*Solución 2*) como diluyente.

*Procedimiento:* añadir 20 mL de medio de cultivo número 11 en cada placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo a 0,5% y proceder conforme descrito en *Determinación microbiológica de antibióticos (5.5.3.3)*, adicionando a los cilindros, 0,2 mL de las soluciones recientemente preparadas. Calcular la cantidad de ofloxacino por mililitro de la solución oftálmica a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas con la solución estándar y la solución muestra.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 294 nm, columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada

con sílice ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a 35 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de lauril sulfato de sodio a 0,24% (p/v), acetonitrilo y ácido acético glacial (580:400:20). Desgasificar y filtrar.

*Solución muestra:* transferir cantidad de la solución oftálmica equivalente a 3 mg de ofloxacino para balón volumétrico de 50 mL, diluir con ácido clorhídrico 0,05 M y agitar.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de ofloxacino SQR y diluir con ácido clorhídrico 0,05 M de modo de obtener solución a 60 µg/mL.

*Solución de resolución:* preparar solución conteniendo cerca de 0,1 mg de ofloxacino SQR y cerca de 2,4 mg de propilparabeno en cada mL de acetonitrilo.

Inyectar 20 µL de *Solución de resolución*. La resolución entre los picos de propilparabeno y del ofloxacino no es inferior a 2. Inyectar réplicas de 20 µL de *Solución estándar*. El factor de cola para el pico de ofloxacino no debe ser mayor que 3. El desvío estándar relativo de las réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* Inyectar, separadamente, 20 µL de *Solución estándar* y de *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  en la solución oftálmica a partir de las respuestas obtenidas para la solución estándar y la solución muestra.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

## ACEITE DE CACAHUATE

### *Arachidis oleum*

---

Aceite de cacahuete; 09887  
[8002-03-7]

Aceite fijo refinado obtenido de las semillas de una o más variedades cultivadas de *Arachis hypogaea* L. – LEGUMINOSAE.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Aceite casi incoloro o levemente amarillento, viscoso, inodoro o con leve olor agradable.

**Solubilidad.** Insoluble en agua, soluble en benceno, tetracloruro de carbono y aceites minerales, poco soluble en etanol, miscible con éter etílico, éter de petróleo, cloroformo y disulfuro de carbono.

**Constantes físico químicas.**



Densidad relativa (5.2.5): 0,912 a 0,920.

Índice de refracción (5.2.6): 1,462 a 1,464. Determinar a 40 °C.

Temperatura de solidificación (5.2.29.3): 26 °C a 33 °C. Determinar en la mezcla seca de ácidos grasos.

## IDENTIFICACIÓN

Saponificar 5 g de la muestra con 2,5 mL de hidróxido de sodio 7,5 M y 12,5 mL de etanol, por calefacción, hasta ebullición. Evaporar el etanol, disolver el jabón en 50 mL de agua caliente y añadir ácido clorhídrico hasta que los ácidos grasos libres se separen como una capa oleosa. Enfriar la mezcla, retirar los ácidos grasos separados y disolverlos en 75 mL de éter etílico. A la solución de éter, añadir solución calentada de acetato de plomo a 10% (p/v) en etanol. Dejar en reposo por 18 horas. Filtrar el líquido sobrenadante y transferir el precipitado para el filtro con auxilio de éter etílico. Colocar el precipitado en mezcla de 40 mL de ácido clorhídrico 3 M y 20 mL de agua. Calentar hasta que la capa oleosa se torne completamente clara. Enfriar, decantar la solución acuosa y hervir los ácidos grasos con agua acidificada con ácido clorhídrico, hasta que el plomo sea eliminado. [Los ácidos grasos están libres del plomo cuando 100 mg, disueltos en 10 mL de etanol, no oscurecen por la adición de 2 gotas de sulfato de sodio a 10% (p/v)]. Dejar que los ácidos grasos se solidifiquen y presionarlos entre papeles de filtro en una superficie fría, para que se sequen. Disolver los ácidos grasos sólidos en 25 mL de etanol a 90% (v/v), calentar moderadamente, enfriar a 15 °C y mantener en esta temperatura hasta que los ácidos grasos se cristalicen. Filtrar los ácidos grasos obtenidos. Recristalizarlos con etanol a 90% (v/v) en caliente, y secar en desecador al vacío, por 4 horas. El ácido araquidónico así obtenido se funde entre 73 °C y 76 °C.

## ENSAYOS DE PUREZA

Índice de acidez (5.2.29.7). No más que 2 mL de hidróxido de sodio 0,02 M SV son gastados para neutralizar los ácidos grasos libres presentes en 10 g de la muestra

Índice de yodo (5.2.29.10). 84 a 100.

Índice de saponificación (5.2.29.8.). 185 a 195.

Materia insaponificable (5.2.29.14.). Como máximo 1,5%.

**Aceite de algodón.** En tubo de ensayo, agitar 5 mL de la muestra con 5 mL de mezcla de alcohol *n*-amílico y azufre a 1% (p/v) en disulfuro de carbono (1:1). Calentar, cuidadosamente, hasta evaporación del disulfuro de carbono. Sumergir el tubo hasta un tercio de su profundidad en solución saturada de cloruro de sodio hirviendo. No se desarrolla coloración rojiza por 15 minutos.

**Aceite de sésamo.** Agitar la muestra con igual volumen de una mezcla de etanol a 90% (v/v) e hidróxido de amonio (9:1). Calentar en baño maría hasta eliminación del etanol

y del amoníaco. Mezclar 2 mL del residuo con 1 mL de sacarosa a 1% (p/v) en ácido clorhídrico y dejar en reposo por 5 minutos. La capa ácida no debe teñirse de rosa, o si el color rosa aparece, debe ser como máximo igual a la obtenida por la repetición del ensayo con sacarosa.

**Otros aceites vegetales.** En un frasco con condensador de reflujo, saponificar 1 mL de la muestra con 5 mL de hidróxido de potasio etanólico 2 M, por 5 minutos. Añadir 1,5 mL de ácido acético glacial y 50 mL de etanol a 70% (v/v). Calentar hasta que la solución se torne límpida. Enfriar, lentamente, y medir la temperatura del líquido. Se observa turbidez en temperatura no inferior a 39 °C.

**Rancio.** Mezclar 1 mL de la muestra a 10% (v/v) en éter etílico con 1 mL de ácido clorhídrico y añadir 1 mL de floroglucinol a 0,1% (p/v) en éter etílico. Ninguna coloración roja o rosa se desarrolla.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, resistentes a la luz, evitar exposición al calor excesivo.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Adyuvante farmacotécnico.

---

## ACEITE DE SÉSAMO

### Sesami oleum

---

Aceites glicéridos y grasos de sésamo; 09888 [8008-74-0]

Es el aceite fijo refinado obtenido de la semilla de una o más variedades cultivadas de *Sesamum indicum* L. – PEDALIACEAE.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Aceite amarillo pálido, casi inodoro, de sabor suave. Compuesto, principalmente, por los ácidos linoleico y oleico.

**Solubilidad.** Insoluble en agua, soluble en cloroformo, éter etílico y éter de petróleo, poco soluble en etanol.

## Constantes físico químicas.

Densidad relativa (5.2.5): 0,916 a 0,921.

Temperatura de solidificación (5.2.29.3): 20 °C y 25 °C. Utilizar la mezcla seca de ácidos grasos.

## IDENTIFICACIÓN

Agitar 1 mL de la muestra y 10 mL de sacarosa a 1% (p/v) en ácido clorhídrico por 30 segundos. La capa ácida se torna rosa y pasa a roja en reposo (distinción de la mayoría de los otros aceites fijos).

## ENSAYOS DE PUREZA

Índice de yodo (5.2.29.10). 103 a 116.

Índice de saponificación (5.2.29.8). 188 a 195.

**Materia insaponificable (5.2.29.14).** Como máximo 1,5%.

**Índice de acidez (5.2.29.7).** No más que 2 ml de hidróxido de sodio 0,02 M SV son gastados para neutralizar los ácidos grasos libres presentes en 10 g de la muestra.

**Aceite de algodón.** En tubo de ensayo agitar 5 mL de la muestra y 5 mL de mezcla de alcohol n-amílico y azufre a 1% (p/v) en disulfuro de carbono (1:1). Calentar, cuidadosamente, hasta evaporación del disulfuro de carbono. Sumergir el tubo hasta un tercio de su profundidad en solución saturada de cloruro de sodio en ebullición. No se desarrolla coloración rojiza por 15 minutos.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Composición de triglicéridos.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de índice de refracción; dos columnas en serie de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetadas con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenidas a 30 °C; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/ minuto.

*Fase móvil:* mezcla de acetonitrilo y cloruro de metileno (60:40).

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cerca de 0,2 g de la muestra, para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Los ácidos grasos presentes en la muestra son: ácido linoleico (L), ácido oleico (O), ácido palmítico (P) y ácido y esteárico (S). Los triglicéridos presentes en la muestra son: trilinoleína (LLL), 1,2-dilinooleoila-3-oleoila-rac-glicerol (OLL), 1,2-dilinooleoila-3-palmitoila-rac-glicerol (PLL), 1,2-dioleoila-3-linooleoila-rac-glicerol (OOL), 1-palmitoila-2-oleoila-3-linooleoila-rac-glicerol (POL), trioleína (OOO), 1-linooleoila-2-oleoila-3-estearoila-rac-glicerol (SOL) y 1,2-dioleoila-3-palmitoila-rac-glicerol (POO).

*Solución de resolución:* transferir 30 mg de OLL y 30 mg de PLL, exactamente pesados, para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,93 para OLL y 1,0 para PLL. La resolución entre los picos de OLL y PLL no es menor que 1,8. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 1,5%.

*Procedimiento:* inyectar 20 µL de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos de triglicéridos. Calcular el porcentaje de cada triglicérido en la muestra de aceite de sésamo, en relación a la suma

de los picos observados. No considerar los picos relativos a los solventes. La tabla a continuación indica los tiempos de retención relativos y la composición porcentual de los triglicéridos.

Triglicérido	Tiempo de retención relativo	Composición (%)
LLL	0,55	7,0 a 19,0%
OLL	0,65	13,0 a 30,0%
PLL	0,69	5,0 a 9,0%
OOL	0,77	14,0 a 25,0%
POL	0,82	8,0 a 16,0%
OOO	0,93	5,0 a 14,0%
SOL	0,97	2,0 a 8,0%
POO	1,0	2,0 a 8,0%

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, resistentes a la luz, evitando exposición al calor excesivo.

## ETIQUETADO

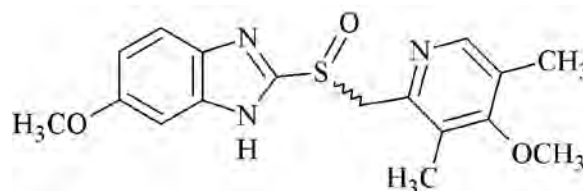
Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Excipiente farmacotécnico.

## OMEPRAZOL

### Omeplazolum



C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S; 345,42 omeprazol; 06602  
6-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfimil]-1H-benzimidazol  
[73590-58-6]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o casi brando. Presenta polimorfismo

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, soluble en cloruro de metileno, ligeramente soluble en etanol y metanol. Soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos obser-

vados en el espectro de omeprazol SQR. Si hubiere diferencias entre los espectros, disolver muestra y omeprazol SQR, separadamente, en metanol y evaporar hasta sequedad. Obtener nuevos espectros con los residuos.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 230 nm a 350 nm, de solución a 0,002% (p/v) en hidróxido de sodio 0,1 M, exhibe máximos de absorción en 276 nm y 305 nm. La razón entre los valores de absorbancia medidos en 305 nm y 276 nm está comprendida entre 1,6 y 1,8.

**C.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas 1*, corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la solución (3).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 2% (p/v) en cloruro de metileno es límpida (**5.2.25**) e incolora (**5.2.12**).

**Absorción de luz.** La absorbancia de la solución a 2% (p/v) en cloruro de metileno, medida en 440 nm, no es mayor que 0,10.

**Sustancias relacionadas 1.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizándose gel de sílice  $F_{254}$ , como soporte, y mezcla de alcohol isopropílico, cloruro de metileno y cloruro de metileno saturado con amoníaco (1:2:2), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación:

*Solución (1):* disolver 100 mg de la muestra en 2 mL de la mezcla de metanol y cloruro de metileno (1:1).

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 10 mL con metanol.

*Solución (3):* disolver 10 mg de omeprazol SQR en 2 mL de metanol.

*Solución (4):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 10 mL con la mezcla de metanol y cloruro de metileno (1:1). Diluir 1 mL de la solución resultante para 100 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la solución (1), diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la solución (4) (0,1%).

**Sustancias relacionadas 2.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*. Preparar la solución muestra como descrito a continuación:

*Solución prueba:* disolver 16 mg de la muestra en la *Fase móvil* y diluir para 10 mL con el mismo solvente. Diluir 1 mL de la solución resultante para 10 mL con *Fase móvil*.

**Procedimiento:** Inyectar 40  $\mu$ L de la *Solución prueba* y registrar los cromatogramas por, por lo menos, el doble del tiempo de retención del pico principal. Medir las áreas de todos los picos obtenidos. El área de cualquier pico secundario, excepto la del pico principal, no es superior a 0,3% del área total de los picos obtenidos con la solución *prueba*. La suma de las área bajo los picos secundarios, excepto la del pico principal, no es superior a 1,0% del área total de los picos obtenidos con la solución *prueba*. No incluir en los cálculos los picos relativos al solvente.

**Impurezas orgánicas volátiles.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas, utilizando helio, como gas de arrastre; columna capilar de sílice fundida, de 30 m de largo y 0,53 mm de diámetro interno, llenada con policianopropilfenildimetilsiloxano, con espesor de la película de 1,8  $\mu$ m; temperatura de la columna a 40 °C por 20 minutos, rápidamente elevada a 240 °C y mantenida por 20 minutos; temperatura del inyector a 140 °C y temperatura del detector a 260 °C.

*Solución muestra:* Transferir 100 mg de la muestra para un frasco de 10 mL, añadir 5 mL de dimetilacetamida y 1 g de sulfato de sodio anhidro, tapar y calentar a 80 °C por 1 hora.

*Solución de referencia:* preparar la solución, en dimetilacetamida, conteniendo 12,0  $\mu$ g/mL de cloruro de metileno, 1,2  $\mu$ g/mL de cloroformo, 7,6  $\mu$ g/mL de dioxano y 1,6  $\mu$ g/mL de tricloroetileno. Transferir 5 mL de la solución resultante para balón volumétrico de 10 mL, añadir 1 g de sulfato de sodio anhidro, tapar y calentar a 80 °C por 1 hora.

Inyectar réplicas de la *Solución de referencia* a través de "headspace" apropiado. La resolución entre cualquiera de los componentes no debe ser menor que 3. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 15%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, a través de "headspace" apropiado, la *Solución de referencia* y la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Las áreas bajo los picos relativos al cloruro de metileno, cloroformo, dioxano y tricloroetileno obtenidos para la solución *muestra* no deben ser superiores a las áreas bajo los picos relativos al cloruro de metileno, cloroformo, dioxano y tricloroetileno obtenidos para la *Solución de referencia*, correspondiendo, como máximo, 600 ppm, 60 ppm, 380 ppm y 80 ppm, respectivamente.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Como máximo 0,5%.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa, a 60 °C, bajo presión reducida, por 4 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

**A.** Pesar, exactamente, cerca de 1,1 g de la muestra y disolver en 50 mL de la mezcla de agua y etanol (1:4). Titular con hidróxido de sodio 0,5 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sodio 0,5 M SV equivale a 0,1727 g de  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 280 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5  $\mu$ m), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 0,8 mL/minuto.

*Tampón fosfato pH 7,6*: disolver 0,725 g de fosfato de sodio monobásico y 4,472 g de fosfato de sodio dibásico anhidro en 300 mL de agua, diluir para 1000 mL con el mismo solvente y homogeneizar. Transferir 250 mL de la solución resultante para balón volumétrico de 1000 mL, añadir cerca de 980 mL de agua, ajustar el pH para 7,6 con ácido fosfórico y completar el volumen con agua.

*Fase móvil*: mezcla de *Tampón fosfato pH 7,6* y acetonitrilo (3:1).

*Solución de referencia (a)*: disolver cantidad exactamente pesada de omeprazol SQR en mezcla de borato de sodio 0,01 M y acetonitrilo (3:1) y diluir con el mismo solvente para obtener solución a 200  $\mu$ g/mL.

*Solución de referencia (b)*: transferir 5 mL de la *Solución de referencia (a)* para balón volumétrico de 10 mL, completar el volumen con la misma mezcla de borato de sodio 0,01 M y acetonitrilo (3:1), obteniendo solución a 100  $\mu$ g/mL.

*Solución muestra*: disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en mezcla de borato de sodio 0,01 M y acetonitrilo (3:1) y diluir con el mismo solvente para obtener solución a 200  $\mu$ g/mL.

Inyectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución de referencia (b)*. La eficiencia de la columna no debe ser menor que 3000 platos teóricos. El factor de capacidad no es menor que 6,0. El factor de cola no es mayor que 1,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 1,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución de referencia (a)* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la solución de referencia (a) y la solución muestra.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, protegidos de la luz y de la humedad, entre 2 °C y 8 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antisecretor

---

**OXIDO DE MAGNESIO**  
**Magnesium oxidum**


---

MgO; 40,30

óxido de magnesio; 06728 Óxido de magnesio [1309-48-4]

Contiene, por lo menos, 96,0 % y, como máximo, 100,5% de MgO, con relación a la sustancia incinerada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo amorfo, fino y blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua. Soluble en ácidos diluidos, produciendo ligera efervescencia.

## IDENTIFICACIÓN

Disolver cerca de 15 mg de la muestra en 2 mL de ácido nítrico a 20% (p/v) y neutralizar con hidróxido de sodio a 8,5% (p/v). La solución responde a la reacción del ion magnesio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 5 g de la muestra en mezcla de 70 mL de ácido acético SR y 30 mL de agua. Calentar a la ebullición durante 2 minutos, enfriar y completar el volumen para 100 mL con ácido acético 0,045 M. Filtrar, si necesario, a través de filtro de porcelana o sílice, previamente calcinado y tarado, cuya porosidad permita obtener un filtrado límpido. Guardar el residuo eventualmente presente. La solución de referencia es una mezcla (1:1) de la solución descrita a continuación y ácido clorhídrico a 1% (p/v): mezclar 3 mL de la *Solución base de cloruro de cobalto II*, 3 mL de la *Solución base de cloruro férrico*, 2,4 mL de la *Solución base de sulfato cúprico*, preparadas conforme descrito en *Color de líquidos (5.2.12)*, y 1,6 mL de ácido clorhídrico a 1% (p/v). 10 mL de la solución de la muestra no es más colorida que 10 mL de la solución de referencia.

**Sustancias insolubles en el ácido acético.** Lavar, secar y calcinar a 600 °C el residuo eventualmente recogido en el transcurso de la preparación de la solución de la muestra en *Aspecto de la solución*. La masa del residuo no es superior a 5 mg, lo que representa como máximo 0,1%.

**Sustancias solubles y álcalis libres.** A 2 g de la muestra añadir 100 mL de agua y calentar a la ebullición durante 5 minutos. Filtrar en caliente por un filtro de vidrio poroso. A 50 mL del filtrado, añadir dos gotas de rojo de metilo SI y titular con ácido sulfúrico 0,05 M SV. Como máximo 2 mL



de ácido sulfúrico 0,05 M SV son consumidos. Evaporar a la sequedad 25 mL del filtrado y secar entre 100 y 105 °C. La masa del residuo no es superior a 10 mg. Como máximo 2,0%.

**Arsénico (5.3.2.5).** Determinar en 5 mL de la solución muestra obtenida en *Aspecto de la solución*. Proceder conforme descrito en *Método visual*. Como máximo 0,0004% (4 ppm).

**Calcio (5.3.2.7).** Diluir 1,3 mL de la solución muestra obtenida en *Aspecto de la solución* para 150 mL con agua. Proceder conforme descrito en *Ensayo límite para calcio* utilizando 15 mL de esta solución. Como máximo 1,5%.

**Hierro (5.3.2.4).** Disolver 40 mg de la muestra en 5 mL de ácido nítrico 2 M, calentar a la ebullición por 1 minuto y diluir para 50 mL con agua. Diluir 25 mL de la solución obtenida para 45 mL con agua, añadir 2 mL de ácido clorhídrico y seguir conforme descrito en *Método I*. Utilizar 1 mL de *Solución estándar de hierro (1 ppm Fe)*. Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 2 g de la muestra en 35 mL de ácido clorhídrico 3 M y evaporar en baño maría hasta sequedad. Próximo al final de la evaporación, agitar frecuentemente para desintegrar el residuo, de modo de obtener un polvo seco. Disolver el residuo en 20 mL de agua y evaporar hasta sequedad. Disolver nuevamente el residuo en 20 mL de agua, filtrar, si necesario, y diluir con agua para 40 mL. Diluir 20 mL de la solución obtenida para 25 mL con agua y seguir conforme descrito en *Método I*. como máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Pesar 2 g de la muestra y añadir 30 mL de ácido clorhídrico SR. Filtrar, si necesario, añadir 1 mL de cloruro de bario SR, completar el volumen para 50 mL con agua y calentar en baño maría durante 10 minutos. Cualquier opalescencia obtenida no es más intensa que aquella presentada por 0,2 mg de ion sulfato, en igual volumen de líquido, conteniendo las mismas cantidades de los reactivos. Como máximo 0,01% (100 ppm).

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 10,0%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones complejométricas para magnesio (5.3.3.4)*. Incinerar la muestra a 800 °C por 1 hora. Pesar, exactamente, cerca de 0,32 g de la muestra, disolver en 7 mL de ácido clorhídrico 3 M y diluir para 100 mL con agua. Titular 20 mL de la solución obtenida utilizando edetato disódico 0,1 M SV. Cada mL de edetato disódico 0,1 M SV equivale a 4,030 mg de MgO.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. Debe informar si es el óxido de magnesio leve o pesado.

## CATEGORÍA

Adyuvante farmacotécnico, antiácido, laxante hiperosmótico salino.

## ÓXIDO DE ZINC Zinci oxidum

ZnO; 81,41 óxido de zinc; 06730

Óxido de zinc  
[1314-13-2]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de ZnO, con relación a la sustancia incinerada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, amorfo, blanco o levemente amarillento.

**Solubilidad.** Insoluble en agua y etanol. Soluble en ácido acético y amoníaco. Soluble en ácidos minerales diluidos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Adquiere coloración amarilla cuando sometido a fuerte calefacción, que desaparece después del enfriamiento.

**B.** Disolver 0,1 g de la muestra en 1,5 mL de ácido clorhídrico SR y diluir para 5 mL con agua. La solución responde a las reacciones del ion zinc (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 1 g de la muestra en 15 mL de ácido clorhídrico SR. No se observa efervescencia durante la disolución. La solución obtenida es incolora (5.2.12) y no es más opalescente que la *Suspensión de referencia II (5.2.25)*.

**Alcalinidad.** Agitar 1 g de la muestra con 10 mL de agua hirviendo. Añadir dos gotas de fenolftaleína SI y filtrar. Si el filtrado es rojo, no es necesario más que 0,3 mL de ácido clorhídrico 0,1 M para promover el cambio del indicador.

**Cadmio.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción atómica (5.2.13.1)*. Preparar las *Soluciones estándar y muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* disolver 2 g de la muestra en 14 mL de mezcla de agua y ácido nítrico exento de cadmio y plomo (1:1). Hervir por 1 minuto, enfriar y diluir para 100 mL con agua.

*Soluciones estándar:* preparar las soluciones estándar utilizando solución estándar de cadmio (0,1% Cd) y diluyendo con ácido nítrico a 3,5% (v/v) exento de cadmio y plomo.

Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 228,8 nm, utilizando lámpara de cátodo hueco de cadmio como fuente de radiación y llama de acetileno o propano. Como máximo 0,001 % (10 ppm).

**Plomo.** Disolver 2 g de la muestra en 20 mL de agua, y añadir 5 mL de ácido acético glacial en baño maría hasta total disolución. Añadir cinco gotas de cromato de potasio SR. La solución obtenida no produce ninguna turbidez o precipitado.

**Arsénico (5.3.2.5).** Determinar en 0,6 g de la muestra. Proceder conforme descrito en *Método espectrofotométrico, Método I.* como máximo 0,0005% (5 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Disolver 0,5 g de la muestra en 1 mL de ácido clorhídrico SR y diluir para 10 mL con agua. Seguir conforme descrito en el *Método I.* Utilizar *Solución estándar de hierro (100 ppm Fe).* Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra, a 500 °C. Como máximo 1,0%.

## DETERMINACIÓN

Disolver, exactamente, cerca de 0,8 g de la muestra previamente calcinada a 850 °C por 1 hora, en 2 mL de agua y 3 mL de ácido clorhídrico, transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua.

Pipetear 10 mL de esta solución, añadir 80 mL de agua y en seguida añadir una solución de hidróxido de sodio (1 en 50) hasta que aparezcan partículas sólidas en suspensión. Añadir 5 mL de tampón cloruro de amoníaco pH 10,7, dos gotas de negro de eriocromo T SI y titular con edetato disódico 0,05 M SV. Cada mL de edetato disódico 0,05 M SV equivale a 4,071 mg de ZnO.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

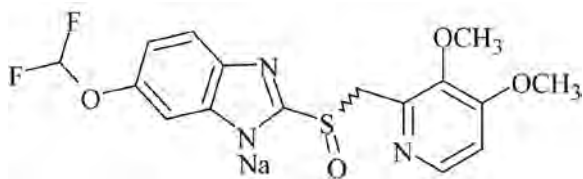
## CLASE TERAPÉUTICA

Protectores dermatológicos.



## PANTOPRAZOL SODICO

### Pantoprazoli natriicum



$C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$ ; 405,35

$C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \cdot 1,5H_2O$ ; 432,37

pantoprazol sódico; 06819

pantoprazol sódico sesquihidratado; 09514

Sal de sodio del 6-(difluorometoxi)-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-benzimidazol (1:1)

[138786-67-1]

Sal de sodio del 6-(difluorometoxi)-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-benzimidazol hidratada (2:2:3)

[164579-32-2]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$ , con relación a la sustancia anhidra.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco, higroscópico.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, soluble en metanol y etanol.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 150 °C a 160 °C, con descomposición.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** -1,0° a +1,0°, con relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución acuosa a 5% (p/v).

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de pantoprazol sódico SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 210 nm a 360 nm, de solución a 0,001% (p/v) en metanol, exhibe máximo en 289 nm.

**C.** Solubilizar 20 mg de la muestra en 1 mL de agua. La solución responde a las reacciones del ion sodio (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución acuosa a 10% (p/v) es límpida (5.2.25) y levemente amarillenta (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 9,0 a 11,5. Determinar en solución acuosa a 2% (p/v).

**Absorción de luz.** La absorbancia máxima de la solución acuosa a 2% (p/v), medida a 440 nm, es de 0,025 y la transmitancia mínima, medida en 650 nm, es de 97%. La absorbancia máxima de la solución acuosa a 10% (p/v), medida a 440 nm, es de 0,1 y la transmitancia mínima, medida en 650 nm, es de 95%.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Determinar en 1 g de muestra, en estufa al vacío a 60 °C, por 4 horas. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Entre 4,5% y 8,0%.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa al vacío a 60 °C, por 4 horas. Como máximo 1,0%.

#### DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Disolver, exactamente, cerca de 0,35 g de la muestra en 50 mL de etanol. Titular con ácido clorhídrico 0,1 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente o utilizar azul de bromofenol SI como indicador, con cambio para color verde. Realizar ensayo en blanco y efectuar las correcciones necesarias. Cada mL de ácido clorhídrico 0,1 M SV equivale a 40,535 mg de  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 290 nm; columna de 150 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de acetonitrilo y agua (75:25).

*Solución muestra:* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en hidróxido de sodio 0,1 M para obtener solución de  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$  a 1 mg/mL. Diluir en tampón fosfato laurilsulfato de sodio pH 6,8 hasta concentración de 0,1 mg/mL. Diluir la solución obtenida, en mezcla de acetonitrilo y agua (50:50) hasta concentración de 10 µg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de pantoprazol sódico SQR en hidróxido de sodio 0,1 M de modo de obtener solución de  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$  a 1 mg/mL. Diluir en tampón fosfato laurilsulfato de sodio pH 6,8 hasta concentración de 0,1 mg/mL. Diluir la solución obtenida en mezcla de acetonitrilo y agua (50:50) hasta concentración de 10 µg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.



**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos principales. Calcular el tenor de  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y bajo refrigeración.

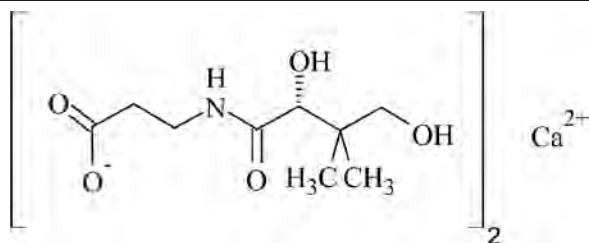
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antisecretores

### PANTOTENATO DE CALCIO Calcii pantothenas



$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$ ; 476,53

pantotenato de calcio; 00317

Sal de calcio de la *N*(2*R*)-2,4-dihidroxi-3,3-dimetil-1-oxobutil]-β-alanina (1:2)

[137-08-6]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, levemente higroscópico.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, soluble en glicerol, poco soluble en acetona y etanol y prácticamente insoluble en éter etílico.

## Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +25,0° a + 27,5°, en relación a la sustancia desecada.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en cloruro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de pantotenato de calcio SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de agua, ácido acético glacial y etanol (20:30:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** disolver 0,2 g de la muestra en agua y completar el volumen para 5 mL con el mismo solvente.

**Solución (2):** diluir 1 mL de la *Solución (1)* a 10 mL con agua.

**Solución (3):** disolver 20 mg de pantotenato de calcio SQR en agua y diluir para 5 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire, nebulizar la placa con ninhidrina SR. Calentar a 110 °C por 10 minutos. La mancha principal en el cromatograma obtenido con la solución (2) corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la solución (3).

**C.** Disolver 2,5 g de la muestra en 50 mL de agua. Transferir 1 mL de esa solución para tubo de ensayo y añadir 1 mL de hidróxido de sodio SR y 0,1 mL de sulfato cúprico SR.

**D.** Responde a las reacciones del ion calcio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 5% (p/v) en agua es límpida e incolora.

**pH (5.2.19).** 6,8 a 8,0. Determinar en una solución a 5% (p/v).

**Ácido 3-aminopropiónico.** Proceder conforme descrito en el ítem B. de IDENTIFICACIÓN. Preparar la *Solución (4)* como descrito a continuación.

**Solución (4):** disolver 10 mg de ácido 3-aminopropiónico SQR en agua y diluir para 50 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire, nebulizar la placa con ninhidrina SR. Calentar a 110 °C por 10 minutos. La mancha correspondiente al ácido 3-aminopropiónico en el cromatograma obtenido con la solución (1) no es más intensa que la mancha en el cromatograma obtenido con la solución (4). Como máximo 0,5%.

**Impurezas orgánicas volátiles.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)* Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas, utilizando mezcla de nitrógeno, aire sintético e hidrógeno (1:1:10) como gases auxiliares a la llama del detector; columna capilar de 30 m de largo y 0,53 mm de diámetro interno, llena con fase estacionaria ligada a 5% de fenilpolisiloxano y 95% a metilpolisiloxano, con espesor de la película de 5 µm; temperatura de la columna de 35 °C a 260 °C (35

°C mantenida durante 5 minutos, aumentada a 175 °C a 8 °C por minuto, aumentada a 260 °C a 35°C y mantenida a esta temperatura por lo menos 16 minutos), temperatura del inyector a 70 °C y temperatura del detector a 260 °C; utilizar helio como gas de arrastre; flujo del gas de arrastre de 1,0 mL/minuto.

**Solución muestra:** disolver en 50 mL de agua, libre de compuestos orgánicos, exactamente, cerca de, 1 g de muestra.

**Solución estándar:** preparar una solución, en agua libre de compuestos orgánicos, conteniendo en cada mL, 10 µg de cloruro de metileno, 1 µg de cloroformo, 2 µg benceno, 2 µg de dioxano y 2 µg de tricloroetileno.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 1 µL de la Solución muestra y de la Solución estándar en el cromatógrafo a gas. Obtener los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Identificar, basado en el tiempo de retención, cualquier pico presente en el cromatograma de la Solución muestra. La presencia y la identificación de los picos en el cromatograma deben ser establecidas comparando los cromatogramas de la Solución muestra y Solución estándar. Límite: benceno 2 ppm, cloroformo 50 ppm, dioxano 100 ppm, cloruro de metileno 500 ppm y tricloroetileno 80 ppm. Cumple la prueba.

**Cloruros (5.3.2.1).** Disolver 1,8 g de la muestra en 40 mL de agua y seguir conforme descrito en *Ensayo límite para cloruros*. Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Disolver 0,5 g de muestra en 10 mL de agua y utilizar 1mL de *Solución estándar de plomo (10 ppm Pb)*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 2 g de muestra. Desecar en estufa, a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 3%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 180 mg de la muestra en 50 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 23,826 mg de  $C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

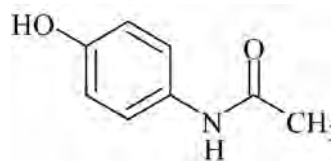
Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Suplemento alimenticio.

## PARACETAMOL

### Paracetamolum



$C_8H_9NO_2$ ; 151,16  
paracetamol; 06827  
*N*-(4-Hidroxifenil) acetamida  
[103-90-2]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_8H_9NO_2$ , con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco, inodoro, con leve sabor amargo.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en agua, soluble en agua hirviendo, fácilmente soluble en etanol, prácticamente insoluble en cloroformo y éter etílico. Soluble en hidróxido de sodio M.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 168 °C a 172 °C.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de identificación B. puede ser omitida si fueren realizadas las pruebas A. y C. La prueba de identificación A. puede ser omitida si fueren realizadas las pruebas B. y C.

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de paracetamol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución de la muestra a 0,0005% (p/v) en mezcla de ácido clorhídrico 0,1 M y metanol (1:100), exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de paracetamol SQR.

**C.** A 10 mL de una solución a 1% (p/v) de la muestra, añadir una gota de cloruro férrico SR. Se desarrolla coloración azul violácea.

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,3 a 6,5. Determinar en la solución saturada.

**Aminofenol libre.** Disolver 0,5 g de la muestra en una mezcla de metanol y agua (1:1) y completar el volumen

para 10 mL con la misma mezcla de solventes. Preparar 10 mL de solución estándar a partir de 0,5 g de paracetamol SQR, exento de 4-aminofenol, y 0,5 mL de solución de 4-aminofenol a 0,005% (p/v), en la misma mezcla de solventes. Añadir, simultáneamente, a la solución muestra y a la solución estándar, 0,2 mL de solución de carbonato de sodio anhidro a 1% (p/v), recientemente preparada. Homogeneizar y dejar en reposo durante 30 minutos. La coloración azul desarrollada en la solución muestra no es más intensa que la solución estándar.

**Cloroacetanilida.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*. Preparar la fase estacionaria disolviendo 8 mg de acetato de sodio en 50 mL de agua, adicionando, en seguida, 20 g de gel de sílice GF<sub>254</sub>. Preparar placas con 0,5 mm de espesor. Utilizar como fase móvil mezcla de cloroformo, benceno y acetona (65:10:25). Aplicar, separadamente, a la placa, 100 µL de la *Solución (1)* y 20 µL de la *Solución (2)*, descritas a continuación.

*Solución (1)*: transferir 1 g de la muestra para un tubo de centrifuga de 15 mL con tapa, añadir 5 mL de éter etílico, agitar mecánicamente, por 30 minutos, y centrifugar a 1000 rpm, por 15 minutos o hasta obtener separación nítida.

*Solución (2)*: solución de p-cloroacetanilida a 10 µg/mL en etanol.

Desarrollar el cromatograma en sistema abierto hasta que la fase móvil alcance, por lo menos, 12 cm del origen. Retirar la placa, dejar secar al aire y mantener, por 30 minutos, bajo luz ultravioleta (254 nm) a una distancia de 4 cm. Localizar las manchas bajo luz ultravioleta de 365 nm. Cualquier mancha fluorescente azul producida por la *Solución (1)*, con Rf entre 0,5 y 0,6, no es mayor o más intensa que aquella producida por la *Solución (2)*. Como máximo 0,001%.

**Sustancias fácilmente carbonizables.** Disolver 0,5 g de la muestra en 5 mL de ácido sulfúrico. La coloración de la solución obtenida no es más intensa que la de la *Solución estándar de color SC A (5.2.12)*.

**Cloruros (5.3.2.1).** Agitar 1 g de la muestra con 25 mL de agua, filtrar y añadir 1 mL de ácido nítrico 2 M. Como máximo 0,014% (140 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Agitar 1 g de la muestra con 25 mL de agua, filtrar cuantitativamente para tubo de Nessler. Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Sulfuros.** Pesar cerca de 2,5 g de la muestra en matraz de 50 mL. Añadir 5 mL de etanol y 1 mL de ácido clorhídrico M. Humedecer, con agua, un papel de filtro impregnado con acetato de plomo y colocar sobre vidrio de reloj. Cubrir el matraz con el vidrio de reloj de tal forma que una de las puntas del papel quede en la abertura del frasco. Calentar en placa calefactora hasta ebullición. Ninguna mancha o coloración aparece en el papel con acetato de plomo.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 1 g de la muestra en mezcla de acetona y agua (85:15) y diluir para 20 mL con la misma mezcla de solventes. Transferir 12 mL de la solución obtenida para tubo de Nessler y proceder conforme descrito en el *Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 0,5%. **Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,15 g de muestra, disolver en 50 mL de hidróxido de sodio 0,1 M, añadir 100 mL de agua, agitar mecánicamente por 15 minutos y añadir agua suficiente para 200 mL. Homogeneizar y filtrar. Diluir 10 mL del filtrado para 100 mL con agua. Transferir 10 mL de la solución resultante para balón volumétrico de 100 mL, añadir 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y completar el volumen con agua. Preparar la solución estándar en la misma concentración, utilizando hidróxido de sodio 0,01 M como solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 257 nm, utilizando hidróxido de sodio 0,01 M para ajuste del cero. Calcular el tenor de C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> en la muestra a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando A (1%, 1 cm) = 715, en 257 nm.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados y opacos.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Analgésico y antipirético.

## PARACETAMOL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Extraer cantidad del polvo equivalente a 0,5 g de paracetamol con 20 mL de acetona. Filtrar, evaporar el filtrado y secar a 105 °C. El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos obtenidos en el espectro de paracetamol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Calentar hasta ebullición 0,1 g del residuo obtenido en la prueba A. de identificación con 1 mL de ácido clorhídrico por tres minutos, añadir 10 mL de agua y enfriar. Ningún precipitado es producido. Añadir 0,05 mL de dicromato de

potasio 0,0167 M. Se desarrolla coloración violeta, que no cambia para roja.

C. La temperatura de fusión (5.2.2) del residuo obtenido en la prueba A. de identificación es de, aproximadamente, 169 °C.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* tampón fosfato pH 5,8, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en tampón fosfato pH 5,8 hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 243 nm (5.2.14), en comparación con una solución de paracetamol SQR a 0,0017% (p/v) en tampón fosfato pH 5,8. Utilizar el mismo solvente para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_9NO_2$  disuelto en el medio a partir de las lecturas obtenidas.

*Tolerancia:* no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_8H_9NO_2$  se disuelven en 30 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**4-Aminofenol.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 272 nm; columna de 200 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a octadecilsilano (10  $\mu$ m); flujo de la *Fase móvil* de 2 mL/minuto.

*Fase móvil:* preparar solución de butanosulfonato de sodio 0,01 M utilizando como solvente mezcla de agua, metanol y ácido fórmico (85:15:0,4).

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 1 g de paracetamol para balón volumétrico de 100 mL, añadir 15 mL de metanol y agitar. Completar el volumen con agua, homogeneizar y filtrar.

*Solución (2):* preparar solución a 0,001% (p/v) de 4-aminofenol en metanol 15% (v/v).

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de la *Solución (1)* y de la *Solución (2)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El área bajo el pico correspondiente al 4-aminofenol obtenido en el cromatograma con la solución (1) no es mayor que el pico principal obtenido en el cromatograma con la solución (2).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte y mezcla de cloroformo, acetona y tolueno (65:25:10) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 200  $\mu$ L de la *Solución (1)* y 40  $\mu$ L de cada una de las *Soluciones (2)*, (3) y (4), descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 1 g de paracetamol para un tubo de centrífuga de 15 mL con tapa de vidrio esmerilada. Añadir 5 mL de éter etílico y agitar mecánicamente por 30 minutos. Centrifugar a 1000 rotaciones por minuto, durante 15 minutos o hasta obtener sobrenadante límpido. Utilizar el sobrenadante.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 10 mL con etanol.

*Solución (3):* preparar solución a 0,005% (p/v) de *p*-cloroacetanilida en etanol.

*Solución (4):* disolver 0,25 g de *p*-cloroacetanilida y 0,1 g de paracetamol en etanol y completar el volumen para 100 mL.

Desarrollar el cromatograma en cuba no saturada, hasta la fase móvil alcanzar 14 cm del origen. Retirar la placa, secar con el auxilio de corriente de aire caliente y examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha correspondiente a la *p*-cloroacetanilida obtenida en el cromatograma con la solución (1) no es más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma con la solución (3). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la solución (2) con valor de R<sub>f</sub> inferior al de la *p*-cloroacetanilida no es más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma con la solución (3). La prueba sólo es válida si el cromatograma obtenido con la solución (4) muestra dos manchas principales nitidamente separadas, siendo que la mancha correspondiente a *p*-cloroacetanilida presenta R<sub>f</sub> de mayor valor.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,15 g de paracetamol para balón vo-





lumétrico de 200 mL. Añadir 50 mL de hidróxido de sodio 0,1 M, 100 mL de agua, agitar mecánicamente por 15 minutos y completar el volumen con agua. Homogeneizar, filtrar y diluir 10 mL del filtrado para 100 mL con agua. Transferir 10 mL de la solución resultante para balón volumétrico de 100 mL, añadir 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y completar el volumen con agua. Preparar solución estándar de paracetamol en hidróxido de sodio 0,01 M, en la misma concentración final. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 257 nm (5.2.14), utilizando hidróxido de sodio 0,01 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_9NO_2$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 715$ , en 257 nm, en hidróxido de sodio 0,01 M.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 243 nm; columna de 300 mm y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano, mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/ minuto.

*Fase móvil*: mezcla de agua y metanol (75:25).

*Solución muestra*: disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en la *Fase móvil*. Agitar mecánicamente por 10 minutos y dejar en ultrasonido por 5 minutos. Diluir con el mismo solvente hasta la concentración de 10 µg/mL.

*Solución estándar*: disolver cantidad exactamente pesada de paracetamol SQR en la *Fase móvil* para obtener solución a 10 µg/mL.

La eficiencia de la columna no debe ser inferior a 1000 platos teóricos/metro. El factor de cola no es mayor que 2. El desvío estándar relativo para las áreas de réplicas de los picos registrados para la solución *estándar* no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir el área promedio de los picos. Calcular el tenor de  $C_8H_9NO_2$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas para la solución *estándar* y *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## PARACETAMOL SOLUCIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90% y, como máximo, 110% de la cantidad declarada de  $C_8H_9NO_2$ .

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de identificación A. puede ser omitida si fueren realizadas las pruebas B. y C. La prueba de identificación

C. puede ser omitida si fueren realizadas las pruebas A. y B.

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método A. de *Determinación*, exhibe máximo de absorción en 249 nm, idéntico al observado en el espectro de la solución estándar.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de cloruro de metileno y metanol (4:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación:

*Solución (1)*: diluir la solución oral en metanol hasta concentración de 1 mg/mL.

*Solución (2)*: disolver 10 mg de paracetamol SQR en metanol y completar el volumen para 10 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta. La mancha principal obtenida con la solución (1) corresponde en posición a aquella obtenida con la solución (2).

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

Determinación de volumen (5.1.2). Cumple la prueba.

**Prueba de goteo** (5.1.8). Cumple la prueba.

**pH** (5.2.19). 3,8 a 6,5.

## ENSAYOS DE PUREZA

**4-Aminofenol.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 272 nm; columna de 200 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 µm), mantenida a temperatura de 25 °C; flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/ minuto.

*Fase móvil*: preparar solución de butanosulfonato de sodio 0,01 M, utilizando como solvente mezcla de agua, metanol y ácido fórmico (85:15:0,4).

*Solución (1)*: preparar solución a 4,8 mg/mL de la muestra en *Fase móvil*. Filtrar si necesario.

*Solución (2)*: preparar solución a 24 µg/mL de 4-aminofenol SQR en *Fase móvil*.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución (1)* y de la *Solución (2)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El área bajo el pico co-

responder al 4-aminofenol obtenido en el cromatograma con la solución (1) no es mayor que el pico principal obtenido en el cromatograma con la solución (2) (0,5%). En el cromatograma obtenido con la Solución (1), puede haber picos con un largo tiempo de retención debido a la presencia de conservantes en la formulación.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volumen de la solución oral para balón volumétrico y diluir en metanol de modo de obtener solución a 1 mg/mL. Transferir 1 mL de la solución resultante para balón volumétrico de 100 mL, añadir 1 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, completar el volumen con metanol y homogeneizar. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando los mismos solventes. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 249 nm, utilizando solución metanólica de ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_8H_9NO_2$  en la solución oral, a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 880$ , en 249 nm.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 243 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ), mantenida a la temperatura de 25 °C; flujo de la Fase móvil de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua y metanol (75:25).

*Solución muestra:* transferir volumen, precisamente medido, de solución oral equivalente a 200 mg de paracetamol para balón volumétrico de 200 mL, completar el volumen con Fase móvil y homogeneizar. Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con Fase móvil, homogeneizar y filtrar.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de paracetamol SQR en Fase móvil para obtener concentración final de 0,01 mg/mL.

El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu\text{L}$  de la Solución estándar y de la Solución muestra, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_8H_9NO_2$  en la solución oral a partir de las

respuestas obtenidas con la solución estándar y la solución muestra.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

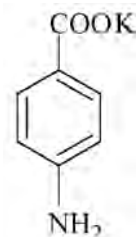
Conservar al abrigo de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## PARAMINOBENZOATO DE POTASIO

### Kalli 4-aminobenzoas



$C_7H_6KNO_2$ ; 175,23

Sal de potasio del ácido 4-aminobenzoico (1:1)  
[138-84-1]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,0% de  $C_7H_6KNO_2$  con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, cristalino.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, poco soluble en etanol y prácticamente insoluble en éter etílico.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,001% (p/v) en hidróxido de sodio 0,001 M, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de paraminobenzoato de potasio SQR.

**B.** Disolver cerca de 400 mg de la muestra en 10 mL de agua. Añadir 1 mL de ácido clorhídrico 3 M, filtrar y lavar el precipitado con dos alícuotas de 5 mL de agua fría. Lavar con etanol y dejar recristalizar. Desechar el precipitado obtenido a 110 °C por una hora. El punto de fusión (5.2.2) del ácido paraminobenzoico así obtenido es entre 186,0 °C y 189,5 °C.

**C.** La solución a 1% (p/v) de la muestra responde a las reacciones del ion potasio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 8,0 a 9,0. Determinar en la solución 5% (p/v).

## Sustancias volátiles diazotadas.

*Solución (1):* disolver 10 mg de p-toluidina en 5 mL de metanol en balón volumétrico de 100 mL. Completar el

volumen con agua y homogeneizar. Transferir 1 mL de esta solución para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar.

**Solución (2):** transferir 5 g de aminobenzoato de potasio para un frasco volumétrico de 50 mL. Añadir una cantidad de hidróxido de sodio *M* suficiente para disolver la muestra y tornar el medio alcalino con relación a la fenolftaleína. Completar el volumen para 50 mL. Destilar en sistema de destilación con arrastre de vapor y coleccionar cerca de 95 mL del destilado en un frasco de 100 mL. Completar con agua hasta el volumen y mezclar.

**Procedimiento:** transferir 20 mL de la *Solución (1)* y 20 mL de la *Solución (2)*, separadamente, para balones volumétricos de 100 mL. Realizar ensayo en blanco, transfiriendo 20 mL de agua para un tercer balón volumétrico de 100 mL. Añadir 5 mL de ácido clorhídrico *M* a cada uno de los balones volumétricos y enfriar en baño de hielo. Añadir, gota a gota, bajo agitación, 2 mL de nitrito de sodio 0,1 *M* SV. Dejar en reposo durante 5 minutos para que la reacción de diazotación se complete. Añadir, rápidamente, 10 mL de solución de guayacol enfriada, preparada recientemente por la disolución de 0,2 g de guayacol en 100 mL de hidróxido de sodio *M*. Homogeneizar y dejar en reposo por 30 minutos. Determinar la absorbancia (5.2.14) de las soluciones en 405 nm, utilizando el ensayo en blanco para ajuste del cero. La absorbancia de la *Solución (2)* no debe ser mayor que la presentada por la *Solución (1)* (0,002%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método IV*. Utilizar 1 g de la muestra en crisol de sílice. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Disolver 1,8 g de la muestra en 40 mL de agua y seguir conforme descrito en *Ensayo límite para cloruros*. Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Disolver 6 g de la muestra en 40 mL de agua y seguir conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Pesar, exactamente, cerca de 1 g a 2 g de muestra y secar al vacío a 105 °C por 2 horas. Como máximo 1,0%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 500 mg de la muestra y transferir para un matraz. Añadir 25 mL de agua y 25 mL de ácido clorhídrico 3 *M*. Mezclar y enfriar en baño de hielo. Titular con nitrito de sodio 0,1 *M* SV. Determinar el punto final potenciométricamente, utilizando un electrodo calomelano de platino. Cada mL de nitrito de sodio 0,1 *M* SV equivale a 17,523 mg de  $C_7H_6KNO_2$

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Analgésico

## PERCLORATO DE POTASSIO Kalli perchloras

$KClO_4$ ; 138,55

perclorato de potasio; 09834

Sal de potasio del ácido perclórico (1:1)  
[7778-74-7]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de  $KClO_4$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, cristalino o cristales incoloros.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Preparar solución a 10% (p/v) de la muestra en agua y añadir algunas gotas de cloruro de metiltioninio SR. Produce precipitado violeta.

**B.** Disolver 0,1 g de la muestra en 5 mL de agua. Añadir 5 mL de índigo carmín SR y calentar hasta ebullición. El color de la solución no desaparece.

**C.** Responde a las reacciones del ion potasio (5.3.1.1).

**D.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

**E.** Responde a las reacciones del ion clorato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución acuosa a 1% (p/v) es límpida (5.2.25) e incolora (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 5,0 a 6,5. Determinar en solución acuosa a 1,4% (p/v).

**Acidez o alcalinidad.** Pesar, exactamente, cerca de 5 g de la muestra y añadir 90 mL de agua. Calentar hasta ebullición. Dejar enfriar y filtrar. Diluir el filtrado para 100 mL con agua libre de dióxido de carbono. A 5 mL de esta solución, añadir 5 mL de agua y 0,1 mL de fenolftaleína SI. No más que 0,25 mL de hidróxido de sodio 0,01 *M* son necesarios para el cambio de color del indicador. A otros 5 mL de esa solución, añadir 5 mL de agua y 0,1 mL de solución de verde de bromocresol SI. No más que 0,25 mL de ácido clorhídrico 0,01 *M* son necesarios para cambiar el color del indicador.

**Impurezas orgánicas volátiles.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas, uti-

lizando mezcla de nitrógeno, aire sintético e hidrógeno (1:1:10) como gases auxiliares a la llama del detector; columna capilar de 30 m de largo y 0,53 mm de diámetro interno, llenada con fase estacionaria ligada a 5% de fenilpolisiloxano y 95% a metilpolisiloxano, con espesor de la película de 5 µm; temperatura de la columna de 35°C a 260 °C (35 °C mantenida durante 5 minutos, aumentada a 175 °C a 8 °C por minuto, aumentada a 260 °C a 35°C y mantenida a esta temperatura por lo menos 16 minutos), temperatura del inyector a 70 °C y temperatura del detector a 260 °C; utilizar helio como gas de arrastre; flujo del gas de arrastre de 1 mL/minuto.

**Solución muestra:** Disolver en 50 mL de agua, libre de compuestos orgánicos, exactamente, cerca de 1 g de la muestra.

**Solución estándar:** preparar una solución, en agua libre de compuestos orgánicos, conteniendo en cada mL, 10 µg de cloruro de metileno, 1 µg de cloroformo, 2 µg benceno, 2 µg de dioxano y 2 µg de tricloroetileno.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 1 µL de la Solución muestra y de la Solución estándar en el cromatógrafo a gas. Obtener los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Identificar, basado en el tiempo de retención, cualquier pico presente en el cromatograma de la Solución muestra. La presencia y la identificación de los picos en el cromatograma deben ser establecidas comparando los cromatogramas de la Solución muestra y Solución estándar. Límite: benceno 2 ppm, cloroformo 50 ppm, dioxano 100 ppm, cloruro de metileno 500 ppm y tricloroetileno 80 ppm. Cumple la prueba.

**Sustancias Insolubles.** Disolver 20 g de la muestra en 150 mL de agua tibia. Filtrar en un filtro de porosidad media, previamente pesado. Lavar con tres porciones de 50 mL de agua tibia. Secar el residuo a 105 °C por 3 horas. El peso del residuo no excede 0,005% (50 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Pesar 10 g de la muestra y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para cloruros*. Como máximo 0,003% (30 ppm).

**Cloruros y cloratos (5.3.2.1).** Pesar, exactamente, cerca de 3,5 g de la muestra, añadir 30 mL de agua, 1 mL de ácido nítrico y 0,1 g de nitrito de sodio. Dejar enfriar y proceder conforme *Ensayo límite para cloruros*. Como máximo 0,01% (100 ppm) (calculado como cloruros).

**Sodio.** Preparar una solución a 10% de la muestra. Sumergir un ansa en esta solución y llevar a la llama. No aparece coloración amarilla pronunciada en la llama.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Pesar, exactamente, cerca de 1 g de la muestra y disolver en 40 mL de agua. Proceder conforme *Ensayo límite para sulfatos*. Utilizar 0,25 mL de la solución estándar. Como máximo 0,012% (120 ppm).

**Calcio.** La opalescencia desarrollada en la *Preparación muestra* después de 15 minutos no es más intensa que en

la *Preparación estándar*, preparada de manera semejante. Como máximo 100 ppm.

**Preparación muestra:** pesar, exactamente, cerca de 5 g de la muestra transferir para un matraz y añadir 90 mL de agua. Calentar hasta la ebullición. Dejar enfriar, filtrar para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua destilada libre de dióxido de carbono. En un tubo de Nessler, mezclar 0,2 mL de solución estándar etanólica de calcio (100 ppm Ca) y 1 mL de oxalato de amonio SR. Después de 1 minuto, añadir 1 mL de ácido acético 2 M y 15 mL de la solución conteniendo la muestra anteriormente preparada.

**Preparación estándar:** transferir para un tubo de Nessler (capacidad de 50 mL y 22 mm de diámetro interno) 0,2 mL de solución estándar etanólica de calcio (100 ppm Ca) y mezclar con 1 mL de oxalato de amonio SR. Aguardar 1 minuto, añadir 7,5 mL de la solución estándar de calcio (10 ppm Ca), 1 mL de ácido acético diluido y 7,5 mL de agua destilada.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 2 g de la muestra en 25 mL de agua, ajustar el pH para la banda entre 3,0 y 4,0 con ácido acético M o hidróxido de amonio 6 M. diluir con agua y homogeneizar. Proceder conforme *Ensayo límite para metales pesados, Método I*. como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra, en gel de sílice. Desecar por 12 horas. Como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en columna por cambio iónico (5.2.17.3)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector por conductividad, columna cromatográfica de 7,5 cm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con gel poroso de poliácido o polimetacrilato con grupos de amoniaco cuaternaria con, cerca de, 10 µm; flujo de la *Fase móvil* de 1,2 mL/minuto.

**Fase móvil:** disolver 1,66 g de ácido ftálico en 1000 mL de agua. Ajustar el pH para 4,5 con, aproximadamente, 0,45 g de hidróxido de litio. Filtrar.

**Solución muestra:** disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en agua para obtener solución a 0,5 mg/mL. Transferir 20 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua, obteniendo solución a 0,1 mg/mL.

**Solución estándar:** disolver cantidad, exactamente pesada, de perclorato de potasio SQR en agua para obtener solución a 0,5 mg/mL. Transferir 20 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua, obteniendo solución a 0,1 mg/mL.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 50 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular

p



el tenor de  $\text{KClO}_4$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *solución estándar* y la *solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antitiroideo

### PERMANGANATO DE POTASIO Kalli permanganas

$\text{KMnO}_4$ ; 158,03  
permanganato de potasio; 07000  
Sal de potasio del ácido permangánico (1:1)  
[7722-64-7]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de  $\text{KMnO}_4$ , con relación a la sustancia desecada.

**Cuidado:** explosiones peligrosas pueden ocurrir si es colocado en contacto con sustancias orgánicas o fácilmente oxidables, tanto en solución como en el estado seco.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Cristales violeta oscuro, con brillo metálico, inodoros, inalterables al aire.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua hirviendo y soluble en agua fría.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 50 mg de la muestra en 5 mL de agua. Añadir 1 mL de etanol y 0,3 mL de hidróxido de sodio SR. Se desarrolla coloración verde. Calentar hasta ebullición. Se forma un precipitado castaño oscuro.

**B.** Responde a las reacciones del ion permanganato (5.3.1.1).

**C.** Filtrar la mezcla obtenida en la prueba A. de identificación. El filtrado responde a las reacciones del ion potasio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 0,75 g de la muestra en 25 mL de agua y añadir 3 mL de etanol. Calentar hasta ebullición durante 2 minutos. Enfriar y completar el volumen para 30 mL con agua. Filtrar. La solución obtenida es incolora (5.2.12).

**Sustancias insolubles en agua.** Disolver, bajo calefacción, 0,5 g de la muestra en 50 mL de agua. Filtrar con filtro de

vidrio de porosidad media, previamente tarado y lavado con agua, hasta obtener un filtrado incoloro. Recolectar el residuo y secar en estufa a  $(102,5 \pm 2,5)$  °C. La masa del residuo no es superior a 5 mg (1,0%).

**Cloruros (5.3.2.1).** A 10 mL de la solución resultante del *Aspecto de la solución*, completar el volumen para 15 mL con agua. Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** A 12 mL de la solución resultante del *Aspecto de la solución*, completar el volumen para 15 mL con agua. Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar, bajo presión reducida, sobre gel de sílice, por 18 horas. Como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,125 g de la muestra y disolver en 25 mL de agua. Añadir una solución previamente preparada de 2 mL de ácido sulfúrico en 5 mL de agua, y 50 mL de ácido oxálico 0,05 M SV. Calentar la solución a cerca de 80 °C. Titular el exceso de ácido oxálico con permanganato de potasio 0,02 M SV hasta que sea producida coloración rosa pálida, persistente por 15 segundos. Cada mL de ácido oxálico 0,05 M SV equivale a 3,161 mg de  $\text{KMnO}_4$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiséptico tópico.

### PETROLATO BLANCO

petrolato blanco; 09104

Mezcla purificada de hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Puede contener estabilizante adecuado.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Masa untuosa, semisólida, blanca o levemente amarillenta, prácticamente inodora e insípida.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en benceno, cloroformo, éter etílico, éter de petróleo, disulfuro de carbono, aceites, prácticamente insoluble en glicerol y etanol.

**Constantes físico químicas.**

**Densidad relativa (5.2.5):** 0,815 a 0,880. Determinar a 60 °C.

**Banda de fusión (5.2.2):** 38 °C a 60 °C.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Color de líquidos (5.2.12).** Fundir cerca de 10 g de la muestra en baño maría y transferir 5 mL del líquido para un tubo de ensayo de vidrio transparente, de aproximadamente 16 mm de diámetro y 150 mm de largo. El líquido derretido y caliente no debe ser más oscuro que una solución preparada por la mezcla de 1,6 mL de *Solución base de cloruro férrico* y 3,4 mL de agua en un tubo semejante. Realizar la comparación contra un fondo blanco, siendo que los tubos deben ser sostenidos directamente contra el fondo en un ángulo en el cual no haya fluorescencia.

**Acidez o alcalinidad.** Pesar 35 g de la muestra en un matraz y añadir 100 mL de agua hirviendo. Cubrir, colocar en una placa de calefacción y mantener a temperatura de ebullición de la agua durante 5 minutos. En seguida, dejar en reposo hasta separación de las fases. Retirar la capa acuosa y transferirla para Erlenmeyer. Lavar la muestra con dos porciones adicionales de 50 mL de agua hirviendo. Reunir las tres capas acuosas (la primera, más las aguas de lavado), añadir 0,1 mL de fenolftaleína SI y calentar a ebullición. La solución no debe tornarse rosa. Caso la solución permanezca incolora, añadir 0,1 mL de anaranjado de metilo SI. La solución no se torna roja o rosa.

**Consistencia**

*Aparatos.* Determinar la consistencia utilizando un penetrómetro, el cual debe poseer un pistón metálico pulido, de 150 g, en forma de cono y una punta de acero destacable. La punta del cono debe tener un ángulo de 30° y la extremidad truncada un diámetro de (0,381 ± 0,025) mm. El diámetro de la base de la punta debe ser de (8,38 ± 0,05) mm y el largo de la punta debe ser de (14,94 ± 0,05) mm. La porción restante del cono debe tener un ángulo de 90°, altura de cerca de 28 mm y diámetro máximo en la base de cerca de 65 mm. Los recipientes para la prueba deben ser cilindros metálicos de fondo chato, cuyo diámetro debe ser de (100 ± 6) mm y altura de, por lo menos, 65 mm. Ellos deben ser fabricados con metal de 1,6 mm y deben presentar tapas bien vedadas e impermeables al agua.

*Procedimiento:* calentar, en horno, cantidad suficiente de la muestra a (82 ± 2,5) °C y transferir para los cilindros previamente calentados a la misma temperatura, completando hasta 6 mm del borde. Enfriar a (25 ± 2,5) °C por un período de, por lo menos, 16 horas, protegiendo de la exposición al ambiente. Dos horas antes de la prueba, colocar los cilindros en un baño maría a (25 ± 0,5) °C. Si la temperatura ambiente está abajo de 23,5 °C o arriba de 26,5 °C, ajustar la temperatura del cono a (25 ± 0,5) °C, colocándolo en un baño maría. Sin provocar disturbios en la superficie de la muestra, colocar el cilindro en la mesa del penetrómetro y bajar el cono hasta que la punta toque la superficie de la muestra en un punto de 25 mm a 38 mm abajo del borde del cilindro. Iniciar de cero la escala del aparato y liberar rápidamente el pistón, entonces dejarlo libre por 5 segundos. Fijar el pistón y realizar la lectura. Hacer tres o más lecturas, cada una distanciada de la otra, de modo que no haya sobreposición de las áreas de penetración. Cuando la penetración exceda 20 mm, usar un recipiente separado

con la muestra para cada prueba. Leer la penetración hasta décimos de milímetro. Calcular el promedio de tres o más lecturas y realizar más pruebas hasta un total de 10 si los resultados individuales difieren del promedio por más de 3%. El promedio de todas las pruebas debe ser, como mínimo, 10 mm y, como máximo, 30 mm, indicando un valor de consistencia entre 100 y 300.

**Ácidos orgánicos.** Pesar 20 g de la muestra y añadir 100 mL de una mezcla de etanol previamente neutralizado con hidróxido de sodio 0,1 M y agua (1:2). Agitar la solución y calentar hasta la ebullición. Añadir 1 mL de fenolftaleína SI y titular rápidamente con hidróxido de sodio 0,1 M SV, bajo agitación vigorosa, hasta coloración rosa observada en la capa hidroalcohólica. Como máximo 0,4 mL de hidróxido de sodio 0,1 M SV es necesario para promover el cambio del indicador.

**Aceites fijos, grasas y resina.** Calentar 10 g de la muestra con 50 mL de hidróxido de sodio 5 M a 100 °C por 30 minutos. Separar la capa acuosa y acidificarla con ácido sulfúrico 2,5 M. No debe haber separación de ningún material oleoso o sólido.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 2 g de la muestra. No debe haber liberación de olor irritante durante la calefacción. Como máximo 0,05%.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Excipiente.

---

**PETROLATO LÍQUIDO**  
**Paraffinum liquidum**


---

petrolato líquido; 09388

Aceites de la parafina  
[8012-95-1]

Mezcla de hidrocarburos líquidos obtenidos del petróleo.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido oleoso, límpido, incoloro y no fluorescente a la luz del día.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, poco soluble en etanol y miscible con hidrocarburos.

**Constantes físico químicas.**

**Densidad Relativa (5.2.5):** 0,827 a 0,890. **Viscosidad (5.2.7):** 110 mPa.s a 230 mPa.s.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellas observadas en el espectro de petrolato líquido SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** En un tubo de ensayo, hervir cuidadosamente 1 mL de la muestra, conjuntamente con 1 mL de hidróxido de sodio 0,1 M, con agitación continua en torno de 30 segundos. Dejar enfriar a temperatura ambiente, formando dos fases. Añadir la fase acuosa 0,1 mL de fenoltaleína SI. Produce coloración rosa.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Agitar vigorosamente 10 mL de muestra con 20 mL de agua hirviendo por 1 minuto. Separar la fase acuosa y filtrar. A 10 mL de filtrado, añadir 0,1 mL de fenoltaleína SI. La solución es incolora. No más que 0,1 mL de hidróxido de sodio 0,1 M son necesarios para cambiar el color del indicador para rosa.

**Hidrocarburos aromáticos policíclicos.** Usar reactivos para espectrofotometría. Introducir 25 mL en un embudo de separación con tapa esmerilada de 125 mL. Añadir 25 mL de hexano previamente agitado dos veces con 5 mL de dimetilsulfóxido. Mezclar y añadir 5 mL de dimetilsulfóxido. Agitar vigorosamente por 1 minuto y dejar de reposo para formación de dos fases. Transferir la capa de abajo para un segundo embudo de separación y añadir 2 mL más de hexano y agitar vigorosamente. Dejar de reposo para formación de dos fases. Separar la capa de abajo y medir la absorbancia (5.2.14) entre 260 nm a 420 nm Preparar blanco en paralelo utilizando la capa de abajo obtenida en la agitación vigorosa en embudo de separación de 5 mL de dimetilsulfóxido con 25,0 mL de hexano. Preparar una solución estándar de naftaleno a 7 mg/L en isooctano y medir la absorbancia a 275 nm, utilizando isooctano como blanco. En ningún largo de onda entre 260 nm y 420 nm la absorbancia de la solución prueba excede un tercio de la absorbancia de la solución estándar a 275nm.

**Sustancias carbonizables.** Usar un tubo con tapa esmerilada de aproximadamente 125 mm de largo y 18 mm de diámetro interno, graduado en 5 mL y 10 mL; lavar con solución de limpieza ácido crómico, enjuagar con agua y secar. Introducir 5 mL de la muestra y 5 mL de ácido sulfúrico libre de nitrógeno. Insertar la tapa y agitar lo más vigorosamente posible en la dirección longitudinal del tubo por 5 segundos. Después de la retirada de la tapa, colocar inmediatamente el tubo en un baño de agua, evitando el contacto del tubo con el fondo o lateral del baño, y calentar. Después de 2 minutos, 4 minutos, 6 minutos y 8 minutos retirar el tubo del baño y agitar lo más vigorosamente posible en la dirección longitudinal del tubo por cinco segundos. En el final de 10 minutos de calefacción, retirar el tubo del baño de agua y dejar en reposo por 10 minutos. Centrifugar a 2000 g por 5 minutos. Transferir 4 mL de la capa superior para un tubo de ensayo limpio. La coloración no es más intensa (5.2.12) que 4 mL de una mezcla de 0,6

mL de una solución estándar marrón y 9,4 mL de una solución de ácido clorhídrico a 1% (p/v). La capa inferior no es de coloración más intensa que una mezcla de 0,5 mL de Solución base de sulfato cúprico, 1,5 mL de Solución base de cloruro cobaltoso, 3 mL de Solución base de cloruro férrico y 2 mL de ácido clorhídrico a 1% (p/v).

**Parafinas sólidas.** Secar cantidad suficiente de muestra por calefacción a 100 °C por 2 horas y enfriar en un desecador con ácido sulfúrico. Acondicionar en un tubo de vidrio con diámetro interno de 25 mm, cerrar el tubo y colocar en baño de agua helada. Después de 4 horas, el líquido es suficientemente translúcido para verse fácilmente una línea negra de ancho 0,5 mm en un fondo blanco, cuando es puesto verticalmente atrás del tubo.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

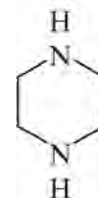
## CATEGORÍA

Ayudante farmacotécnico.

---

**PIPERAZINA**  
**Piperazinum**


---



$C_4H_{10}N_2$ ; 86,14  
 piperazina; 07099  
 Piperazina  
 [110-85-0]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_4H_{10}N_2$ , con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Grumos o copos blancos o blanquecinos, olor amoniacal.

**Solubilidad.** Soluble en agua y en etanol, insoluble en éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** entre 109 °C y 113 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver cerca de 0,2 g de la muestra en 5 mL de ácido clorhídrico diluido y añadir, con agitación, 1 mL de solu-

ción de nitrito de sodio a 50% (p/v). Enfriar en baño de hielo por 15 minutos, agitar, si necesario, para inducir la cristalización. Filtrar el precipitado en embudo de fondo poroso, lavar el precipitado con 10 mL de agua fría y desecar a 105 °C: a *N,N'*-dinitrosopiperazina así obtenida, funde entre 156 °C y 160 °C.

**B.** Responde a las reacciones del ion citrato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 10 g de la muestra en agua y diluir para 50 mL utilizando el mismo solvente. La solución obtenida no es más colorida (5.2.12) que la solución referencia preparada por la adición de 2 mL de *Solución base de cloruro férrico* en agua y diluida para 50 mL con el mismo solvente, cuando comparadas en tubos de Nessler.

**Aminas Primarias y Amoníaco.** Disolver 0,2 g de la muestra en 10 mL de agua, añadir 1 mL de acetona y 0,5 mL de solución recientemente preparada de nitroprusiato de sodio a 10% (p/v). Mezclar y dejar en reposo por 10 minutos. Medir la absorbancia (5.2.14) de esta solución a 520 nm y a 600 nm, preparando el blanco de la misma manera que la solución anteriormente descrita, excepto por la muestra. La razón entre la absorbancia a 600 nm y la absorbancia a 520 nm es como máximo 0,5 (equivale a cerca de 0,7% de aminas primarias y amoníaco).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 2%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso* (5.3.3.5). Pesar, exactamente, cerca de 0,15 g de la muestra y disolver en 75 mL de ácido acético glacial. Titular potenciométricamente con ácido perclórico 0,1 M SV, utilizar el sistema electrodo plata-vidrio. Al aproximarse el punto de cambio, calentar la solución a 68-70 °C, en seguida completar la titulación. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 4,307 mg de  $C_4H_{10}N_2$

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO** En recipientes herméticos protegidos de la luz.

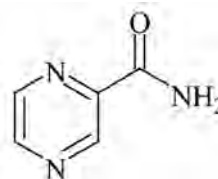
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antihelmíntico.

## PIRAZINAMIDA Pyrazinamidum



$C_5H_5N_3O$ ; 123,11  
pirazinamida; 07141  
2-Pirazinacarboxamida  
[98-96-4]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_5H_5N_3O$ , con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco. Inodoro o prácticamente inodoro.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en agua, poco soluble en etanol, éter etílico y cloroformo.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 188 °C a 191 °C.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba **A.** podrá ser omitida si fueron realizadas las pruebas **B., C.** y **D.** Las pruebas **B.** y **C.** podrán ser omitidas si fueron realizadas las pruebas **A.** y **D.**

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de pirazinamida SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,001% (p/v) en agua, exhibe máximos y mínimos idénticos a los observados en el espectro de solución similar de pirazinamida SQR.

**C.** Disolver 0,1 g de la muestra en 5 mL de agua. Añadir 1 mL de sulfato ferroso acidificado SR. Se desarrolla coloración anaranjada. Añadir 1 mL de hidróxido de sodio SR. La solución se torna azul oscura.

**D.** Calentar a la ebullición 20 mg de la muestra con 5 mL de hidróxido de sodio 5 M. Se desprende olor característico de amoníaco.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 0,5 g de la muestra en agua libre de dióxido de carbono y diluir para 50 mL en el



mismo solvente. La solución obtenida es límpida (5.2.25) e incolora (5.2.12).

**Acidez o alcalinidad.** A 25 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* añadir 0,5 mL de fenolftaleína SI y 0,2 mL de hidróxido de sodio 0,01 M. La solución se torna rosa. Añadir 1,0 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. La solución se torna incolora. Añadir 0,12 mL de rojo de metilo SI. La solución se torna roja.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de ácido acético glacial, agua y 1-butanol (20:20:60), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 50 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* transferir 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 10 mL, diluir en mezcla de metanol y cloruro de metileno (1:9) y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución (2):* transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con mezcla de metanol y cloruro de metileno (1:9). Transferir 1 mL de esta solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución (3):* transferir 10 mg de ácido nicotínico SQR para balón volumétrico de 10 mL, disolver en mezcla de metanol y cloruro de metileno (1:9), añadir 1 mL de la *Solución (1)* y completar el volumen con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la solución (2) (0,2%). La prueba solamente es válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (3)* presenta dos manchas principales nítidamente separadas.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra en 50 mL de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 12,311 mg de C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Tuberculostático.

## PIRAZINAMIDA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 93,0% y, como máximo, 107,0% de la cantidad declarada de C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de identificación A. puede ser omitida si fueren realizadas las pruebas B., C. y D. La prueba de identificación B. podrá ser omitida si fueren realizadas las pruebas A., C. y D.

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad de polvo equivalente a 50 mg de pirazinamida con 50 mL de etanol absoluto. Filtrar y evaporar el filtrado hasta sequedad. Secar el residuo en estufa a 105 °C por 30 minutos. El residuo responde a la prueba A. de identificación en la monografía de Pirazinamida.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm de la solución muestra, obtenida en el método A. de *Determinación*, exhibe máximos de absorción idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de la *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**D.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Hervir cantidad del polvo equivalente a 20 mg de pirazinamida con 5 mL de hidróxido de sodio 5 M. Se desprende olor característico de amoníaco.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir cada comprimido para balón volumétrico de 500 mL conteniendo 350 mL de agua y aguardar desintegración total del comprimido. Seguir conforme descrito en el método A. de Determinación a partir de “Dejar en ultrasonido por 15 minutos...”.

### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL *Aparatos:* palas, 50 rpm *Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, en agua hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 268 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_5H_5N_3O$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de pirazinamida SQR en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en el mismo solvente. Alternativamente, realizar los cálculos utilizando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 650$ , en 268 nm, en agua.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_5H_5N_3O$  se disuelven en 45 minutos.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas* en la monografía de *Pirazinamida*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Disolver cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de pirazinamida en 50 mL de mezcla de metanol y cloroformo (1:9), agitar por 15 minutos. Filtrar, evaporar el filtrado hasta sequedad y disolver el residuo con el mismo solvente, hasta completar 10 mL.

*Solución (2):* transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con mezcla de metanol y cloroformo (1:9). Transferir 1 mL de esta solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la solución (2) (0,2%).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 3,0%.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

### DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de pirazinamida para balón volumétrico de 500 mL conteniendo 350 mL de agua. Dejar en ultrasonido por 15 minutos y agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Diluir, en agua, hasta concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en el largo de onda de 268 nm, utilizando agua para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_5H_5N_3O$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 650$ , en 268 nm, en agua.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 270 nm; columna de 150 mm de largo y 3,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* transferir 0,6805 g de fosfato de potasio monobásico para balón volumétrico de 250 mL, disolver en agua y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir la solución obtenida para balón volumétrico de 1000 mL. Añadir 18 mL de hidróxido de sodio 0,2 M y completar el volumen con agua. Ajustar el pH para  $3,0 \pm 0,2$  con ácido fosfórico. Mezclar 10 mL de acetonitrilo con 1000 mL de esa solución, filtrar y desgasificar.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de pirazinamida para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de agua. Dejar en ultrasonido por 15 minutos y agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Transferir 1 mL del filtrado para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua.

*Solución estándar:* transferir 50 mg de pirazinamida SQR para balón volumétrico de 50 mL, disolver en agua y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir 1 mL de esta solución para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua, obteniendo solución a 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

*Solución de resolución:* transferir 1 mL de ácido clorhídrico para balón volumétrico de 5 mL y completar el volumen con la solución estándar. Dejar esta solución en baño de agua hirviendo por 5 minutos, para formación del ácido pirazinóico. Enfriar.

Inyectar réplicas de 20  $\mu\text{L}$  de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no debe ser menor que 2500 platos teóricos. El factor de cola no debe ser superior a 1,3. In-



yectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,45 para el ácido pirazinóico y 1,0 para la pirazinamida. La resolución entre el ácido pirazinóico y la pirazinamida no debe ser menor que 6,0.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar y muestra*.

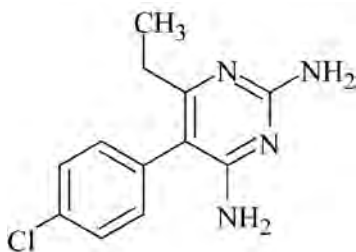
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### PIRIMETAMINA Pyrimethaminum



C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>; 248,71  
pirimetamina; 07170  
5-(4-Clorofenil)-6-etil-2,4-pirimidinodiamina  
[58-14-0]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino casi blanco o cristales incoloros.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol, muy poco soluble en éter etílico.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 239 °C a 243 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de pirimetamina SQR.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,001% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, preparada con calefacción, si necesario, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de pirimetamina SQR.

**C.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición e intensidad a aquella obtenida con la solución (3).

**D.** Transferir para crisol, cerca de 1 g de muestra y 5 g de carbonato de sodio anhidro. Mezclar y calentar hasta la ignición. Enfriar, añadir 5 mL de agua caliente, dejar en ultrasonido por 5 minutos, filtrar y neutralizar el filtrado con ácido nítrico. La solución resultante responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Transferir 1 g de la muestra para balón volumétrico de 50 mL, añadir 30 mL de agua, agitar por 2 minutos, completar el volumen con el mismo solvente y filtrar. A 10 mL de la solución, añadir 0,5 mL de fenoltaleína SI. Como máximo 0,2 mL de hidróxido de sodio 0,01 M es gastado para promover el cambio del indicador. Añadir 0,05 mL de rojo de metilo SI y 0,4 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. Se desarrolla coloración roja o anaranjada.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de cloroformo, alcohol *n*-propílico, ácido acético glacial y tolueno (4:8:12:76), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* solución a 10 mg/mL de la muestra en mezcla de metanol y cloroformo (1:9).

*Solución (2):* transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con mezcla de metanol y cloroformo (1:9).

*Solución (3):* solución a 1 mg/mL de pirimetamina SQR en mezcla de metanol y cloroformo (1:9).

*Solución (4):* transferir 2,5 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con mezcla de metanol y cloroformo (1:9). Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con la misma mezcla de solventes.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la solución (1), diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la solución (4) (0,25%).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Transferir 1 g de la muestra para balón volumétrico de 50 mL, añadir 30 mL de agua, agitar por 2 minutos, completar el volumen con el mismo solvente y filtrar. Utilizar 15 mL del filtrado. Preparar solución estándar de sulfato en la concentración de 0,001% (10 ppm). Como máximo 0,008% (80 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Desecar en estufa entre 100 °C y 105 °C, por 4 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,2 g de la muestra y disolver en 25 mL de ácido acético glacial, calentando suavemente. Enfriar y titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y efectuar las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 24,871 mg de  $C_{12}H_{13}ClN_4$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antimalárico y antitoxoplasmosis.

## PIRIMETAMINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 93,0% y, como máximo, 107,0% de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{13}ClN_4$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,2 g de pirimetamina para matraz y añadir 25 mL de acetona, calentar a la ebullición por 2 minutos y filtrar a través de crisol de vidrio sinterizado. Repetir este tratamiento tres veces con porciones de 25 mL de acetona. Evaporar los filtrados combinados en baño maría a la sequedad, con auxilio de corriente de aire. El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de pirimetamina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 250 nm a 300 nm, de la solución muestra obtenida en el método de *Determinación*, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados

en el espectro de la solución estándar, preparada de manera idéntica.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de Dureza (5.1.3.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de Friabilidad (5.1.3.2).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL  
*Aparatos:* palas, 50 rpm *Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir con ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 272 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{13}ClN_4$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de pirimetamina SQR en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{13}ClN_4$  se disuelven en 45 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).**

Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 25 mg de pirimetamina para balón volumétrico de 100 mL y añadir 50 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Calentar en baño maría por 10 minutos y dejar en ultrasonido por 30 minutos. Enfriar, completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico 0,1 M, obteniendo solución a 12,5 µg/mL. Preparar solución de pirimetamina estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 272 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{12}H_{13}ClN_4$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 316$ , en 272 nm, en ácido clorhídrico 0,1 M.



## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## PIROXICAM CÁPSULAS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la solución (3).

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 200 a 400 nm, de la *Solución muestra* obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximo de absorción en 354 nm, idéntico al observado en el espectro de la *Solución estándar*.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba. Proceder conforme método **B.** de *Determinación*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL  
*Aparatos:* cestas, 100 rpm *Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota de 10 mL del medio de disolución, filtrar y diluir en ácido clorhídrico 0,1 M hasta la concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 242 nm (**5.2.14**), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$  disuelta en el medio usando el valor de  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 352$ , en 242 nm, en ácido clorhídrico 0,1 M.

*Tolerancia:* No menos que 70% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de tolueno y ácido acético glacial (90:10), como fase móvil. Aplicar, separa-

damente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* mezclar cantidad del polvo conteniendo 80 mg de piroxicam con 25 mL de cloruro de metileno, filtrar y llevar el filtrado a sequedad usando evaporador rotatorio. Disolver el residuo en 2 mL de cloruro de metileno.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* en 20 mL de cloruro de metileno.

*Solución (3):* Preparar solución de piroxicam SQR a 2 mg/mL en cloruro de metileno.

*Solución (4):* Diluir 2 mL de la *Solución (2)* en 50 mL de cloruro de metileno.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la solución (1) no es más intensa que aquella obtenida en el cromatograma con la solución (4). Desconsiderar cualquier mancha remanente en la línea de aplicación.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 248 nm; columna de 300 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 µm), mantenidas a temperatura ambiente, flujo de la *Fase móvil* de 2 mL/minuto. Preparar las soluciones como descrito a continuación:

*Tampón fosfato de sodio dibásico:* disolver 5,35 g de fosfato de sodio dibásico dodecahidratado en 100 mL de agua. Disolver 7,72 g de ácido cítrico en 400 mL de agua. Transferir las dos soluciones para balón volumétrico de 1000 mL y completar el volumen con agua.

*Fase móvil:* mezcla de metanol y Tampón fosfato de sodio dibásico (60:40).

*Solución muestra:* pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad de polvo equivalente a 10 mg de piroxicam para balón volumétrico de 200 mL, añadir 150 mL de ácido clorhídrico metanólico 0,01 M, agitar y dejar en ultrasonido a temperatura ambiente por 30 minutos. Enfriar y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar la solución con filtro cuantitativo.

*Solución estándar:* preparar solución a 0,005% (p/v) de piroxicam SQR en ácido clorhídrico metanólico 0,01 M. Someter la solución, si necesario, a baño de ultrasonido a temperatura ambiente.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ , en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la solución *estándar* y la solución *muestra*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad de polvo equivalente a 25 mg de piroxicam para balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con hidróxido de sodio 0,1 M. Diluir, sucesivamente, con el mismo solvente, hasta concentración final de 10 µg/mL. Preparar la solución estándar en la misma concentración utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones en 354 nm, utilizando hidróxido de sodio 0,1 M para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$  en las cápsulas, a partir de las respuestas obtenidas para la *Soluciones estándar* y la solución *muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y en temperatura ambiente.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

## PIROXICAM GEL

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de acetato de etilo, metanol y ácido acético glacial (80: 10: 1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* mezclar cantidad de gel conteniendo 10 mg de piroxicam con 0,1 mL de la solución saturada de ácido clorhídrico hasta que la solución quede turbia. Diluir para 5 mL con ácido clorhídrico metanólico 0,01 M. Agitar bien, centrifugar y utilizar la solución sobrenadante límpida. Filtrar la solución sobrenadante si necesario.

*Solución (2):* preparar solución con concentración equivalente a 0,2% (p/v) de piroxicam SQR con ácido clorhídrico metanólico 0,01 M.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La man-

cha principal obtenida con la solución (1) es similar en posición y en tamaño a aquella obtenida en el cromatograma de la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **A.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 7,2 a 8,2. Determinar en solución del gel a 10% (p/v).

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).**

Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 248 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (3 µm a 10 µm), y precolumna de 100 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno químicamente ligada a octilsilano (5 µm), mantenidas a temperatura de 40 °C, flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto. Preparar las soluciones como descrito a continuación:

*Fase móvil:* mezcla de fosfato de sodio dibásico dihidratado 0,05 M, con el pH ajustado para 3,5 con ácido fosfórico, acetonitrilo y metanol (55:30:15).

*Solución muestra:* transferir cantidad de gel equivalente a 5 mg de piroxicam para balón volumétrico de 100 mL, añadir 5 mL de ácido clorhídrico metanólico 0,01 M y agitar por 30 minutos. Añadir 50 mL de *Fase móvil* y agitar vigorosamente por 30 minutos. Completar el volumen con la *Fase móvil* y agitar. Filtrar la solución con filtro de microfibras de vidrio de 1,0 µm de diámetro de poro.

*Solución estándar:* preparar una solución a 0,10% (p/v) de piroxicam SQR en ácido clorhídrico metanólico 0,01 M. Someter la solución, si necesario, a baño de ultrasonido a temperatura ambiente. Retirar alícuota de 5 mL de esa solución, transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ .

$^{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ , en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la solución *estándar* y *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y en temperatura ambiente.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

### PITANGA *Eugeniae folium*

*Eugenia uniflora* L. – MYRTACEAE

La droga vegetal es constituida por las hojas secas de la especie, conteniendo por lo menos, 5,0% de taninos, 1,0% de flavonoides totales, expresados en quercetina; y, 0,8% de aceites volátiles. El aceite volátil es constituido de, por lo menos, 27,0% de curzerenos (cis y trans).

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Las hojas secas presentan olor cítrico y sabor picante.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Hojas simples, ovalados lanceoladas, en general con 4,5 cm a 6,2 cm de largo y 2,0 cm a 2,7 cm de ancho, glabras, membranáceas a levemente coriáceas, con ápice agudo a acuminado, a veces levemente falcado, base aguda a obtusa, margen entera, penninervias, con nervadura principal más prominente en la región media basal de la parte abaxial. Nerviación camptódroma-broquidódroma, cada nervadura secundaria partiendo en ángulo agudo en relación a la principal, anastomosándose con su superior subsiguiente, para formar una serie de arcos en las proximidades del borde foliar; las nervaduras secundarias y de orden superior determinan aréolas incompletas, con terminaciones vasculares libres. Pecíolo con 0,3 cm a 0,6 cm de largo. En el material seco, la parte adaxial de la lámina es verde oscura y la abaxial más clara. Las glándulas, presentes en la lámina, difícilmente son visualizadas sin auxilio de lentes.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Hojas hipoestomáticas, de mesófilo dorsiventral. En sección transversal, la lámina foliar presenta epidermis uniestratificada, recubierta por espesa capa de cutícula. Los estomas son del tipo paracítico, estando en la misma altura que las células epidérmicas fundamentales. Estas, en ambas partes, muestran dimensiones variadas y paredes anticlinales sinuosas. En las células de guarda el espesamiento de la parte interna es prominente, siendo visualizado en la forma de alteres. El parénquima en empalizada es uniestratificado y acompañado por células colectoras. Las células en empalizada ocupan de 25,0% a 30,0% del mesófilo, siendo en general, de dimensiones menores en la porción basal de la lámina. El parénquima esponjoso posee de siete

a nueve estratos de células con proyecciones braciformes relativamente largas, el que permite la formación de amplios espacios intercelulares. En el mesófilo son comunes idioblastos cristalíferos conteniendo cristales rómbicos de oxalato de calcio y drusas, siendo estas más abundantes especialmente junto a los haces vasculares. Cavidades secretoras esquizolisígenas, en promedio con 60 µm de diámetro, conteniendo gotas de aceite, son comunes subyacentes a la epidermis, en ambas partes foliares, a pesar de que más abundantes en la parte adaxial. Las dos a cuatro células epidérmicas que recubren externamente la cavidad secretora presentan paredes internas rectas. El epitelio de estas cavidades, en sección transversal, está formado por cinco a ocho células. En la región de la nervadura principal, de contorno plano convexo, o raramente levemente cóncavo convexo o biconvexo, hay subyacentes a la epidermis una a tres capas de colénquima anular con espesamientos tenues. El haz vascular principal es del tipo bicolateral, en arco abierto, envuelto por dos a tres estratos de células parenquimáticas de paredes espesas, y un borde de fibras, excepto en las extremidades del arco. El floema presenta abundancia de cristales rómbicos de pequeñas dimensiones. Las nervaduras secundarias y las de menor calibre son colaterales, con calotas de fibras en ambos polos de los tejidos conductores. El pecíolo, de contorno cóncavo convexo, presenta pequeñas expansiones laterales. La epidermis es uniestratificada, conteniendo sustancias de coloración castaña, también presente en las células del parénquima fundamental subyacente, colenquimatoso, el cual presenta todas sus células con tenues espesamientos en celulosa. Cavidades secretoras, semejantes a las de la lámina, también están presentes subepidérmicamente. Granos de almidón, drusas y cristales están en abundancia por todo el parénquima fundamental. El haz vascular se configura en arco abierto, bicolateral, con abundancia de cristales rómbicos en el floema, envuelto por cuatro a ocho capas de tejido parenquimático de paredes espesas, formando una borde perivascular. Fibras, aisladas o en grupos de dos a tres elementos, raramente están presentes alrededor del haz vascular.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: fragmentos de epidermis de la lámina con paredes anticlinales sinuosas (parte adaxial); fragmentos de epidermis con estomas paracíticos; fragmentos de la lámina que, por transparencia, permiten la visualización de cristales rómbicos, drusas en abundancia y cavidades secretoras de aspecto brillante debido a la presencia de gotas de aceite.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice  $F_{254}$ , con espesor de 250 µm, como fase estacionaria y mezcla de acetato de etilo, ácido fórmico y agua (75:5:5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 20 µL de la *Solución* (1) y 10 µL de la *Solución* (2) y de la *Solución* (3), recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** pesar, exactamente, cerca de 10 g de la droga molida, añadir 100 mL de agua y calentar bajo reflujo por 15 minutos. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, filtrar la solución obtenida en algodón, bajo presión reducida. Extraer la fase acuosa resultante con tres porciones de 25 mL de acetato de etilo en embudo de separación de 125 mL. Dejar en reposo en freezer a temperatura de -18 °C durante 15 minutos, para total separación de las fases. Reunir y filtrar las fracciones orgánicas con 5 g de sulfato de sodio anhidro.

Evaporar la fracción orgánica en evaporador rotatorio bajo presión reducida hasta residuo. Resuspender el residuo con 1 mL de metanol.

**Solución (2):** pesar cerca de 1 mg de epicatequina y disolver en 2 mL de metanol.

**Solución (3):** pesar cerca de 1 mg de 4'-O-metilgalocatequina y disolver en 1 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar en campana de extracción. Nebulizar la placa con solución de cloruro férrico a 1% (p/v) en metanol. El cromatograma obtenido con la solución (1) presenta dos manchas de coloración gris azulada, en la misma altura que las verificadas en los cromatogramas obtenidos con la solución (2) y la solución (3) (Rf de aproximadamente 0,85 y 0,87, respectivamente), en el cuadrante central son observadas dos manchas de coloración castaño azulada.

B. Para la identificación de curzerenos, proceder conforme descrito en Cromatografía a gas (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provisto de detector de espectrometría de masas; columna capilar de 30 m de largo y 0,25 mm de diámetro interno, llenada con propilenglicol, con espesor de la película de 0,25 µm; temperatura de la columna de 60 °C a 250 °C, a 3 °C por minuto (total de 80 minutos), temperatura del inyector a 220 °C y temperatura del detector a 230 °C; utilizar helio a una presión de 80 kpa como gas de arrastre con flujo de 1 mL/minuto. Utilizar mezcla de nitrógeno, aire sintético e hidrógeno (1:1:10) como gases auxiliares.

**Solución muestra:** diluir el aceite volátil en éter etílico (2:100).

**Procedimiento:** inyectar 1 µL de la *Solución muestra* en el cromatógrafo a gas, utilizando división de flujo de 1:50. Los isómeros del curzereno deben presentar tiempo de retención relativo de aproximadamente 1845.

Calcular el Índice de Retención (IK), según la expresión:

$$IK = 100 \times n + \frac{100 \times (tr_x - tr_z)}{(tr_{z+1} - tr_z)}$$

en que

n = número de átomos de carbono del alcano de menor peso molecular;

tr<sub>x</sub> = tiempo de retención del compuesto "x" (intermedio a tr<sub>z</sub> y tr<sub>z+1</sub>);

tr<sub>z</sub> = tiempo de retención del alcano con "n" carbonos; tr<sub>z+1</sub> = tiempo de retención del alcano con "n+1" carbonos.

C. Calentar, bajo reflujo, cerca de 3 g de la droga pulverizada con 60 mL de agua destilada durante 15 minutos. Enfriar y filtrar. A 2 mL del extracto añadir dos gotas de ácido clorhídrico SR y gotear gelatina SR. El apareamiento de precipitado nítido indica reacción positiva para taninos.

D. A 2 mL del extracto obtenido en la prueba B. de identificación, añadir 10 mL de agua y dos a cuatro gotas de solución de cloruro férrico a 1% (p/v) en etanol. El desarrollo de coloración gris oscura indica reacción positiva para taninos.

E. A 2 mL del extracto obtenido en la prueba B. de identificación, añadir 0,5 mL de vanilina a 1% (p/v) en metanol y 1 mL de ácido clorhídrico. El desarrollo de coloración roja indica reacción positiva para taninos.

F. A 5 mL del extracto obtenido en la prueba B. de identificación, añadir 10 mL de ácido acético 2 M y 5 mL de acetato de plomo SR. El apareamiento de precipitado blanquecino, indica presencia de taninos.

G. A 5 mL del extracto obtenido en la prueba B. de identificación, añadir pequeños fragmentos de magnesio metálico y 1 mL de ácido clorhídrico. El apareamiento de coloración roja indica la presencia de agliconas flavonoides.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2,0%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 10,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 11,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.4.2.6).** Como máximo 14,0%.

## DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE ESPUMA (IE)

Transferir exactamente cerca de 1 g de la droga vegetal molida (180 µm), para Erlenmeyer conteniendo 50 mL de agua hirviendo. Mantener bajo ebullición moderada durante 15 minutos. Enfriar, filtrar en algodón para balón volumétrico de 100 mL. Completar el volumen, a través del filtro, hasta 100 mL. Distribuir el decocto obtenido en 10 tubos de ensayo con tapa (16 mm de diámetro por 16 cm de altura), en una serie sucesiva de 1 mL, 2 mL, 3 mL, hasta 10 mL, y ajustar el volumen del líquido en cada tubo a 10 mL con agua. Tapar los tubos y agitarlos vigorosamente con movimientos verticales por 15 segundos, con dos agitaciones por segundo. Dejar en reposo por 15 minutos y medir la altura de la espuma. Después de, añadir en cada tubo 1 mL de ácido clorhídrico 2 M. Si la altura de la espuma de todos los tubos es inferior a 1 cm, el índice de espuma es menor que 100. Si, en cualquiera de los tubos, la altura de la espuma medida permanece igual o superior a 1 cm, la dilución del material vegetal en ese tubo (A) es el



índice observado. Calcular el índice de espuma (IE), según la expresión:

$$IE = \frac{1000}{A}$$

en que

$A$  = volumen (mL), del decocto usado para preparación de la dilución en el tubo en el cual la espuma fue observada.

El IE para el decocto debe ser por lo menos de 125.

## DETERMINACIÓN

### Taninos totales

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en el visible (5.2.14)*. Preparar las soluciones descritas a continuación.

**Solución stock:** pesar exactamente cerca de 0,75 g de la droga pulverizada (250  $\mu$ m) y transferir para un Erlenmeyer de 250 mL con boca esmerilada. Añadir 150 mL de agua destilada. Calentar en baño maría durante 30 minutos a la temperatura de 60 °C. Enfriar en agua corriente y transferir para un balón volumétrico de 250 mL. Lavar el Erlenmeyer y transferir las aguas de lavado con todo contenido de droga vegetal para el mismo balón volumétrico. Completar el volumen con agua destilada. Dejar decantar y filtrar el líquido sobrenadante en papel de filtro. Descartar los primeros 50 mL del filtrado.

**Solución muestra para polifenoles totales:** diluir 5 mL del filtrado en balón volumétrico de 25 mL con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esa solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v). Determinar la absorbancia en 760 nm ( $A_1$ ) después de 30 minutos, utilizando agua destilada para ajuste del cero.

**Solución muestra para polifenoles no adsorbidos por polvo de piel:** para 10 mL del filtrado añadir 0,1 g de polvo de piel SQR y agitar mecánicamente en Erlenmeyer de 125 mL durante 60 minutos. Filtrar en papel de filtro. Diluir 5 mL de ese filtrado en balón volumétrico de 25 mL con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esa solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v). Determinar la absorbancia en 760 nm ( $A_2$ ) después de 30 minutos, utilizando agua destilada para ajuste del cero.

**Solución estándar:** disolver inmediatamente antes del uso 50 mg de pirogalol en balón volumétrico de 100 mL con agua destilada. Transferir volumétricamente 5 mL de la solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esa solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio 29% (p/v). Determinar la absorbancia en 760 nm

( $A_3$ ) después de 30 minutos, utilizando agua destilada para ajuste del cero.

Calcular el tenor en porcentaje de taninos (droga seca), expresados en pirogalol, según la expresión:

$$TT = \frac{62,5 \times (A_1 - A_2) \times m_2}{A_3 \times m_1}$$

en que

$A_2$  = absorbancia de la Solución muestra para polifenoles no adsorbidos en polvo de piel;

$A_3$  = absorbancia de la Solución estándar;

$m_1$  = masa de la muestra utilizada en el ensayo (g), considerando la determinación de agua;

$m_2$  = masa de pirogalol (g).

### Flavonoides totales

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible (5.2.14)*. Preparar las soluciones descritas a continuación.

**Solución stock:** pesar, exactamente, cerca de 0,4 g de droga molida (240  $\mu$ m), y transferir para un balón de fondo redondo de 100 mL. Añadir 1 mL de solución de metanamina a 0,5% (p/v) en agua, 20 mL de acetona y 2 mL de ácido clorhídrico. Calentar sobre manta de calefacción, manteniendo bajo reflujo, por 30 minutos. Filtrar a través de pequeña cantidad de algodón para un balón volumétrico de 100 mL. Lavar el residuo de la droga y el algodón, en el mismo balón de fondo redondo, con 20 mL acetona. Mantener bajo reflujo, por 10 minutos, y filtrar en algodón para el mismo balón volumétrico de 10 mL. Repetir esa operación una vez más. Enfriar a temperatura ambiente, y completar el volumen con acetona. Transferir 20 mL de solución de acetona, para embudo de separación (125 mL), 20 mL de agua destilada y extraer con una porción de 15 mL de acetato de etilo, repetir la extracción por tres veces, con porciones de 10 mL de acetato de etilo. Reunir las fases acetato de etilo y lavar en embudo de separación con dos porciones de 50 mL de agua destilada. Transferir la fase acetato de etilo para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con acetato de etilo.

**Solución muestra:** transferir volumétricamente 10 mL de la Solución stock para balón volumétrico de 25 mL, añadir 1 mL de la solución de cloruro de aluminio a 2% (p/v) en metanol, completar el volumen con solución metanólica de ácido acético a 5% (v/v).

**Solución blanco:** transferir 10 mL de la Solución stock para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución metanólica de ácido acético a 5% (v/v).

Medir la absorbancia de la Solución muestra a 425 nm, en cubeta con 1 cm de espesor, 30 minutos después de su preparado, utilizando la Solución blanco para ajuste del cero. Calcular el tenor flavonoides totales, expresados en quercetina, en la muestra según la expresión. Considerar la absorptividad específica de la quercetina como  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 500$ .

$$Q = \frac{\text{Abs} \times 62\,500}{500 \times m \times (100 - \text{Pd})}$$

en que

$A_1$  = absorbancia de la Solución muestra para polifenoles totales;

Abs = absorbancia de la Solución muestra;

$m$  = masa de la droga (g);

Pd = pérdida por desecación (%; p/p).

#### Aceites volátiles

Proceder conforme descrito en *Determinación de aceites volátiles en drogas vegetales (5.4.2.7)*. Utilizar balón de

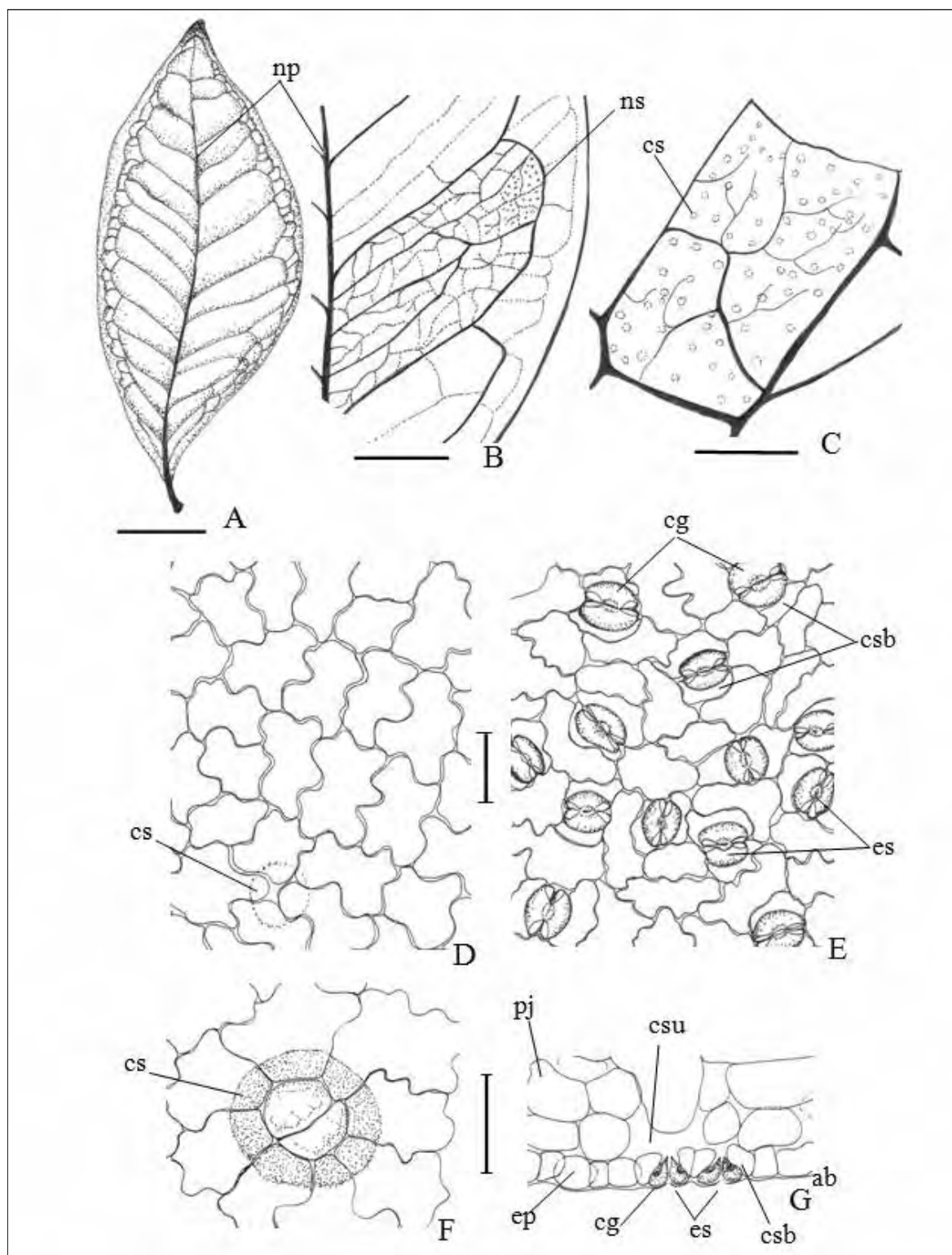
1000 mL conteniendo 500 mL de agua destilada como líquido de destilación y 0,5 mL de xileno, que debe ser introducido por la abertura lateral K. Utilizar planta seca rasurada y no

contundida. Proceder a la determinación de aceite volátil, a partir de 100 g de la droga rasurada. Destilar durante cuatro horas.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y del calor

p



**Figura 1 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Eugenia uniflora* L.**

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** a 1 cm; en **B** a 5 mm; en **C** a 1 mm; en **D**, **E**, **F** y **G** a 50  $\mu$ m.

**A** – representación esquemática de la hoja, en vista frontal: nervadura principal (np). **B** – detalle esquemático de porción de la lámina mostrando la nerviación foliar: nervadura principal (np); nervadura secundaria (ns). **C** – detalle esquemático de aréolas y terminaciones vasculares: cavidad secretora (cs). **D** y **E** – detalles parciales de la parte adaxial y abaxial de la lámina foliar, respectivamente, en vista frontal: cavidad secretora (cs); célula de guarda (cg); célula subsidiaria (csb); estoma (es). **F** – detalle parcial de la parte adaxial de la lámina foliar, en vista frontal, mostrando una cavidad secretora visualizada por transparencia: estoma (es). **G** – detalle parcial de la lámina, en sección transversal, mostrando complejos estomáticos geminados: parénquima esponjoso (pj); cámara subestomática (csu); parte abaxial (ab); célula subsidiaria (csb); estoma (es); célula de guarda (cg); epidermis (ep).

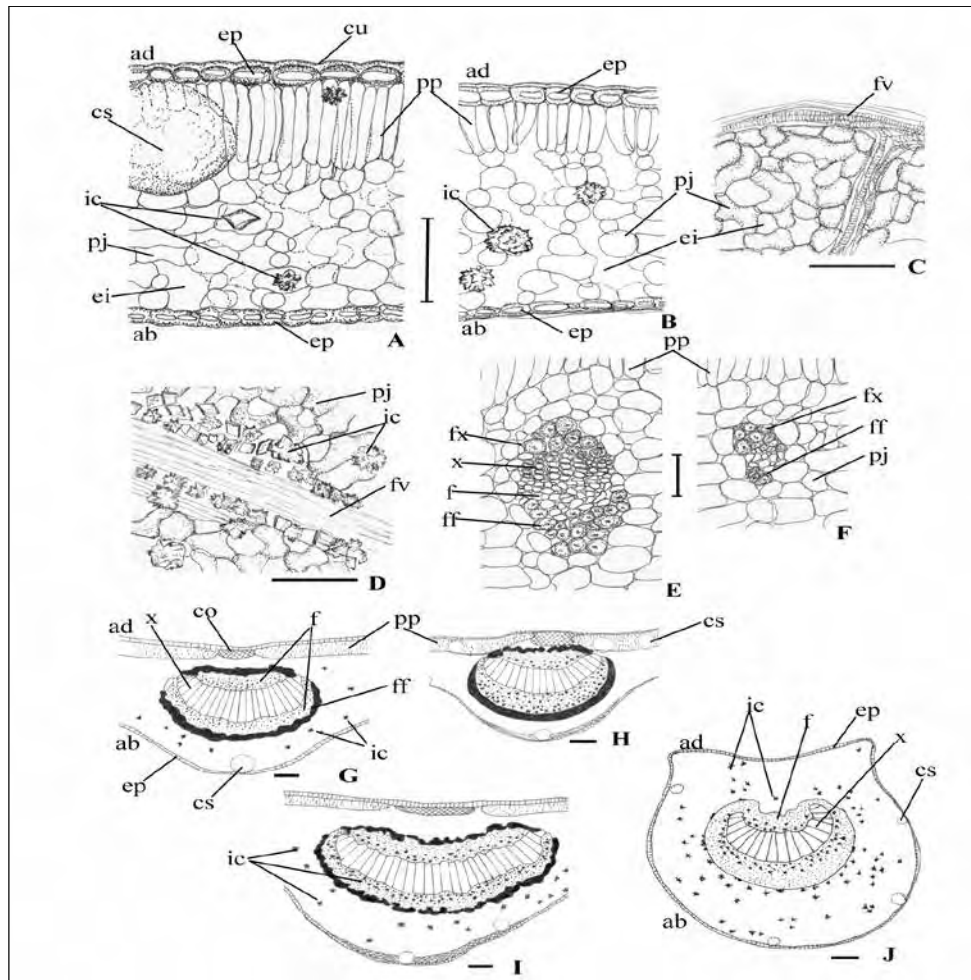


Figura 2 – Aspectos microscópicos en *Eugenia uniflora* L.

Complemento de la explicación de la Figura 2. Las escalas corresponden en A y B a 100  $\mu\text{m}$ ; en C, D, E y F a 50  $\mu\text{m}$ ; en G, H e I a 100  $\mu\text{m}$ ; en J a 200  $\mu\text{m}$ .

A y B – detalles parciales del mesófilo de diferentes muestras, en secciones transversales: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); epidermis (ep); cutícula (cu); cavidad secretora (cs); idioblasto cristalífero (ic); parénquima esponjoso (pj); parénquima en empalizada (pp); espacio intercelular (ei). C y D – fragmentos del polvo mostrando detalles del parénquima esponjoso: parénquima esponjoso (pj); espacio intercelular (ei); haz vascular (fv); idioblasto cristalífero (ic). E y F – detalles parciales, en secciones transversales, de un nervadura secundaria y una terciaria, respectivamente: parénquima en empalizada (pp); fibras del xilema (fx); xilema (x); floema (f); fibras del floema (ff); parénquima esponjoso (pj). G, H e I – diagramas de la nervadura principal, en secciones transversales, en las regiones media (G) y basal de diferentes muestras (H e I): parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); epidermis (ep); xilema (x); colénquima (co); floema (f); parénquima en empalizada (pp); fibras del floema (ff); idioblasto cristalífero (ic); cavidad secretora (cs). J – diagrama, en sección transversal, del peciolo: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); cavidad secretora (cs); epidermis (ep); floema (f); idioblasto cristalífero (ic); xilema (x).

## PLASMA HUMANO PARA FRACCIONAMIENTO Plasma Humanum ad Separationem

Plasma humano para fraccionamiento es la parte líquida remanente de la sangre total después de separación de las fracciones celulares sanguíneas, utilizando sistema cerrado de recolección de sangre apropiado que cumpla los requisitos exigidos para los recipientes de plásticos utilizados en la recolección de la sangre humana, conteniendo una solución anticoagulante conservadora y preservadora o separada por filtración continua o por centrifugación de la sangre anticoagulada en el procedimiento de aféresis para obtención de productos derivados del plasma humano.

## DADORES

Solamente el plasma de un dador saludable y cuidadosamente seleccionado que, después de exámenes médicos, pruebas sanguíneas de laboratorio, estudio de su historia médica y exento de agentes infecciosos transmisibles por el plasma, puede ser aceptado para recolección de su plasma para fraccionamiento. Se reporta a la legislación vigente para productos hemoterápicos.

**Inmunización de los dadores.** Plasma proveniente de inmunización deliberada de dadores para la obtención de gammaglobulinas hiperinmunes puede ser utilizado para fraccionamiento, cuando cantidades suficientes de ese material no puedan ser obtenidos de dadores naturalmente inmunizados. Se recomienda que la inmunización de los dadores sea realizada en conformidad con los procedi-



mientos adoptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

**Registro.** Datos e informaciones sobre los dadores y donaciones realizadas deben ser mantenidos de forma que posibilite la confidencialidad de la identidad del dador, el origen de cada donación en el *banco* de plasma y la rastreabilidad correspondiente a las pruebas de laboratorio.

**Pruebas de laboratorio.** Pruebas de laboratorio debidamente validadas son realizadas a cada donación para detectar marcadores virales y otros agentes infecciosos, como los descritos a continuación.

**A.** Anticuerpos contra el virus tipo 1 y tipo 2 de la inmunodeficiencia humana (anti-HIV-1 y anti-HIV-2).

**B.** Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAg).

**C.** Anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C (anti-HCV).

Los métodos analíticos utilizados deben presentar sensibilidad y especificidad adecuadas. Si un resultado positivo repetido es encontrado en cualquiera de las pruebas la donación debe ser rechazada.

#### UNIDADES INDIVIDUALES DE PLASMA

El plasma debe ser preparado por un método que retire completamente, tanto cuanto posible, las demás fracciones celulares por centrifugación de la sangre total. Sea obtenido a partir de la sangre total o por aféresis. El plasma debe ser separado de sus células por un método desarrollado para prevenir la introducción de microorganismos. Ningún agente antibacteriano o antifúngico puede ser adicionado al plasma. Los sistemas de envase para recolección y procesamiento de la sangre humana deben satisfacer a las exigencias para los sistemas cerrados de recolección de sangre humana, debiendo prevenir cualquier posibilidad de contaminación.

Si dos o más unidades fueren mezcladas antes del congelamiento, la operación debe ser hecha utilizándose conectores estériles o bajo condiciones asépticas, con recipientes que no hayan sido previamente utilizados.

Cuando obtenido por plasmaféresis la sangre total (después de la separación de los elementos celulares), el plasma puede ser destinado a la recuperación de proteínas lábiles cuando congelado dentro de las 24 horas desde la recolección, con enfriamiento rápido, bajo condiciones validadas para asegurar que la temperatura de  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  o inferior sea alcanzada en el interior de cada unidad de plasma dentro de 12 horas del inicio de la inserción en el congelador.

Cuando obtenido por plasmaféresis, el plasma destinado solamente para la recuperación de proteínas no-lábiles debe ser congelado por enfriamiento rápido en cámara fría a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  o inferior, tan pronto cuanto posible, no pasando 24 horas después de la recolección.

Cuando obtenido por sangre total, separado de los elementos celulares, el plasma destinado solamente para la recuperación de proteínas no-lábiles debe ser congelado por enfriamiento rápido en cámara fría a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  o inferior, tan pronto cuanto posible, no pasando 72 horas después de la recolección.

No es necesario determinar el tenor de proteínas totales y factor VIII, descritos en *Determinación*, en cada unidad de plasma. Esas determinaciones son parámetros de las buenas prácticas de fabricación, siendo la prueba *Factor VIII* relevante para uso en las preparaciones de concentrados de proteínas lábiles.

El contenido proteico total en cada unidad de plasma depende del contenido de proteínas en el suero del dador y del grado de dilución inherente al procedimiento de donación.

Cuando el plasma es obtenido de un dador seleccionado y utilizando una proporción adecuada de la solución anticoagulante conservadora y preservadora, el contenido proteico total obtenido se encuentra en el límite mínimo de 50 g/L. Si el volumen de sangre o plasma colectado junto con la solución anticoagulante conservadora y preservadora es menor que lo establecido, el plasma resultante no es necesariamente inadecuado para el fraccionamiento. El objetivo pretendido con las buenas prácticas de fabricación debe ser alcanzar el límite prescrito para todas las donaciones

La preservación del factor VIII de la coagulación humana depende del procedimiento de la recolección y, subsiguientemente, del manipulación de la unidad de plasma. Con buenas prácticas, 0,7 UI/mL puede ser usualmente alcanzada en las unidades de plasma, no obstante unidades de plasma con actividades de factor VIII inferior además pueden ser adecuadas para la producción de concentrados de factores de coagulación. El objetivo pretendido con las buenas prácticas de fabricación es preservar, como máximo posible, las proteínas lábiles.

#### MEZCLAS DE PLASMA (BANCO DE PLASMA)

Durante la fabricación de derivados plasmáticos, la primera mezcla del banco de plasma (por ejemplo, después de la remoción del crioprecipitado) debe ser probada para el antígeno de superficie del virus B de la Hepatitis (HBsAg) y para anticuerpos contra HIV utilizando métodos de sensibilidad y especificidad adecuados. Los resultados deben ser negativos en todos los ensayos.

También, debe ser realizado un ensayo para RNA del virus de la Hepatitis C utilizando una técnica de amplificación de ácidos nucleicos validada. En el ensayo se incluye un control positivo con 100 UI/mL de RNA del virus de la Hepatitis C y, para probar inhibidores, un control interno preparado por la adición del marcador adecuado a una muestra de banco de plasma. El ensayo no es válido si el control positivo no es reactivo o si el resultado obtenido indica la presencia de inhibidores.

La mezcla de plasma satisface el ensayo si no es reactiva para el RNA del virus de la Hepatitis C. La prueba debe ser

realizada comparando con un estándar internacional reconocido por la OMS.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Antes del congelamiento, el plasma para fraccionamiento, un líquido claro o levemente turbio sin señales de hemólisis visibles, puede variar en color de un tono levemente amarillo a verdoso.

## DETERMINACIÓN

### Factor VIII:C

Proceder conforme descrito en *Determinación del Factor VIII de la coagulación sanguínea humana liofilizada (5.5.1.7)*. Realizar la prueba utilizando un banco de plasma con no menos que 10 unidades de la muestra de plasma. Si necesario, descongelar las muestras a ser examinadas a una temperatura que no exceda a 37 °C. Utilizar un plasma de referencia calibrado contra un Estándar Internacional de Factor VIII. La actividad no es menor que 0,7 UI/mL.

### Proteínas totales

Proceder conforme descrito en *Determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Realizar la prueba utilizando una mezcla con no menos de 10 unidades de plasma. Diluir la mezcla de plasma con una solución de cloruro de sodio a 0,9% (p/v) para obtener una solución conteniendo cerca de 15 mg de proteína en 2 mL. A un tubo de centrifuga de fondo redondeado, añadir 2 mL de esa solución, 2 mL de solución de molibdato de sodio a 7,5% (p/v) y 2 mL de mezcla de ácido sulfúrico libre de nitrógeno y agua (1:30). Agitar, centrifugar durante 5 minutos, decantar el líquido sobrenadante e invertir el tubo, posibilitando que su contenido escurra sobre papel de filtro. Determinar el tenor de nitrógeno en el residuo después de mineralización y calcular el tenor de proteínas multiplicando la cantidad de nitrógeno por 6,25. El tenor total de proteínas no es menor que 50 g/L.

## ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE

El plasma congelado debe ser almacenado y transportado en condiciones desarrolladas para mantener la temperatura a -20 °C o inferior; por razones accidentales, la temperatura de almacenamiento puede subir arriba de -20 °C en una o más ocasiones durante el almacenamiento y transporte, todavía, el plasma es aceptable para fraccionamiento si todas las condiciones siguientes son cumplidas:

- período de tiempo total durante el cual la temperatura exceda los -20 °C no puede ser mayor que 72 horas;
- la temperatura no debe exceder a -15 °C en más de una ocasión;
- en ninguna ocasión la temperatura puede exceder a -5 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. El rótulo debe posibilitar que cada unidad individual sea rastreada a su dador específico.

## POLYGALA SENEGA

### Senegae radix

*Polygala senega* L. – POLYGALACEAE

La droga vegetal es constituida por las raíces y corto rizoma noduloso de *Polygala senega* L. y de sus cultivares conteniendo, como mínimo, 6% de saponinas expresados en derivados del ácido oleanólico (C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>, 456,70).

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La raíz tiene olor suave, dulce, recordando salicilato de metilo, levemente rancio. El sabor es inicialmente dulce y después agrio. El polvo de la raíz es irritante y estornutatorio; cuando agitado con agua produce espuma abundante.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

La raíz es axial y fusiforme, un poco tortuosa, a veces ramificada o bifurcada, presentando en la región apical un corto rizoma nudoso, subgloboso, fuertemente alargado, con hasta 4 cm de ancho, verrugoso, de color castaño rojizo, exhibiendo numerosos vestigios de tallos aéreos, cuya presencia no puede exceder 2% del peso total, cubiertos al nivel de su inserción por hojas rudimentales, escamosas, ovaladas, obtusas, con 2 mm a 3 mm de largo, frecuentemente rosadas a moradas, con bordes ciliados. Lateralmente, la raíz presenta un apéndice en forma de quilla, dispuesto en toda su extensión, distribuido, generalmente, de manera helicoidal. La raíz, abajo del rizoma apical nudoso, tiene generalmente, de 5 cm a 20 cm de largo y de 0,5 cm a 1,2 cm de ancho, pudiendo presentar un pequeño número de raíces laterales. Su superficie, de coloración castaño amarillenta y parda en la región superior y amarillenta en la inferior, es estriada, tanto longitudinal cuanto transversalmente. En sección transversal, se observa el córtex amarillo castaño, de espesor variado, circundando un área central leñoso, de color amarillo claro, opaco, de forma más o menos circular, hasta irregular. Esta sección muestra una estructura predominantemente excéntrica, generalmente de forma oval o piriforme, en virtud de la presencia de la quilla. La forma de la sección transversal es variable, inclusive en diferentes alturas en el mismo individuo. La fractura es lisa y nítida.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Por el examen microscópico de la sección transversal de la raíz, utilizando solución acuosa de hipoclorito de sodio a 3% (p/v), se evidencia un súber de dos a seis capas de células pardo amarillentas claras, alargadas tangencialmente, con paredes finas. La región cortical está formada por cerca de diez o más capas de células, siendo las más externas colenquimáticas y las demás parenquimáticas, los cuales presentan una sustancia amorfa, incolora o amarilla clara, que se separa bajo la forma de grandes gotas de aceite por la adición de una gota de soluto de hidróxido de potasio. El cámbium forma un anillo continuo, produciendo tejidos de crecimiento secundario anómalo, la mayoría de las veces de disposición excéntrica. El floema presenta células

parenquimáticas que se distribuyen de manera radial y en sus elementos conductores también se verifica la presencia de la sustancia amorfa. El xilema forma un macizo leño secundario, generalmente dispuesto en forma de abanico, constituido de traqueidas con diámetro de hasta 65 mm y elementos de vaso de paredes con espesamiento reticulado y placas de perforación laterales, asociadas a pocas células parenquimáticas lignificadas. Más internamente, se verifica la presencia del xilema primario, que permite la clasificación del órgano como diarco. No existe parénquima medular. La región de la quilla, cuya forma es variable, de prominente a casi circular, es originada por una actividad irregular del cámbium, la cual puede promover un desarrollo anómalo del xilema y/o del floema, resultando en la formación de uno o dos, raramente tres, grandes radios parenquimáticos cuneiformes, en la región de estos tejidos. Las anomalías observadas en sección transversal corresponden a modificaciones profundas en la estructura anatómica de la piel y del leño, tornándose muy evidentes cuando tratadas con floroglucinol y ácido clorhídrico. En ninguno de los tejidos se verifica la presencia de cristales o almidón. Restos de tallos, cuando presentes, muestran, en sección transversal, epidermis con células subrectangulares y alargadas, córtex parenquimatoso, borde de fibras pericíclicas no lignificadas, floema con elementos de pequeño diámetro, xilema formado por traqueidas y elementos de vaso con paredes de espesamiento reticulado, helicoidal o puntudo y medula parenquimática. Hojas escamosas, cuando presentes, exhiben epidermis con paredes anticlinales sinuosas, tricomas unicelulares redondeados en el ápice y estomas anomocíticos.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son característicos: coloración castaño clara; fragmentos de súber; fragmentos de parénquima cortical de color amarillento, con gotas de aceite; células del colénquima con gotas de aceite; fragmentos de traqueidas cortos; células de los radios parenquimáticos lignificadas y con grandes poros simples; eventualmente, hay fragmentos de epidermis originarios de hojas escamosas de los tallos aéreos, presentando tricomas unicelulares y estomas anomocíticos; ausencia de esclereidas, de cristales y de granos de almidón.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, con espesor de 250 µm, como soporte, y la fase superior de la mezcla de ácido acético glacial, agua y 1-butanol (10:40:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 10 µL de la *Solución (1)* y 10 µL y 40 µL de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: pesar 1 g de la droga en polvo, añadir 10 mL de etanol a 70% (v/v) y dejar en ebullición por 15 minutos, bajo reflujo. Filtrar y enfriar.

*Solución (2)*: preparar una solución de escina a 1 mg/mL en etanol a 70% (v/v).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con anisaldehído SR1. Dejar en estufa entre 100 °C a 105 °C, hasta el apareamiento de manchas rojas correspondientes a los saponósidos. La región del cromatograma obtenida con la solución (1) presenta entre tres y cinco manchas rojas en las regiones central e inferior, con Rfs semejantes a los de las manchas violeta grisáceas obtenidas con la solución (2). Nebulizar la placa con ácido fosfomolibdico a 20% (p/v) en etanol, dejar en estufa entre 100 °C a 105 °C, hasta que las manchas correspondientes a los saponósidos se tornen azules. La intensidad y el tamaño de las manchas obtenidas en el cromatograma de la *Solución (1)* están entre las dos manchas correspondientes a la escina, obtenidas por la aplicación de 10 µL y 40 µL de la *Solución (2)*.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2)**. Como máximo 2%. Referentes a los vestigios de tallos aéreos.

**Agua (5.4.2.3)**. Como máximo 10%.

**Cenizas totales (5.4.2.4)**. Como máximo 6%.

## DETERMINACIÓN

### Saponinas

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible (5.2.14)*. Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución stock*: pesar, exactamente, cerca de 1 g de la planta pulverizada y transferir para balón de fondo redondo de 250 mL. Añadir 70 g de etanol a 50% (v/v), 0,1 mL de silicona antiespumante y algunas perlas de vidrio. Pesar, exactamente, el conjunto y calentarlo, bajo reflujo, en baño maría, por 60 minutos. Enfriar y completar hasta peso inicial con etanol a 50% (v/v). Centrifugar, separar el residuo y la solución decantada, que es pesada y reducida a residuo en rota vapor, a una temperatura máxima de 60 °C. Resuspender el residuo en 10 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, transferir para embudo de separación de 250 mL y lavar el balón con dos porciones de 5 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Reunir las fases ácidas y extraer con tres porciones de 70 mL de la fase superior de mezcla de cloroformo, ácido clorhídrico 0,1 M y 1-butanol (30:90:180). Después de agitación, las dos fases deben permanecer en reposo por 15 minutos, en el mínimo, antes de su separación. Las fases orgánicas son reunidas y lavadas con dos porciones de la fase inferior de la mezcla de cloroformo, ácido clorhídrico 0,1 M y 1-butanol (30:90:180). La fase inferior es descartada. Evaporar la fase orgánica a residuo en evaporador rotatorio, en temperatura máxima de 60 °C. Resuspender el residuo con ácido acético glacial a 98% (v/v) transfiriendo para balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con ácido acético glacial. Filtrar la solución, descartando los primeros 20 mL del filtrado.

*Solución muestra*: transferir 0,5 mL de la *Solución stock* para tubo de ensayo, añadir 4 mL del reactivo de coloración.

ción. Homogeneizar y calentar el tubo de ensayo en baño maría a  $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 25 minutos. Enfriar en baño de hielo por 30 segundos y realizar la lectura inmediatamente.

*Solución blanco*: transferir 0,5 mL de ácido acético glacial para tubo de ensayo y añadir 4 mL del reactivo de coloración. Homogeneizar y calentar el tubo de ensayo en baño maría a  $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 25 minutos. Enfriar en baño de hielo por 30 segundos y realizar la lectura inmediatamente.

Medir la absorbancia de la *Solución muestra* en 520 nm, utilizando la *Solución blanco* para el ajuste del cero. Cal-

cular el tenor de saponinas, como derivados del ácido oleanólico, según la expresión:

$$Ao\% = \frac{436,2 \times A}{m_1 \times m_2}$$

en que

$AO\%$  = tenor de derivados del ácido oleanólico (%);

$A$  = absorbancia medida;

$m_1$  = masa de la solución después de centrifugación (g);

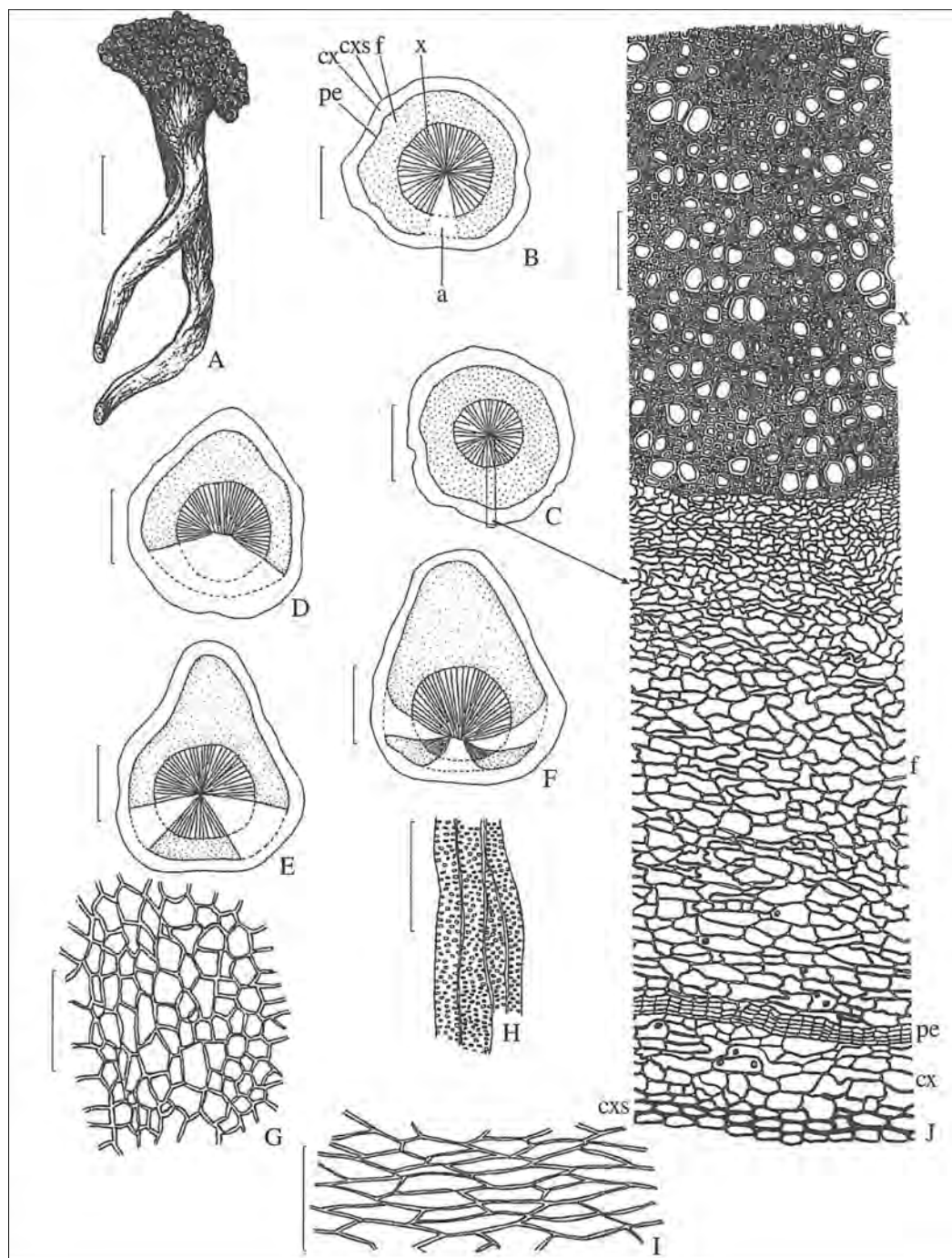
$m_2$  = masa de la droga (g) considerando el tenor de agua determinado.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y humedad.

p





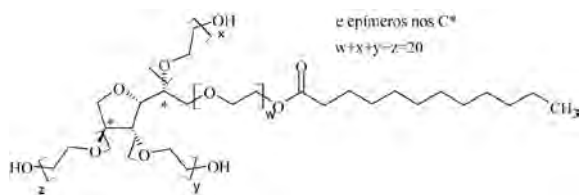
**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos de la raíz de *Polygala senega* L.

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** a 7 mm; en **B, C, D, E** y **F** a 1 mm; en **G, H, I** y **J** a 100  $\mu$ m.

**A** – aspecto general de la raíz con rizoma apical nudoso. **B, D, E** y **F** – aspectos generales de secciones transversales de la raíz: anomalía de los radios parenquimáticos (a); córtex (cx); córtex suberizado (cxs); floema (f); peridermis (pe); xilema (x). **C** – aspecto general de la sección transversal de la raíz con estructura normal. **G** – células del parénquima cortical de la región más interna. **H** – detalle de elementos de vasos. **I** – células del parénquima cortical de la región más externa. **J** – detalle de una porción de la raíz en sección transversal, conforme indicado en **C**: córtex (cx); córtex suberizado (cxs); floema (f); peridermis (pe); xilema (x).

## POLISORBATO 20

### Polysorbatum 20



polisorbato 20; 07272

Derivados de poli(oxi-1,2-etanodiil) del monododecanoato de sorbitana [9005-64-5]

Mezcla de ésteres láuricos parciales de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno para cada mol de sorbitol y sus anhídridos. El ácido láurico usado en la esterificación puede contener cantidades variables de otros ácidos grasos.

### DESCRIPCIÓN

**Características físico químicas.** Líquido oleoso, límpido o ligeramente opalescente, de color amarillento o ámbar. **Densidad relativa (5.2.5):** cerca de 1,1.

**Solubilidad.** Miscible con agua, etanol absoluto, acetato de etilo y metanol. Prácticamente insoluble en aceites fijos y parafina líquida.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 0,5 g de la muestra en agua, a aproximadamente 50 °C, y diluir para 10 mL con el mismo solvente. La solución produce espuma abundante después de agitación. Añadir 0,5 g de cloruro de sodio y calentar hasta ebullición. La turbidez formada desaparece con el enfriamiento a cerca de 50 °C.

**B.** Calentar, bajo reflujo, 4 g de la muestra en baño maría por 30 minutos con 40 mL de hidróxido de potasio a 5% (p/v). Enfriar hasta cerca de 80 °C, acidificar con 20 mL de ácido nítrico 2 M y calentar, bajo reflujo, por cerca de 10 minutos, para separar la emulsión. Los ácidos grasos permanecen en la superficie como líquido oleoso. Enfriar a temperatura ambiente y extraer con 50 mL de éter de petróleo (banda de destilación entre 40-60 °C), evitando agitación vigorosa. Lavar la fase orgánica con tres porciones de 5 mL de agua y evaporar en baño maría hasta sequedad. El índice de acidez (5.2.29.7), determinado en 0,3 g del residuo con 50 mL del solvente, es de 245 a 300.

**C.** Disolver 0,1 g de la muestra en 5 mL de cloroformo, añadir 0,1 g de tiocianato de potasio y 0,1 g de nitrato de cobalto (II) y mezclar con bastón de vidrio. Se desarrolla coloración azul.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Índice de acidez (5.2.29.7).** Determinar en 5 g de la muestra. Como máximo 2,0.

**Índice de hidroxilo (5.2.29.12).** 96 a 108. Determinar en 2 g de la muestra.

**Índice de yodo (5.2.29.10).** Como máximo 5,0.

**Índice de saponificación (5.2.29.8).** 40 a 50. Usar 15 mL de hidróxido de potasio alcohólico 0,5 M SV y diluir con 50 mL de agua antes de la titulación.

**Impurezas reductoras.** Disolver 2 g de la muestra en 25 mL de agua caliente, añadir 25 mL de ácido sulfúrico M y 0,1 mL de ferroina SI. Titular con nitrato cérico amoniacal 0,01 M SV, agitando continuamente hasta que la coloración cambie de roja para azul verdosa persistente por 30 segundos. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. No más que 2 mL de nitrato cérico amoniacal 0,01 M SV son gastados.

### Metales pesados (5.3.2.3).

Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Agua (5.2.20).** Como máximo 3,0%, determinada en 1 g.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Transferir 2 g de la muestra para crisol de platino o de sílice, añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico y calentar en baño maría por 2 horas. Calentar cuidadosamente en boca de gas hasta carbonización completa. Añadir a la masa carbonizada 2 mL de ácido nítrico y 0,25 mL de ácido sulfúrico, calentar cuidadosamente hasta desarrollo de humo blanco e incinerar a 600 °C hasta peso constante. Como máximo 0,2%.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados y protegidos de la luz.

### ETIQUETADO

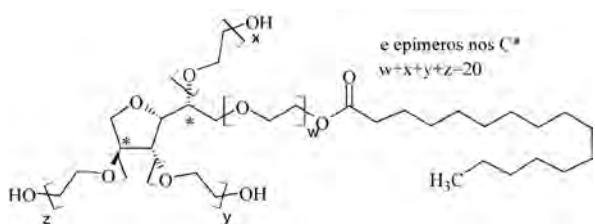
Observar la legislación vigente.

### CATEGORÍA

Agente tensoactivo no iónico. Emulsionante, solubilizante y humectante.

## POLISORBATO 40

### Polysorbatum 40



polisorbato 40; 07273

Derivados de poli(oxi-1,2-etanodiil) del monohexadecanoato de sorbitana [9005-66-7]

Éster palmítico de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno para cada mol de sorbitol y sus anhídridos.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Líquido amarillo con fuerte olor característico.

**Solubilidad.** Soluble en agua y etanol. Insoluble en aceite mineral y aceites vegetales.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** A 5 mL de la solución de la muestra (1:20) añadir 5 mL de hidróxido de sodio M. Calentar a la ebullición por algunos minutos, enfriar y acidificar con ácido clorhídrico 3 M. La preparación se torna fuertemente opalescente.

**B.** A 2 mL de la solución de la muestra (1:20) añadir, gota a gota, 0,5 mL de agua de bromo SR. El bromo no sufre decoloración (al contrario del polisorbato 80).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Índice de hidroxilo (5.2.29.12).** 89 a 105. Determinar en 2 g de la muestra.

**Índice de saponificación (5.2.29.8).** 41 a 52. Utilizar 15 mL de hidróxido de potasio etanólico 0,5 M SV y diluir con 50 mL de agua antes de la titulación.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

#### ETIQUETADO

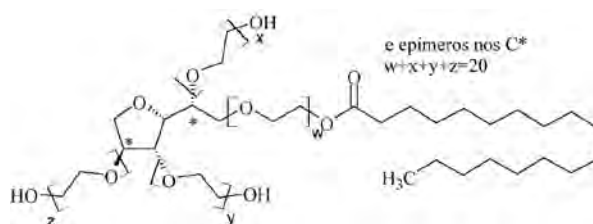
Observar la legislación vigente.

#### CATEGORÍA

Agente tensoactivo no iónico. Emulsionante, solubilizante y humectante.

## POLISORBATO 60

### Polysorbatum 60



polisorbato 60; 07274

Derivados de poli(oxi-1,2-etanodiil) del monoctadecanoato de sorbitana [9005-67-8]

Mezcla de ésteres esteáricos parciales de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno para cada mol de sorbitol y sus anhídridos. El ácido esteárico usado para la esterificación puede contener otros ácidos grasos, especialmente ácido palmítico.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físico químicas.** Masa gelatinosa de color marrón amarillenta. Se presentan como líquido límpido en temperatura arriba de 25 °C. *Densidad relativa (5.2.5):* cerca de 1,1.

**Solubilidad.** Miscible con agua, etanol absoluto, acetato de etilo y metanol. Prácticamente insoluble en aceites fijos y parafina líquida.

#### Metales pesados (5.3.2.3).

Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

#### IDENTIFICACIÓN

**Agua (5.2.20).** Determinar en 1 g. como máximo 3,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Transferir 2 g de la muestra para crisol de platino o de sílice, añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico y calentar en baño maría por 2 horas. Calentar cuidadosamente en boca de gas hasta carbonización completa. Añadir a la masa carbonizada 2 mL de ácido nítrico y 0,25 mL de ácido sulfúrico, calentar cuidadosamente hasta desarrollo de humo blanco e incinerar a 600 °C hasta peso constante. Como máximo 0,2%.

**A.** Disolver 0,5 g de la muestra en agua, a aproximadamente 50 °C, y completar el volumen para 10 mL con el mismo solvente. La solución produce espuma abundante después de agitación. Añadir 0,5 g de cloruro de sodio y calentar hasta la ebullición. La turbidez formada desaparece con el enfriamiento a cerca de 50 °C.

**B.** Calentar, bajo reflujo, 4 g de la muestra en baño maría por 30 minutos con 40 mL de hidróxido de potasio a 5% (p/v). Enfriar hasta cerca de 80 °C, acidificar con 20 mL de ácido nítrico 2 M y hervir por cerca de 10 minutos bajo re-

flujo para separar la emulsión. Los ácidos grasos permanecen en la superficie como líquido oleoso. Enfriar hasta temperatura ambiente y extraer con 50 mL de éter de petróleo (banda de destilación entre 40-60 °C), evitando agitación vigorosa. Lavar la fase orgánica con tres porciones de 5 mL de agua y evaporar en baño maría hasta sequedad. El índice de acidez (5.2.29.7), determinado en 0,5 g del residuo con 50 mL del solvente, es de 190 a 220.

**C.** Disolver 0,1 g de la muestra en 5 mL de cloroformo, añadir 0,1 g de tiocianato de potasio y 0,1 g de nitrato de cobalto (II) y mezclar con bastón de vidrio. Se desarrolla coloración azul.

**D.** A 5 mL de la solución de la muestra (1:20) añadir 5 mL de hidróxido de sodio *M*. Hervir por algunos minutos, enfriar, y acidificar con ácido clorhídrico 3 *M*. La preparación se torna fuertemente opalescente.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Índice de acidez (5.2.29.7).** Determinar en 5 g de la muestra. Como máximo 2,0.

**Índice de hidroxilo (5.2.29.12).** 81 a 96. Determinar en 2 g de la muestra.

**Índice de yodo (5.2.29.10).** Como máximo 5,0.

**Índice de saponificación (5.2.29.8).** 45 a 55. Usar 15 mL de hidróxido de potasio etanólico 0,5 *M* SV y diluir con 50 mL de agua antes de la titulación.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Agua (5.2.20).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 3,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Transferir 2 g de la muestra para crisol de platino o de sílice, añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico y calentar en baño maría por 2 horas. Calentar cuidadosamente en boca de gas hasta carbonización completa. Añadir a la masa carbonizada 2 mL de ácido nítrico y 0,25 mL de ácido sulfúrico, calentar cuidadosamente hasta desarrollo de humo blanco e incinerar a 600 °C hasta peso constante. Como máximo 0,2%.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

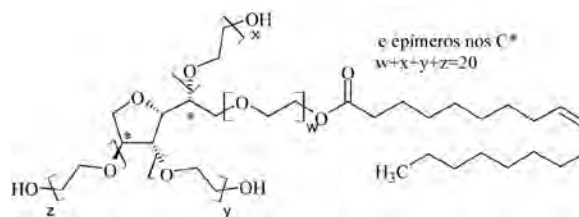
#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CATEGORÍA

Agente tensoactivo no iónico. Emulsionante, solubilizante y humectante.

### POLISORBATO 80 Polysorbatum 80



polisorbato 80; 07275

Derivados de poli(oxi-1,2-etanodii) del mono-(9Z)-9-octadecenoato de sorbitana [9005-65-6]

Mezcla de ésteres oleicos parciales de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno para cada mol de sorbitol y sus anhídridos.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físico químicas.** Líquido oleoso, límpido, de color amarillo o marrón claro, con olor característico y sabor ligeramente amargo. *Densidad relativa (5.2.5):* cerca de 1,1. *Viscosidad (5.2.7):* cerca de 400 mPa.

**Solubilidad.** Miscible con agua, etanol absoluto, acetato de etilo y metanol. Prácticamente insoluble en aceites fijos y parafina líquida.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 0,5 g de la muestra en agua, a aproximadamente 50 °C, y completar el volumen para 10 mL con el mismo solvente. La solución produce espuma abundante después de agitación. Añadir 0,5 g de cloruro de sodio y calentar hasta la ebullición. La turbidez formada desaparece con el enfriamiento a cerca de 50 °C.

**B.** Calentar, bajo reflujo, 4 g de la muestra en baño maría por 30 minutos con 40 mL de hidróxido de potasio a 5% (p/v). Enfriar hasta cerca de 80 °C, acidificar con 20 mL de ácido nítrico 2 *M* y calentar a la ebullición por cerca de 10 minutos bajo reflujo para separar la emulsión. Los ácidos grasos permanecen en la superficie como líquido oleoso. Enfriar hasta la temperatura ambiente y extraer con 50 mL de éter de petróleo (banda de destilación entre 40-60 °C), evitando agitación vigorosa. Lavar la fase orgánica con tres porciones de 5 mL de agua y evaporar en baño maría hasta sequedad. Resuspender el residuo obtenido con mezcla de 2 mL de ácido nítrico y 3 mL de agua. Añadir cuidadosamente, en pequeñas porciones, 0,5 g de nitrito de sodio y dejar en reposo a temperatura ambiente. La capa de ácido graso se solidifica en 4 horas.

**C.** Disolver 0,1 g de la muestra en 5 mL de cloroformo, añadir 0,1 g de tiocianato de potasio y 0,1 g de nitrato de cobalto (II) y mezclar con bastón de vidrio. Se desarrolla coloración azul.

**D.** A 5 mL de la solución de la muestra (1:20) añadir 5 mL de hidróxido de sodio *M*. Calentar a la ebullición por



algunos minutos, enfriar y acidificar con ácido clorhídrico 3 M. La preparación se torna fuertemente opalescente.

**E.** A 2 mL de la solución de la muestra (1:20) añadir, gota a gota, 0,5 mL de agua de bromo SR. El bromo sufre descoloración (al contrario del polisorbato 40).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Índice de acidez (5.2.29.7).** Como máximo 2,0.

**Índice de hidroxilo (5.2.29.12).** 65 a 80. Determinar en 2 g de la muestra.

**Índice de yodo (5.2.29.10).** 18 a 24.

**Índice de saponificación (5.2.29.8).** 45 a 55. Usar 15 mL de hidróxido de potasio etanólico 0,5 M SV y diluir con 50 mL de agua antes de la titulación.

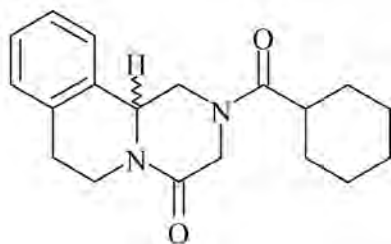
**Impurezas reductoras.** Disolver 2 g de la muestra en 25 mL de agua caliente, añadir 25 mL de ácido sulfúrico M y 0,1 mL de ferroina SI. Titular con nitrato cérico amoniacal 0,01 M SV, agitando continuamente hasta que la coloración cambie de roja para azul verdosa persistente por 30 segundos. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Como máximo 5 mL de nitrato cérico amoniacal 0,01 M SV son gastados.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Agua (5.2.20).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 3,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Transferir 2 g de la muestra para crisol de platino o de sílice, añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico y calentar en baño maría por 2 horas. Calentar cuidadosamente en boca de gas hasta carbonización completa. Añadir a la masa carbonizada 2 mL de ácido nítrico y 0,25 mL de ácido sulfúrico, calentar cuidadosamente hasta desarrollo de humo blanco e incinerar a 600 °C hasta peso constante. Como máximo 0,2%.

### PRAZIQUANTEL Praziquantelum



$C_{19}H_{24}N_2O_2$ ; 312,41 praziquantel; 07321  
2-(Ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-  
pirazino[2,1- $\alpha$ ]isoquinolin-4-ona  
[55268-74-1]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,0% de  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, fácilmente soluble en etanol y cloruro de metileno.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 136°C a 142°C.

#### IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de praziquantel SQR, preparado de manera idéntica.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados y protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CATEGORÍA

Agente tensoactivo no iónico. Emulsionante, solubilizante y humectante.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 210 nm; columna de 250 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m); flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua y acetonitrilo (55:45).

*Solución (1):* disolver 40 mg de la muestra en *Fase móvil* y diluir para 10 mL con el mismo solvente, obteniendo solución a 4 mg/mL.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con *Fase móvil*. Diluir 5 mL de esta solución para 10 mL con *Fase móvil*, obteniendo solución a 20  $\mu$ g/mL.

*Solución (3):* solución de praziquantel SQR a 0,2 mg/mL en *Fase móvil*.

*Solución (4):* disolver 5 mg de 2-benzoil-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1- $\alpha$ ]isoquinolin-4-ona (*Impureza*

A) SQR en *Solución (3)* y diluir para 5 mL con el mismo solvente. Diluir 1 mL de esta solución para 10 mL con *Fase móvil*, obteniendo solución de *Impureza A* y de praziquantel a 20 µg/mL.

Inyectar 20 µL de la *Solución (4)*. La resolución entre los picos correspondientes a la *Impureza A* y al praziquantel no es inferior a 3,0.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones (1)* y *(2)*, registrar los cromatogramas por lo menos, cinco veces el tiempo de retención del praziquantel y medir las áreas bajo los picos. El área de cualquier pico obtenido en el cromatograma con la solución *(1)*, excepto el pico principal, no es mayor que el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)* (0,5%). el área de no más de uno de los picos secundarios obtenidos en el cromatograma con la solución *(1)*, excepto el pico principal, es mayor que 0,4 veces el área bajo el pico principal obtenido con la solución *(2)* (0,2%). La suma de las áreas de todos los picos obtenidos en el cromatograma con la solución *(1)*, excepto el pico principal, no es mayor que el área bajo el pico principal obtenido con la solución *(2)* (0,5%). No considerar picos con el área inferior a 0,1 veces el área bajo el pico principal obtenido con la solución *(2)* (0,05%).

#### Metales pesados (5.3.2.3).

Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

#### IDENTIFICACIÓN

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa, a 50 °C, bajo presión reducida, por 2 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 210 nm; columna de 250 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm a 10 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua y acetonitrilo (40:60).

*Muestra:* transferir, exactamente, cerca de 45 mg de la muestra para balón volumétrico de 25 mL. Completar el volumen con *Fase móvil* y homogeneizar. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL y completar con *Fase móvil*.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de praziquantel SQR en *Fase móvil* y diluir adecuadamente con el mismo solvente para obtener solución a 0,18 mg/mL.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución estándar*. El factor de cola no es mayor que 1,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 1,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar* y *muestra*.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antihelmíntico.

### PRAZIQUANTEL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y acetato de etilo, como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 30 mg de praziquantel para tubo de centrifuga y añadir 5 mL de metanol. Agitar por 5 minutos y centrifugar. Utilizar el sobrenadante limpio.

*Solución (2):* solución a 6 mg/mL de praziquantel SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la solución *(1)* corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la solución *(2)*.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba. En el máximo 15 minutos.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* laurilsulfato de sodio a 0,2% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparatos:* cestas, 50 rpm

*Tiempo:* 60 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y filtrar. Medir las absorbancias en 263 nm (5.2.14), utilizando *Medio de disolución* para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la *Solución estándar*, preparada como descrito a continuación.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de praziquantel SQR para obtener solución cuya concentración sea L/90 mg por mL, en que L es la cantidad declarada, en miligramos, de praziquantel por comprimido. Transferir 5 mL de la solución obtenida para balón volumétrico de 50 mL, diluir y completar el volumen con *Medio de disolución*.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  se disuelven en 60 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Determinación* de la monografía de *Praziquantel*. Preparar la *Solución muestra* y la *Solución estándar* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 150 mg de praziquantel para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 70 mL de *Fase móvil* y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 3 mL para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con la *Fase móvil* y homogeneizar.

*Solución estándar:* solución de praziquantel SQR a 0,18 mg/ mL en *Fase móvil*.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

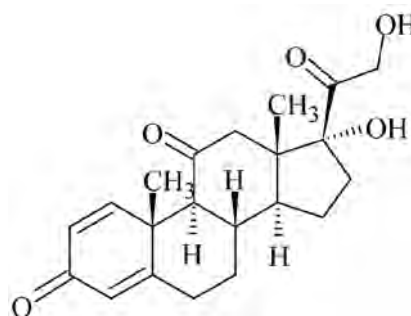
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

**PREDNISONA**  
**Prednisonum**


---



$C_{21}H_{26}O_5$ ; 358,43  
 prednisona; 07341  
 17,21-Dihidroxipregna-1,4-dieno-3,11,20-triona  
 [53-03-2]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 103,0% de  $C_{21}H_{26}O_5$  con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco, inodoro. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, poco soluble en etanol, cloroformo, dioxano y metanol.

**Constantes físico químicas**

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +167° a +175°. Determinar en solución a 0,5% (p/v) en dioxano.

## IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de identificación B. y D. pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas A. y C. La prueba de identificación A. puede ser omitida si fueren realizadas las pruebas B., C. y D.

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de prednisona SQR, preparado de manera idéntica. Si los espectros obtenidos no fueren idénticos, disolver, separadamente, prednisona SQR y muestra en acetona y evaporar hasta sequedad. Obtener nuevos espectros con los residuos.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución de la muestra a

0,001% (p/v) en etanol, exhibe máximo de absorción en 239 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de prednisona SQR. La absorbancia en 239 nm es de 0,405 a 0,435.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando placa de gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte y mezcla de cloruro de metileno, éter etílico, metanol y agua (77:15:8:1,2), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: solución a 1 mg/mL de la muestra en mezcla de cloroformo y metanol (9:1).

*Solución (2)*: solución a 1 mg/mL de prednisona SQR en mezcla de cloroformo y metanol (9:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar con ácido sulfúrico a 20% (v/v) en etanol. Calentar la placa a 120 °C por 10 minutos. Enfriar. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). La mancha obtenida en el cromatograma con la solución (1) corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la solución (2).

**D.** Disolver cerca de 6 mg de la muestra en 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Dejar en reposo por cinco minutos. Se desarrolla coloración anaranjada. Verter la solución, gota a gota y bajo agitación, en 10 mL de agua. El color cambia para amarillo y gradualmente, para verde azulado.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura de 45 °C; flujo de la *Fase móvil* de 2,5 mL/ minuto.

*Solución (1)*: disolver 25 mg de la muestra en metanol y diluir para 10 mL con el mismo solvente.

*Solución (2)*: disolver 2 mg de prednisona SQR y 2 mg de prednisolona SQR en metanol y diluir para 100 mL con el mismo solvente.

*Solución (3)*: diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con metanol.

*Eluyente A*: en un balón volumétrico de 1000 mL, añadir 100 mL de acetonitrilo con 200 mL de metanol y 650 mL de agua. Homogeneizar. Ajustar el volumen para 1000 mL con agua y mezclar nuevamente.

*Eluyente B*: acetonitrilo.

Gradiente de la *Fase móvil*: adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

<i>Tiempo (minutos)</i>	<i>Eluyente A (% v/v)</i>	<i>Eluyente B (% v/v)</i>	<i>Elución</i>
0	100	0	estabilizar
0-25	100	0	isocrático
25-40	100 → 40	0 → 60	gradiente lineal
40-41	40 → 0	60 → 100	gradiente lineal
41-46	0	100	isocrático
46-47	0 → 100	100 → 0	gradiente lineal
47-52	100	0	estabilizar

Equilibrar la columna por 30 minutos con el *Eluyente B* en flujo de 2,5 mL/minuto y, enseguida con *Eluyente A* por 5 minutos. Proceder en las condiciones descritas de 40 a 52 minutos. Ajustar la sensibilidad del sistema para que la altura del pico principal del cromatograma obtenido con 20 µL de la *Solución (3)* no sea menor que 50 por ciento del total de la escala completa. Inyectar 20 µL de la *Solución (2)*. Los tiempos de retención son cerca de 19 minutos para prednisona y 23 minutos para prednisolona. La resolución entre prednisona y prednisolona no es menor que 2,7; si necesario, ajustar al concentración de acetonitrilo en el *Eluyente A*.

**Procedimiento:** Inyectar, separadamente, 20 µL de metanol como blanco, 20 µL de la *Solución (1)* y 20 µL de la *Solución (3)*. En el cromatograma obtenido con la solución (1), el área de ningún pico excepto el área bajo el pico principal no es mayor que 0,25 veces el área bajo el pico principal del cromatograma obtenido con la solución (3) (0,25%); la suma de las áreas de todos los picos, excepto la del pico principal, no es mayor que 0,75 veces el área bajo el pico principal con el cromatograma obtenido con la solución (3) (0,75%). Descartar cualquier pico obtenido en la corrida del blanco y cualquier pico con área menor que 0,05 veces el área bajo el pico principal del cromatograma obtenido con la solución (3).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 1,0% para la sustancia anhidra y 5,0% para la sustancia monohidratada.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 0,1 g de muestra. Como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ultravioleta a 240 nm; columna de 250 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase Móvil*: mezcla de agua, tetrahidrofurano y metanol (69:25:6,2).



**Solución de estándar interno:** disolver cantidad exactamente pesada de acetanilida en 33 mL de metanol. Completar el volumen para 100 mL con agua purificada de modo de obtener una solución a 110 µg/mL.

**Solución muestra:** disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en 33 mL de metanol. Completar el volumen para 100 mL con agua purificada para obtener una solución a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL de esa solución y 5 mL de la *Solución de estándar interno* para balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con mezcla de metanol y agua (1:2) y homogeneizar, obteniendo una solución de prednisona a 20 µg/mL.

**Solución estándar:** disolver cantidad exactamente pesada de prednisona SQR en 33 mL de metanol. Completar el volumen para 100 mL con agua purificada para obtener una solución a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL de esta solución y 5 mL de la *Solución de estándar interno* para balón volumétrico de 50 mL. Completar el volumen con mezcla de metanol y agua (1:2) y homogeneizar, obteniendo una solución de prednisona a 20 µg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de estándar interno*. La resolución entre prednisona y acetanilida no es menor que 3,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{21}H_{26}O_5$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la solución *estándar* y *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio esteroide.

B. A cerca de 6 mg del residuo obtenido en el método A. de identificación añadir 2 mL de ácido sulfúrico. Dejar en reposo por 5 minutos. Se desarrolla coloración anaranjada. Verter la solución, gota a gota y bajo agitación, en 10 mL de agua. El color anaranjado cambia primeramente para amarillo y en seguida, gradualmente, para verde azulado.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

## Uniformidad de dosis unitaria (5.1.6).

Cumple la prueba. Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

**Medio de disolución:** agua, 500 mL (comprimidos conteniendo 10 mg o menos de prednisona) o 900 mL (comprimidos conteniendo más de 10 mg de prednisona).

**Aparatos:** palas, 50 rpm

**Tiempo:** 30 minutos

**Procedimiento:** después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en agua hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 242 nm, utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{26}O_5$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la solución de prednisona SQR en la concentración de 0,001% (p/v), preparada en el mismo solvente, pero con adición previa de etanol para garantizar la solubilización. La cantidad de etanol no debe exceder 5% del volumen total.

**Tolerancia:** no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{26}O_5$  se disuelven en 30 minutos.

## PREDNISONA COMPRIMIDOS

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ .

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar cantidad de polvo equivalente a 20 mg de prednisona con cerca de 100 mL de cloroformo. Filtrar y evaporar hasta sequedad. Secar el residuo en estufa a 105 °C por 3 horas. El espectro de absorción en infrarrojo (**5.2.14**) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de prednisona SQR, preparado de manera idéntica.

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).**

Cumple la prueba.

### DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 com-

primidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 5 mg de prednisona para balón volumétrico de 50 mL y añadir 30 mL de etanol. Agitar, mecánicamente, por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Diluir, sucesivamente, con etanol hasta una concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 239 nm, utilizando el etanol para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{26}O_5$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 420$ , en 239, en etanol.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito en *Determinación* de la monografía de *Prednisona*. Preparar la solución muestra como descrito a continuación:

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 20 mg de prednisona para balón volumétrico de 100 mL y añadir 5 mL de agua. Dejar en ultrasonido por 1 minuto. Añadir 50 mL de etanol y dejar en ultrasonido por 1 minuto más. Completar el volumen con agua purificada y homogeneizar. Transferir 5 mL de esta solución y 5 mL de la *Solución de estándar interno* para un balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con mezcla de etanol y agua (1:2), de modo de obtener una solución de prednisona 20  $\mu\text{g/mL}$ . Homogeneizar y filtrar.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu\text{L}$  de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{26}O_5$  en los comprimidos a partir de las respuestas con las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## PROGESTERONA Progesteronum



$C_{21}H_{30}O_2$ ; 314,46  
progesterona; 07413  
Pregn-4-eno-3,20-diona  
[57-83-0]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 103,0% de  $C_{21}H_{30}O_2$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento, inodoro e insípido. Estable al aire.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, soluble en etanol, acetona y dioxano, poco soluble en aceites vegetales.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 126 °C a 131 °C. Presenta un polimorfo con punto de fusión en torno de 121 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +175° a +183°, en relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 2,0% (p/v) en dioxano.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de progesterona SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,001% (p/v) en etanol, exhibe máximos y mínimos en los mismos largos de onda observados en el espectro de solución similar de progesterona SQR.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice  $GF_{254}$ , como soporte, y mezcla de cloroformo y acetato de etilo (2:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu\text{L}$  de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,1 g de la muestra en etanol y completar para 10 mL con el mismo solvente.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 100 mL de etanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la solución (1), diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la solución (2) (1%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exactamente, cerca de 20 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, disolver y completar el volumen con etanol. Diluir, sucesivamente, con el mismo solvente, hasta concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 240 nm, utilizando etanol para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{21}H_{30}O_2$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

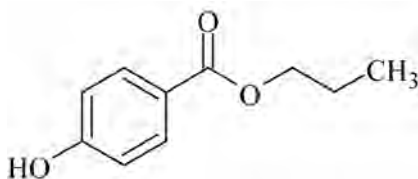
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Progestágeno.

**PROPILPARABENO**  
Propylis parahydroxybenzoas



$C_{10}H_{12}O_3$ ; 180,20

propilparabeno; 07461

Éster propílico del ácido 4-hidroxibenzoico  
[94-13-3]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo 102,0% de  $C_{10}H_{12}O_3$ .

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco y cristalino.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, fácilmente soluble en metanol, etanol y éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 96,0 °C a 99,0 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximo de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de propilparabeno SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 280 nm, de solución a 0,0005% (p/v) en etanol, exhibe máximo en 258 nm. La absorbancia en 258 nm es de 0,440 a 0,475.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 10% (p/v) en etanol es límpida (5.2.25) e incolora (5.2.12).

**Acidez.** A 2 mL de la solución descrita en *Aspecto de la solución*, añadir 3 mL de etanol, 5 mL de agua exenta de dióxido de carbono y 0,1 mL de verde de bromocresol SI. Como máximo 0,1 mL de hidróxido de sodio 0,1 M es gastado para promover el cambio del indicador.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y ácido fórmico anhidro, acetato de etilo y cloruro de metileno (2:10:88), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,1 g de la muestra en metanol y diluir con el mismo solvente para 5 mL.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar bajo corriente de aire caliente y examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la solución (1), diferente de la principal, no es más intensa que aquella obtenida con la solución (2) (1,0%).

**Cenizas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 1 g de muestra, transferir para Erlenmeyer provisto de tapa esmerilada y añadir 20 mL de hidróxido de sodio M SV. Adaptar condensador de reflujo y calentar a 70 °C por 1 hora. Enfriar a temperatura ambiente. Titular el exceso de hidróxido de sodio M SV con ácido sulfúrico 0,5 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente, continuando la titulación hasta el segundo punto de inflexión. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido de sodio M SV equivale a 180,200 mg de  $C_{10}H_{12}O_3$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

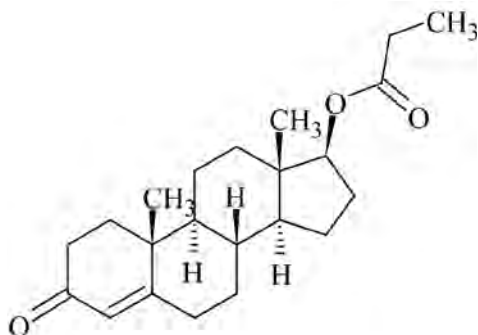
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Conservante.

**PROPIONATO DE TESTOSTERONA**  
**Testosteroni propionas**



$C_{22}H_{32}O_3$ ; 344,49  
 propionato de testosterona; 08458  
 (17 $\beta$ )-17-(1-Oxopropoxi)androst-4-en-3-ona  
 [57-85-2]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 103,0% de  $C_{22}H_{32}O_3$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o casi blanco, o cristales incoloros.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona y etanol, soluble en aceites vegetales.

**Constantes físico químicas.**

**Banda de fusión (5.2.2):** 118 °C a 123 °C.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +83° a +90°, en relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 1% (p/v) en etanol absoluto.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de propionato de testosterona SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 0,001% (p/v) en etanol, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de propionato de

testosterona SQR. Los valores de absorbancia medidos en 241 nm no difieren más de 3,0%.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice HF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de cloroformo y dietilamina (19:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** disolver 40 mg de la muestra en 2 mL de etanol.

**Solución (2):** diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 100 mL con etanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la solución (1), diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la solución (2) (1%).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 25 mg de la muestra y disolver en etanol absoluto. Completar el volumen para 250 mL con el mismo solvente. Diluir 10 mL de la solución para 100 mL con etanol absoluto, de modo de obtener solución a 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 240 nm, utilizando etanol absoluto para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{22}H_{32}O_3$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 490$ , en 240 nm, en etanol absoluto.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Hormona androgénica.







## CHANCAPIEDRA *Phyllanthus niruri herbae*

*Phyllanthus niruri* L. – PHYLLANTHACEAE

La droga vegetal es constituida por las partes aéreas secas de *Phyllanthus niruri* y sus subespecies, *Phyllanthus niruri* ssp. *niruri* L. y *Phyllanthus niruri* ssp. *lathyroides* (Kunth) G.L. Webster, conteniendo, por lo menos, 6,5% de taninos totales y 0,15% de ácido gálico.

### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Droga inodora; sabor amargo en el inicio de la masticación, tornándose suave posteriormente.

### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Planta herbácea, glabra, con hasta 80 cm de altura, tallos simples o ramificados, los principales delgados y sin hojas, con ramos laterales filiformes, estos portando hojas. Hojas alternas, dísticas, simples, membranáceas, glabras, oblongo elípticas, de ápice atenuado, a veces mucronado y base asimétrica, margen liso; láminas discolores, parte adaxial de color verde oliva y parte abaxial verde pálido a gris pálido. Las hojas, cuando observadas en conjunto, tienen el aspecto de hojas compuestas de pequeñas leguminosas. Láminas con 0,5 cm a 1,4 cm de largo y 0,3 cm a 0,6 cm de ancho. Nervaduras visibles, no prominentes, con excepción de la nervadura principal en la parte abaxial. Venación broquidódroma. Pecíolo de 0,05 cm a 0,1 cm de largo. Estípula entre el pecíolo, triangular lanceolada, de 0,1 cm a 0,2 cm de largo, con ápice largo y estrechamente agudo a acicular, de base entera y margen liso. Flores femeninas con hasta 0,4 cm de diámetro, aisladas y axilares en los nudos apicales, con cinco tépalos elípticos y disco entero, carnoso; ovario tricarpelar, trilobular, cada lóculo bispérmico; tres estilos, bifidos, con estigmas globosos; pedicelo con 0,1 cm a 0,4 cm de largo. Flores masculinas con hasta 0,3 cm de diámetro, en fascículos de una a dos flores, dispuestas en los nudos basales, con cinco tépalos largo ovalados, disco pentalobulado, lóbulos carnosos y papilosos, y tres estambres con filetes conatos en la base; pedicelos con cerca de 0,2 cm de largo. Frutos esquizocarpos, del tipo tricoca, con 0,1 cm a 0,25 cm de diámetro, deprimido globosos, expuestos para la región abaxial de los ramos, separándose en carpidios (cocas); exocarpo verde oliva, membranáceo y endocarpio verrugoso; dos semillas por lóculo, triangulares, con las dos partes ventrales rectas y la parte dorsal redondeada, verrugosa, verrugas prominentes, con ápice agudo a redondeado; pedicelos cilíndricos, con cerca de 0,4 cm a 0,5 cm de largo en la maduración; cáliz persistente, membranáceo, desarrollado, alcanzando 2/3 de la altura del fruto. Las características macroscópicas de las dos especies, *Phyllanthus niruri* y *Phyllanthus tenellus*, son determinantes para distinguirlas, una vez que son muy similares cuanto a las características anatómicas para algunos órganos vegetativos.

### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

En sección transversal, el tallo en desarrollo secundario exhibe epidermis uniestratificada, con estomas. Subepi-

dermicamente se encuentra una o más capas de células colenquimáticas con espesamiento angular, interrumpidas solamente en las regiones de las cámaras subestomáticas. Clorénquima formado por dos a cuatro capas de células isodiamétricas, con espacios intercelulares evidentes o no y con granos de almidón. Más internamente, hay una o más capas de parénquima cortical, cuyas células presentan mayor eje en el sentido periclinal. El floema está constituido externamente por agrupamientos de fibras de paredes muy espesas y lumen reducido. Drusas de oxalato de calcio están presentes en el clorénquima, parénquima cortical, parénquima medular y en mayor abundancia en el floema, siempre en células de mayor tamaño del que las demás, cubriendo casi todo el volumen de la célula. Elementos de vaso, con disposición radial, se alternan con una o más hileras de fibras xilemáticas y células parenquimáticas esclerificadas. El parénquima medular está constituido por células isodiamétricas, de gran volumen, con grandes espacios intercelulares. En tallos de mayor diámetro puede haber peridermis, seguida de dos a tres capas clorénquimáticas, con gran cantidad de granos de almidón. El parénquima cortical mantiene las mismas características encontradas en los tallos más jóvenes. El floema presenta pequeña cantidad de granos de almidón, no habiendo diferencias evidentes cuanto a su desarrollo, comparándose tallos jóvenes y más desarrollados. El mayor desarrollo del xilema, comparado al de los ramos más jóvenes, es muy evidente, con consecuente reducción del área ocupada por el parénquima medular. En los radios parenquimáticos, se observa la presencia de granos de almidón y de compuestos fenólicos. La hoja es generalmente hipoestomática. Raramente son encontrados estomas también en la parte adaxial, donde hay sobre las nervaduras de menor orden. Los estomas son del tipo paracítico y, menos frecuentemente, anomocítico. En vista frontal, las células de la epidermis de la parte adaxial muestran contornos irregulares y paredes onduladas, pudiendo la ondulación ser más expresiva en esa parte que en la parte abaxial. Las ceras epicuticulares presentan granulaciones. La cutícula es fina, tornándose más espesa en la nervadura principal. La epidermis es uniestratificada en ambas partes y posee células fundamentales achatadas y algunas papilosas. Las células fundamentales de la parte adaxial son de mayores dimensiones que las de la parte abaxial. Hay cristales en esta capa celular. La simetría del mesófilo es dorsiventral. El parénquima en empalizada es uniestratificado, ocupando cerca de 2/3 del espesor del mesófilo, presentando idioblastos cristalíferos del tipo drusas, en su mayoría. Cristales pequeños y de diferentes formas son comunes y raramente se encuentran cristales romboédricos. El parénquima esponjoso es constituido por dos a tres capas, presentando células de contornos irregulares, cuyo mayor largo corresponde al sentido periclinal. Cristales pequeños agregados y/o aislados son comunes. En sección paradérmico, se evidencia el carácter braciiforme de esas células. En la nervadura principal, el parénquima en empalizada puede distribuirse continuamente o ser interrumpido por un pequeño número de células clorénquimáticas o además, por células colenquimáticas isodiamétricas. En esta región, junto a la epidermis abaxial, ocurre una capa de colénquima angular, de paredes poco espesas, pudiendo contener cloroplastos, seguido de tejido clorénquimático de células isodiamétricas, con pocos cloroplastos.

q

El sistema vascular es del tipo colateral y formado por dos a seis radios. El floema posee pequeño número de células. El estándar de venación es broquidódromo.

### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: presencia de frutos deprimido globosos, carpidios (cocas) aislados y semillas como descritas; flores como descritas; cristales de oxalato de calcio del tipo drusas; fragmentos de tejido epidérmico como descritos; fragmentos de tejidos foliares y caulinares como descritos; fragmentos de tejido vascular con elementos de vaso presentando espesamiento anillado, espiralado o puntado, y fibras.

### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DE LAS IMPUREZAS

La raíz en crecimiento secundario presenta peridermis formada por tres a cuatro capas de células suberificadas, felógeno y felodermis. Abajo de este tejido se encuentra el parénquima cortical, formado por tres a seis estratos celulares. El floema presenta fibras dispuestas periféricamente. El xilema presenta dos a cuatro hileras de fibras dispuestas radialmente. Los radios parenquimáticos son ricos en granos de almidón. La región medular frecuentemente está ocupada por el tejido xilemático, o más raramente por parénquima. Cristales son comunes en todos los tejidos, siendo más abundantes en la región cortical y en el parénquima medular; comúnmente son pequeños, aislados y/o agregados, estando bajo diferentes tipos, generalmente drusas.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm como soporte, y mezcla de acetato de etilo, ácido fórmico, ácido acético y agua (100:11:11:26), como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 25 µL de la *Solución (1)* y 5 µL de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: transferir cerca de 1 g de la droga molida para balón de fondo redondo, añadir 10 mL de metanol y calentar bajo reflujo durante 30 minutos en baño maría. Enfriar a temperatura ambiente y filtrar bajo presión reducida. Extraer nuevamente con más 10 mL de metanol durante 30 minutos. Filtrar el extracto lavando el residuo con 5 mL de metanol agrupándolo al primero. Completar el volumen para 25 mL con metanol y filtrar en membrana de 0,45 µm.

*Solución (2)*: disolver 10 mg y vitexina-2-ramnósido SQR en 2 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Dejar que la placa se seque en estufa a temperatura entre 100 °C y 105 °C y, todavía tibia, nebulizar con una solución de difenilborato de aminoetanol a 1% (p/v) en metanol, seguido de una solución de macrogol 400 a 5% (p/v) en metanol. Dejar que la placa se seque al aire libre durante 30 minutos y examinarla

bajo luz ultravioleta (365 nm). El cromatograma obtenido con la *Solución (1)*, debe presentar en el tercio inferior de la placa una mancha amarillo verdosa fluorescente correspondiente a vitexina-2-ramnósido e inmediatamente abajo de esa, una mancha amarilla fluorescente.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm como soporte, y mezcla de hexano y acetato de etilo (70:30), como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 25 µL de la *Solución (1)* y 5 µL de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: transferir cerca de 1 g de la droga molida para balón de fondo redondo, añadir 10 mL de metanol y calentar bajo reflujo durante 30 minutos en baño maría. Enfriar a temperatura ambiente y filtrar bajo presión reducida. Extraer nuevamente con 10 mL más de metanol durante 30 minutos. Filtrar el extracto lavando el residuo con 5 mL de metanol agrupándolo al primero. Completar el volumen para 25 mL con metanol y filtrar en membrana de 0,45 µm.

*Solución (2)*: disolver separadamente 10 mg filantina SQR y nirantina SQR en 2 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y examinarla bajo luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar la placa con solución de anisaldehído, ácido sulfúrico y ácido acético (1:2:97) seguida de calefacción en estufa. El cromatograma obtenido con la *Solución (1)* no debe presentar las manchas respectivas a la filantina y nirantina obtenidas con la *Solución (2)*.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2,0%, correspondiente a las raíces.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 10,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** como máximo 6,0%.

### DETERMINACIÓN

Taninos totales

Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución stock*: pesar, exactamente, cerca de 0,75 g de la droga molida, transferir para balón de fondo redondo y añadir 150 mL de agua. Calentar en baño maría, bajo reflujo, durante 30 minutos, en temperatura entre 80 °C y 90 °C. Enfriar en agua corriente, transferir la mezcla para balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con agua. Dejar decantar el sedimento y filtrar, descartando los primeros 50 mL del filtrado.

*Solución muestra para polifenoles totales*: transferir 5 mL de la *Solución stock* para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua. A 5 mL de esta solución, añadir 2 mL de reactivo de Folin-Denis y diluir para 50

mL con carbonato de sodio SR. Medir la absorbancia de la solución ( $A_1$ ) en 715 nm (5.2.14), exactamente 3 minutos después de la adición del último reactivo, utilizando agua para ajuste del cero.

*Solución muestra para polifenoles no adsorbidos por el polvo de piel:* añadir 0,2 g de polvo de piel SQR a 20 mL de la *Solución stock* y agitar, mecánicamente, durante 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 mL de esta solución para 25 mL con agua. A 5 mL de esta solución, añadir 2 mL del reactivo de Folin-Denis y diluir para 50 mL con carbonato de sodio SR. Medir la absorbancia de la solución ( $A_2$ ) en 715 nm (5.2.14), exactamente 3 minutos después de la adición del último reactivo, utilizando agua para ajuste del cero.

*Solución estándar:* disolver 50 mg de pirogalol en agua y diluir a 100 mL con el mismo solvente. Diluir 5 mL de esta solución para 100 mL con agua. A 5 mL de esta solución, añadir 2 mL de reactivo de Folin-Denis y diluir para 50 mL con carbonato de sodio SR. Medir la absorbancia de la solución ( $A_3$ ) en 715 nm (5.2.14), exactamente 3 minutos después de la adición del último reactivo y dentro de 15 minutos contados de la disolución del pirogalol, utilizando agua como blanco. Calcular el tenor de taninos totales según la expresión:

$$TT = \frac{13,12 \times (A_1 - A_2)}{A_3 \times m}$$

en que

TT = taninos totales;

$A_1$  = absorbancia medida de la *Solución muestra* para polifenoles totales;

$A_2$  = absorbancia medida de la *Solución muestra para polifenoles no adsorbidos por el polvo de piel*;  $A_3$  = absorbancia medida de la *Solución estándar*; m = masa de la droga vegetal considerando la determinación de agua.

### Ácido gálico

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ultravioleta a 275 nm; precolumna conteniendo fase reversa C-18 hidrofílica y columna de 100 mm de largo y 2,1 mm de diámetro interno, empaquetada con C-18 hidrofílica (3  $\mu$ m); flujo de la *Fase móvil* de 0,25 mL/minuto.

*Eluyente A:* agua conteniendo 0,05 % de ácido trifluoracético;

*Eluyente B:* metanol conteniendo 0,05 % de ácido trifluoracético.

*Gradiente de la Fase móvil:* adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 7	95	5	isocrática
7 – 25	95 → 0	5 → 100	gradiente lineal

*Solución muestra:* pesar analíticamente cerca de 0,75 g de la droga seca y molida (800  $\mu$ m) y transferir para balón de fondo redondo. Añadir 10 mL de agua, adaptar en condensador de reflujo y calentar en manta a la ebullición durante 15 minutos. Enfriar bajo agua corriente y filtrar el extracto bajo presión reducida. Lavar el residuo con agua. Transferir el filtrado para balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con agua. Filtrar en membrana de 0,45  $\mu$ m e inyectar en el cromatógrafo.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de ácido gálico SQR en el *Eluyente A* para obtener solución a 1 mg/mL.

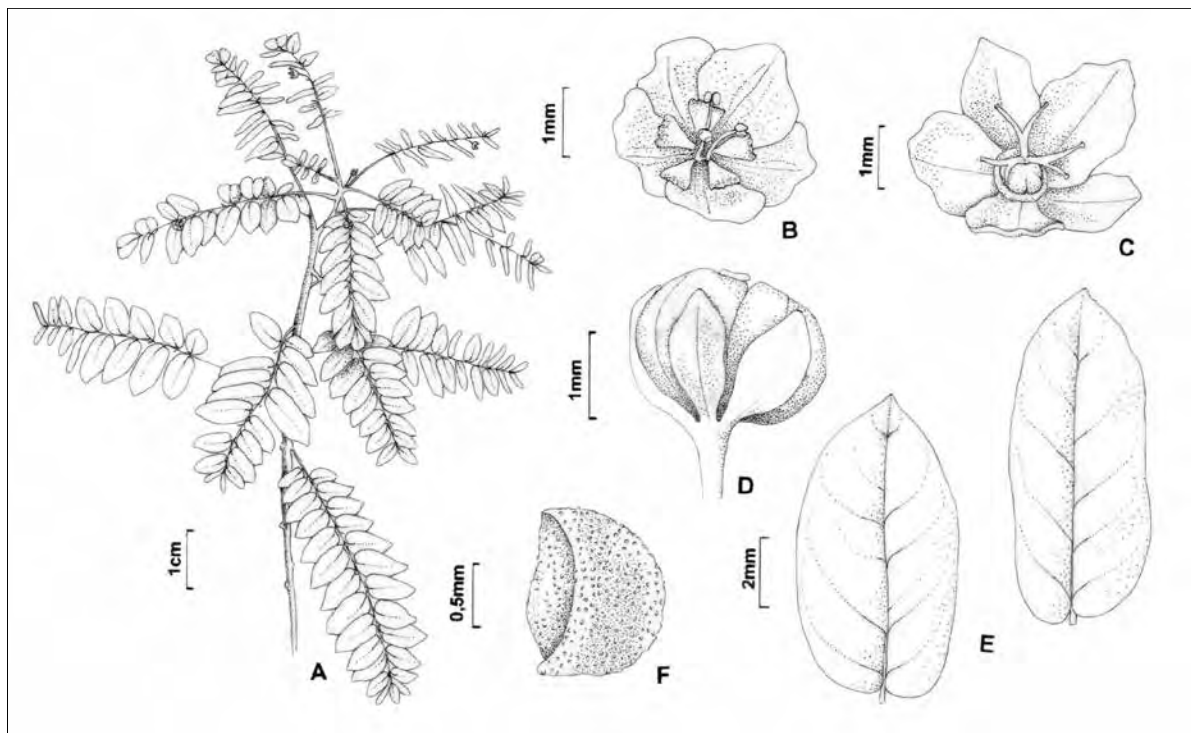
*Soluciones para curva analítica:* diluir 1 mL de la *Solución estándar* en balón volumétrico de 50 mL completando el volumen con *Eluyente A*. Diluir alícuotas de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 5 mL y 7 mL de esa solución a 10 mL utilizando *Eluyente A* obteniendo así, soluciones con concentraciones de 2,0  $\mu$ g/mL; 4,0  $\mu$ g/mL; 6,0  $\mu$ g/mL; 10,0  $\mu$ g/mL y 14,0  $\mu$ g/mL. Filtrar las soluciones en membrana de 0,45  $\mu$ m e inyectar en el cromatógrafo.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente 5  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra* y obtener las áreas correspondientes al pico de ácido gálico. El tiempo de retención relativo es cerca de 4,6 minutos para el ácido gálico. Calcular el tenor de ácido gálico en la muestra a partir de la ecuación de la recta obtenida con la curva analítica del ácido gálico. El resultado es expresado por el promedio de las determinaciones en gramos de ácido gálico por 100 gramos de la droga considerando la determinación de agua (%).

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y del calor.

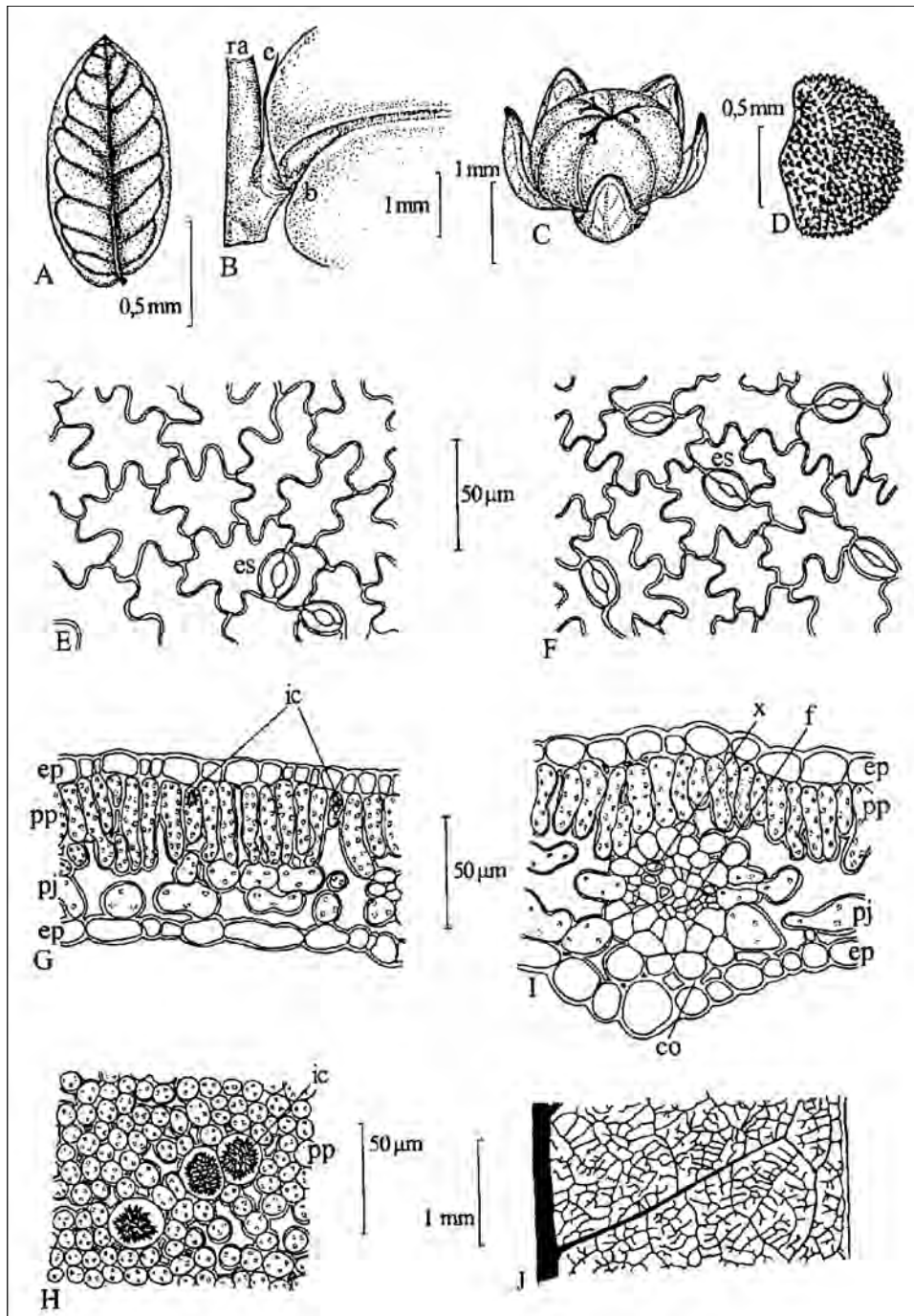




**Figura 1a** – Aspectos macroscópicos en *Phyllanthus niruri* L.

Complemento de la explicación de la **Figura 1a**.

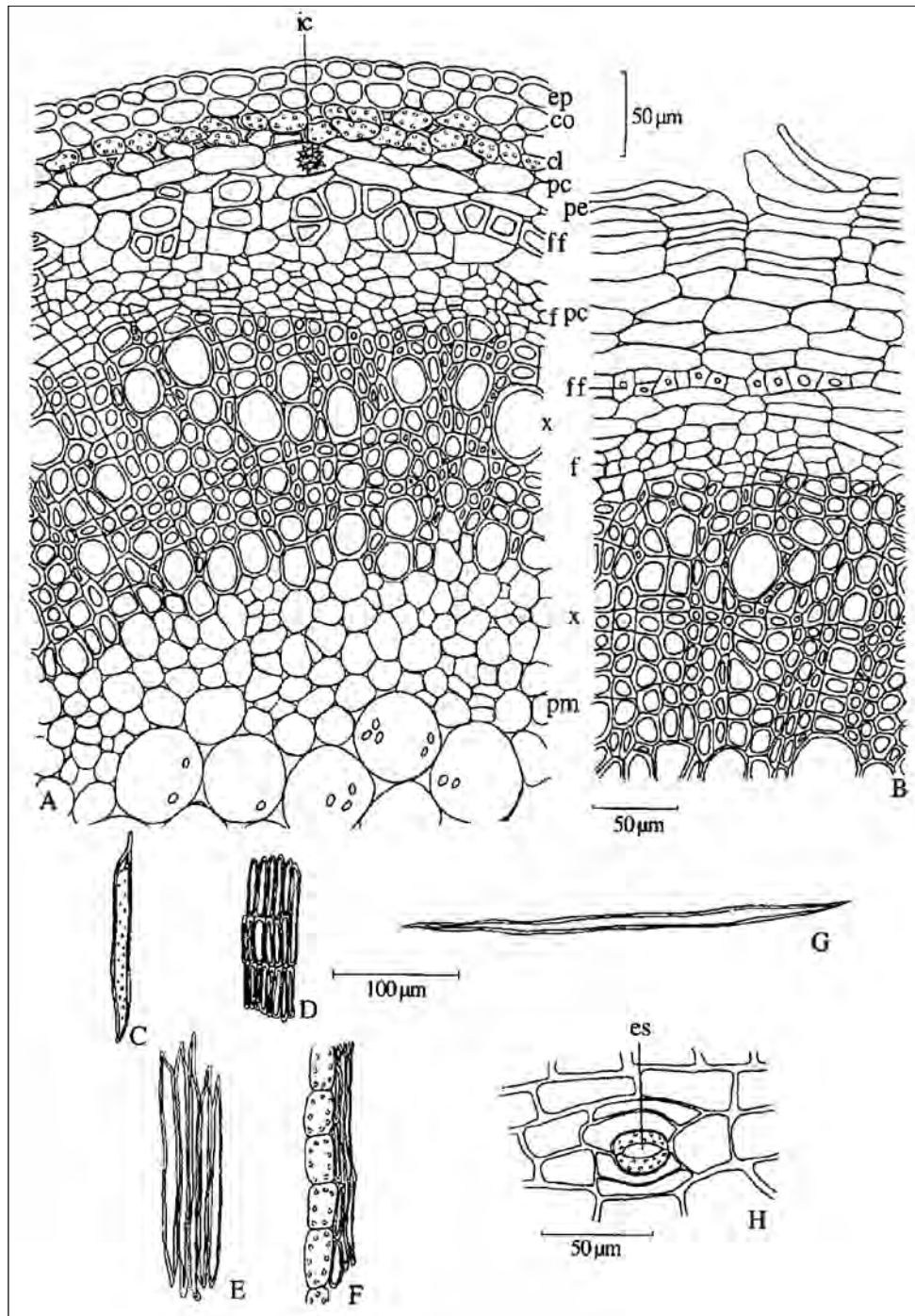
A – hábito. B – flor masculina con 5 nectarios y tres estambres. C – flor femenina con ovario y disco nectarífero. D – fruto, tépalos persistentes. E – hojas de base asimétrica. F – aspecto general de la semilla.



**Figura 1b** – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Phyllanthus niruri* L.

Complemento de la explicación de la **Figura 1b**. Las escalas corresponden en **A** y **D** a 0,05 cm; en **B**, **C** y **J** a 0,1 cm; en **E**, **F**, **G**, **H** e **I** a 50 µm

**A** – aspecto general de la hoja. **B** – aspecto general de la estípula en la región del nudo: rama (ra); estípula (e); base de la hoja (b). **C** – aspecto general del fruto. **D** – aspecto general de la semilla. **E** – vista frontal de la epidermis de la parte adaxial: estoma (es). **F** – vista frontal de la epidermis de la parte abaxial: estoma (es). **G** – lámina foliar en la región del mesófilo, en sección transversal: epidermis (ep); parénquima en empalizada (pp); parénquima esponjoso (pj); idioblasto cristalífero (ic). **H** – región del mesófilo al nivel del parénquima en empalizada, en sección peridérmica, evidenciando idioblastos con drusas: idioblasto cristalífero (ic); estoma (es). **I** – lámina foliar en la región de la nervadura principal en sección transversal: epidermis (ep); parénquima en empalizada (pp); parénquima esponjoso (pj); xilema (x); floema (f); colénquima (co). **J** – detalle de la nerviación broquidódroma de un segmento de la lámina foliar en vista frontal.



**Figura 2 – Aspectos microscópicos en *Phyllanthus niruri* L.**

Complemento de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **A**, **B** y **H** a 50 µm; en **C**, **D**, **E**, **F** y **G** a 100 µm.

**A** – detalle del tallo en sección transversal: epidermis (ep); colénquima (co); clorénquima (cl); parénquima cortical (pc); fibras del floema (ff); floema (f); xilema (x); parénquima medular (pm); idioblasto cristalífero (ic). **B** – detalle de la raíz en sección transversal: peridermis (pe); parénquima cortical (pc); fibras del floema (ff); floema (f); xilema (x). **C** – elemento de vaso con espesamiento puntado en vista longitudinal. **D** – células parenquimáticas esclerificadas. **E** – fibras del floema en vista longitudinal. **F** – células clorénquimáticas junto a las fibras del floema. **G** – fibra en vista longitudinal. **H** – detalle de un fragmento de la epidermis caulinar en vista frontal, mostrando estoma (es).



## QUEBRA-PEDRA

### *Phyllanthus tenellus* herbae

*Phyllanthus tenellus* Roxb. – PHYLLANTHACEAE

La droga vegetal es constituida por las partes aéreas secas conteniendo, por lo menos, 9,0% de taninos totales y 0,12% de ácido gálico.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Droga inodora; sabor amargo en el inicio de la masticación, tornándose suave posteriormente.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Planta herbácea, glabra, con hasta 60 cm de altura, tallos simples o ramificados, los principales delgados y sin hojas, con ramos laterales filiformes, estos portando hojas. Hojas alternas, dísticas, simples, membranáceas, glabras, elípticas a elíptico ovaladas, de ápice obtuso y base obtusa a aguda, margen liso; láminas discolores, parte adaxial de color verde y parte abaxial verde pálida. Las hojas, cuando observadas en conjunto, tienen el aspecto de hojas compuestas de pequeñas leguminosas. Láminas con 0,8 cm a 2,5 cm de largo y 0,5 cm a 1,2 cm de ancho. Nervaduras visibles, no prominentes, con excepción de la nervadura principal en la parte abaxial. Venación broquidódroma. Pecíolo corto cilíndrico, de hasta 0,1 cm de largo. Estípula entre pecíolo membranácea a escariosa, estrecho triangular, con ápice agudo y base entera, de hasta 0,15 cm de largo. Flores unisexuales, reunidas en fascículos axilares paucifloros, las femeninas desarrollándose primero, con pedicelos mucho más largos del que los de las flores masculinas. En la región distal de los ramos puede haber flores femeninas aisladas. Flores femeninas con hasta 0,3 cm de diámetro, con cinco tépalas ovaladas, de margen escarioso blanquecino y disco entero; ovario tricarpelar, trilocular, cada lóculo bispérmico; tres estilos, cada uno bifido en la porción apical; pedicelo con 0,1 cm a 0,8 cm de largo. Flores masculinas con cinco tépalas suborbiculares, de margen escarioso y disco pentalobulado, cada lóbulo reniforme; cinco estambres con filetes libres entre sí; pedicelos con 0,05 cm a 0,15 cm de largo. Frutos esquizocarpos, del tipo tricoca, con 0,1 cm a 0,2 cm de diámetro, deprimido globosos, expuestos para la región adaxial de los ramos, separándose en carpidios (cocas); exocarpo verde oliva, membranáceo y endocarpio verrugoso; dos semillas por lóculo, triangulares, con las dos partes ventrales rectas y la parte dorsal redondeada, verrugosa, verrugas prominentes, con ápice redondeado, con o sin papilas; pedicelos cilíndricos, con hasta 0,9 cm de largo en la maduración; cáliz persistente, membranáceo, desarrollado, alcanzando mitad de la altura del fruto. Las características macroscópicas de las dos especies, *Phyllanthus tenellus* y *Phyllanthus niruri*, son determinantes para distinguirlas, una vez que son muy similares cuanto a las características anatómicas para algunos órganos vegetativos.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

En sección transversal, el tallo en desarrollo secundario exhibe epidermis uniestratificada, con estomas. Subepidermicamente se encuentran una o dos capas de células colenquimáticas con espesamiento angular, pudiendo contener cloroplastos, interrumpidas solamente en las regiones de las cámaras subestomáticas. Clorénquima formado por dos a cuatro capas de células isodiamétricas, con espacios intercelulares evidentes o no y con granos de almidón. Más internamente, hay una o más capas de parénquima cortical, cuyas células presentan mayor eje en el sentido periclinal, pudiendo contener granos de almidón. El floema es constituido externamente por densos agrupamientos de fibras de paredes muy espesas y lumen reducido, aisladas o generalmente agrupadas, con esclereidas dispersos y los agrupamientos intercalados por células parenquimáticas. Cristales romboédricos de oxalato de calcio están en el clorénquima, parénquima cortical y en el floema, presentes siempre en células de mayor tamaño que las demás. Elementos de vaso, con disposición radial, se alternan con una o más hileras de fibras xilemáticas y células parenquimáticas esclerificadas. El parénquima medular está constituido por células isodiamétricas, de gran volumen, con grandes espacios intercelulares y muchos cristales romboédricos y drusas. En tallos de mayor diámetro, puede haber peridermis, seguida de dos o más capas clorénquimáticas, con gran cantidad de granos de almidón y cristales. El parénquima cortical mantiene las mismas características encontradas en los tallos más jóvenes. El floema presenta pequeña cantidad de granos de almidón, con un mayor grado de desarrollo con relación a los tallos más jóvenes y las fibras se distribuyen periféricamente formando un anillo. El mayor desarrollo del xilema, comparado al de los tallos más jóvenes, es muy evidente, con consecuente reducción del área ocupada por el parénquima medular. En los radios parenquimáticos, los granos de almidón también están presentes. La hoja es hipoestomática. Los estomas son del tipo paracítico y, menos frecuentemente, anomocítico. En vista frontal, las células de la epidermis dirigidas para la parte adaxial muestran contornos irregulares y paredes onduladas. Las ceras epicuticulares presentan granulaciones. La cutícula es fina, tornándose más espesa en la nervadura principal. La epidermis es uniestratificada en ambas partes y posee células fundamentales achatadas y algunas papilosas. Las células fundamentales de la parte adaxial son de mayores dimensiones del que las de la parte abaxial. La simetría del mesófilo es dorsiventral. El parénquima en empalizada es uniestratificado, ocupando cerca de la mitad del espesor del mesófilo, presentando idioblastos con cristales romboédricos de oxalato de calcio. El parénquima esponjoso es constituido por dos a tres capas de células de contornos irregulares, cuyo mayor largo corresponde al sentido periclinal. En sección paradérmica, se evidencia el carácter braciiforme de esas células. En la nervadura principal, el parénquima en empalizada es interrumpido por pequeño número de células colenquimáticas de espesamiento angular. En la región adaxial, abajo del colénquima, son observadas una o dos capas de células isodiamétricas clorofiladas. En esta región, junto a la epidermis abaxial, hay una capa de colénquima angular, de paredes poco espesas, destituidas de cloroplastos, seguida de un tejido clorénqui-



mático con células isodiamétricas, con pocos cloroplastos o un parénquima fundamental. El sistema vascular es del tipo colateral y formado por tres a seis radios. El floema posee un pequeño número de células. El estándar de venación es broquidódromo.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: presencia de frutos deprimido globosos, carpidios (cocas) aislados y semillas como descritas; flores como descritas; cristales piramidales y drusas de oxalato de calcio; fragmentos de fibras; fragmentos de tejido epidérmico como descritos; fragmentos de tejidos caulinares y foliares como descritos; fragmentos de tejido vascular con elementos de vaso presentando espesamientos anillado, espiralado y más frecuentemente puntudo, y fibras.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

La raíz en crecimiento secundario presenta peridermis formada por dos a tres capas suberificadas, felógeno y felodermis. Abajo de este tejido se encuentra el parénquima cortical, formado por tres a cuatro estratos celulares. El floema presenta fibras dispuestas periféricamente. El xilema presenta fibras entre los elementos de vaso o dos a cuatro hileras de fibras dispuestas radialmente, además de radios parenquimáticos formados por una o dos hileras de células de paredes espesas, conteniendo granos de almidón. Los cristales son comunes en los tejidos parenquimáticos, inclusive de los sistemas vasculares, y se presentan bajo diferentes tipos, aislados o agrupados.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm como soporte, y mezcla de acetato de etilo, ácido fórmico, ácido acético y agua (100:11:11:26), como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 25 µL de la *Solución (1)* y 5 µL de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: transferir cerca de 1 g de la droga molida para balón de fondo redondo, añadir 10 mL de metanol y calentar bajo reflujo durante 30 minutos en baño maría. Enfriar a temperatura ambiente y filtrar bajo presión reducida. Extraer de nuevo con 10 mL más de metanol durante 30 minutos. Filtrar el extracto lavando el residuo con 5 mL de metanol agrupándolo al primero. Completar el volumen para 25 mL con metanol y filtrar en membrana de 0,45 µm.

*Solución (2)*: disolver 10 mg de rutina en 2 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Dejar que la placa se seque en estufa a temperatura entre 100 °C y 105 °C y, todavía tibia, nebulizar con difenilborato de aminoetanol SR, seguido de una solución de macrogol 400 a 5% (p/v) en metanol. Dejar que la placa se seque al aire libre durante 30 minutos y examinarla bajo luz ultravioleta (365 nm).El

cromatograma obtenido con la *Solución (1)*, deberá presentar en el tercio superior de la placa una mancha amarillo verdosa fluorescente. En el tercio inferior de la placa, la especie puede presentar trazos de rutina, caracterizado por una mancha fluorescente de coloración anaranjada correspondiente en posición a la mancha obtenida con el estándar de rutina de la *Solución (2)*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm como soporte, y mezcla de hexano y acetato de etilo (70:30), como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 25 µL de la *Solución (1)* y 5 µL de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación

*Solución (1)*: transferir cerca de 1 g de la droga molida para balón de fondo redondo, añadir 10 mL de metanol y calentar bajo reflujo durante 30 minutos en baño maría. Enfriar a la temperatura ambiente y filtrar bajo presión reducida. Extraer de nuevo con 10 mL más de metanol durante 30 minutos. Filtrar el extracto lavando el residuo con 5 mL de metanol agrupándolo al primero. Completar el volumen para 25 mL con metanol y filtrar en membrana de 0,45 µm.

*Solución (2)*: disolver separadamente 10 mg de filantina SQR y nirantina SQR en 2 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar con mezcla de solución de anisaldeído, ácido sulfúrico y ácido acético (1:2:97) seguida de calefacción en estufa. El cromatograma obtenido con la *Solución (1)* no debe presentar las manchas respectivas a la filantina y nirantina obtenidas con la *Solución (2)*.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2,0%, correspondiente a las raíces.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 9,5%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 8,0%.

#### DETERMINACIÓN

##### Taninos totales

Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución stock*: pesar, exactamente, cerca de 0,75 g de la droga molida, transferir para balón de fondo redondo y añadir 150 mL de agua. Calentar en baño maría, bajo reflujo, durante 30 minutos, en temperatura entre 80 °C y 90 °C. Enfriar en agua corriente, transferir la mezcla para balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con agua. Dejar decantar el sedimento y filtrar, descartando los primeros 50 mL del filtrado.

*Solución muestra para polifenoles totales*: transferir 5 mL de la *Solución stock* para balón volumétrico 25 mL y

completar el volumen con agua. A 5 mL de esta solución, añadir 2 mL de reactivo de Folin-Denis y diluir para 50 mL con carbonato de sodio SR. Medir la absorbancia de la solución ( $A_1$ ) en 715 nm (5.2.14), exactamente 3 minutos después de la adición del último reactivo, utilizando agua para ajuste del cero.

*Solución muestra para polifenoles no adsorbidos en polvo de piel:* añadir 0,2 g de polvo de piel SQR a 20 mL de la *Solución stock* y agitar, mecánicamente, durante 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 mL de esta solución para 25 mL con agua. A 5 mL de esta solución, añadir 2 mL del reactivo de Folin-Denis y diluir para 50 mL con carbonato de sodio SR. Medir la absorbancia de la solución ( $A_2$ ) en 715 nm (5.2.14), exactamente 3 minutos después de la adición del último reactivo, utilizando agua para ajuste del cero.

*Solución estándar:* disolver 50 mg de pirogalol en agua y diluir a 100 mL con el mismo solvente. Diluir 5 mL de esta solución para 100 mL con agua. A 5 mL de esta solución, añadir 2 mL de reactivo de Folin-Denis y diluir para 50 mL con carbonato de sodio SR. Medir la absorbancia de la solución ( $A_3$ ) en 715 nm (5.2.14), exactamente 3 minutos después de la adición del último reactivo y dentro de 15 minutos contados de la disolución del pirogalol, utilizando agua como blanco. Calcular el tenor de taninos totales según la expresión:

$$TT = \frac{13,12 \times (A_1 - A_2)}{A_3 \times m}$$

en que

TT = taninos totales;

$A_1$  = absorbancia medida de la *Solución muestra para polifenoles totales*;

$A_2$  = absorbancia medida de la *Solución muestra para polifenoles no adsorbidos en polvo de piel*;

$A_3$  = absorbancia medida para la *Solución estándar*;

m = masa de la droga vegetal considerando la determinación de agua.

### Ácido gálico

Proceder conforme descrito en Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ultravioleta a 275 nm; precolumna conteniendo fase reversa C-18 hidrofílica y columna de 10 cm de largo y 2,1 mm de diámetro interno, empaquetada con C-18 hidrofílica (3  $\mu$ m); flujo de la *Fase móvil* de 0,25 mL/minutos.

*Eluyente A:* agua conteniendo 0,05 % de ácido trifluoracético.

*Eluyente B:* metanol conteniendo 0,05 % de ácido trifluoracético.

*Gradiente de la Fase móvil:* adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 8	100	0	isocrática
8 – 15	100 → 50	0 → 50	gradiente lineal
15 – 20	50	50	isocrática

*Solución muestra:* pesar analíticamente cerca de 0,75 g de la droga seca y molida (800  $\mu$ m) y transferir para balón de fondo redondo. Añadir 30 mL de agua, adaptar en condensador de reflujo y calentar en manta a la ebullición durante 15 minutos bajo agitación magnética. Enfriar bajo agua corriente y filtrar el extracto bajo presión reducida. Lavar el residuo con agua. Transferir el filtrado para balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con agua. Filtrar en membrana de 0,45  $\mu$ m y inyectar en el cromatógrafo.

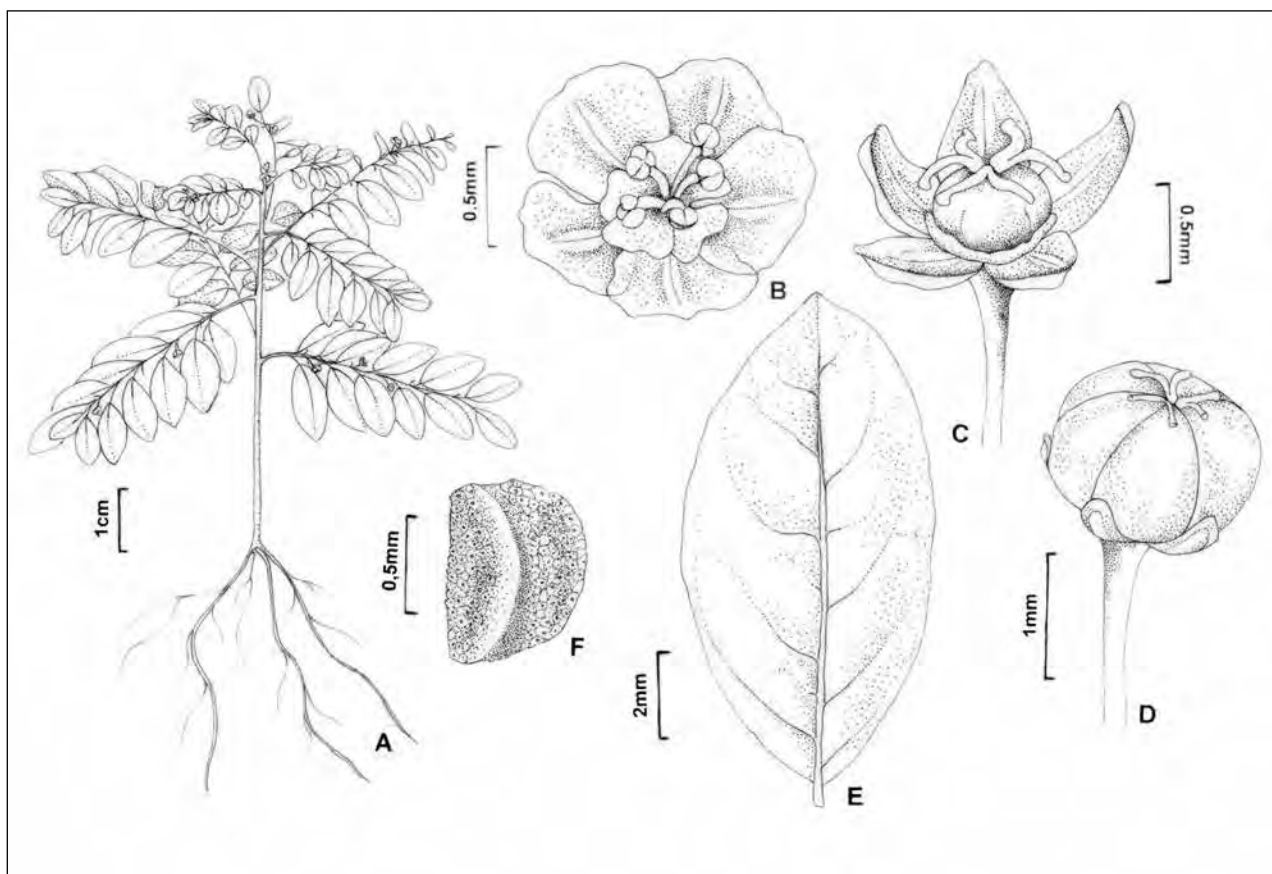
*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de ácido gálico SQR no *Eluyente A* para obtener solución a 400  $\mu$ g/mL.

*Solución para curva analítica:* diluir 2 mL de la *Solución estándar* en balón volumétrico de 25 mL completando el volumen con *Eluyente A*. Diluir alícuotas de 2 mL y 5 mL de esta solución a 25 mL utilizando *Eluyente A* obteniendo así, soluciones con concentraciones de 2,6  $\mu$ g/mL y 6,4  $\mu$ g/mL. Adicionalmente, diluir alícuotas de 3 mL, 5 mL y 7 mL a 10 mL utilizando *Eluyente A*, obteniendo soluciones con concentraciones de 9,6  $\mu$ g/mL, 16,0  $\mu$ g/mL y 22,4  $\mu$ g/mL. Utilizar las cinco soluciones preparadas (2,6  $\mu$ g/mL; 6,4  $\mu$ g/mL; 9,6  $\mu$ g/mL; 16,0  $\mu$ g/mL y 22,4  $\mu$ g/mL) en la construcción de la curva analítica, después filtración en membrana de 0,45  $\mu$ m y inyección en el cromatógrafo.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente 5  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra* y obtener las áreas correspondientes al pico de ácido gálico. El tiempo de retención relativo es cerca de 5,3 minutos para el ácido gálico. Calcular el tenor de ácido gálico en la muestra a partir de la ecuación de la recta obtenida con la curva analítica del ácido gálico. El resultado es expresado por el promedio de las determinaciones en gramos de ácido gálico por 100 gramos de la droga considerando la determinación de agua (%).

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Em recipientes herméticamente fechados, al abrigo de luz y de calor.

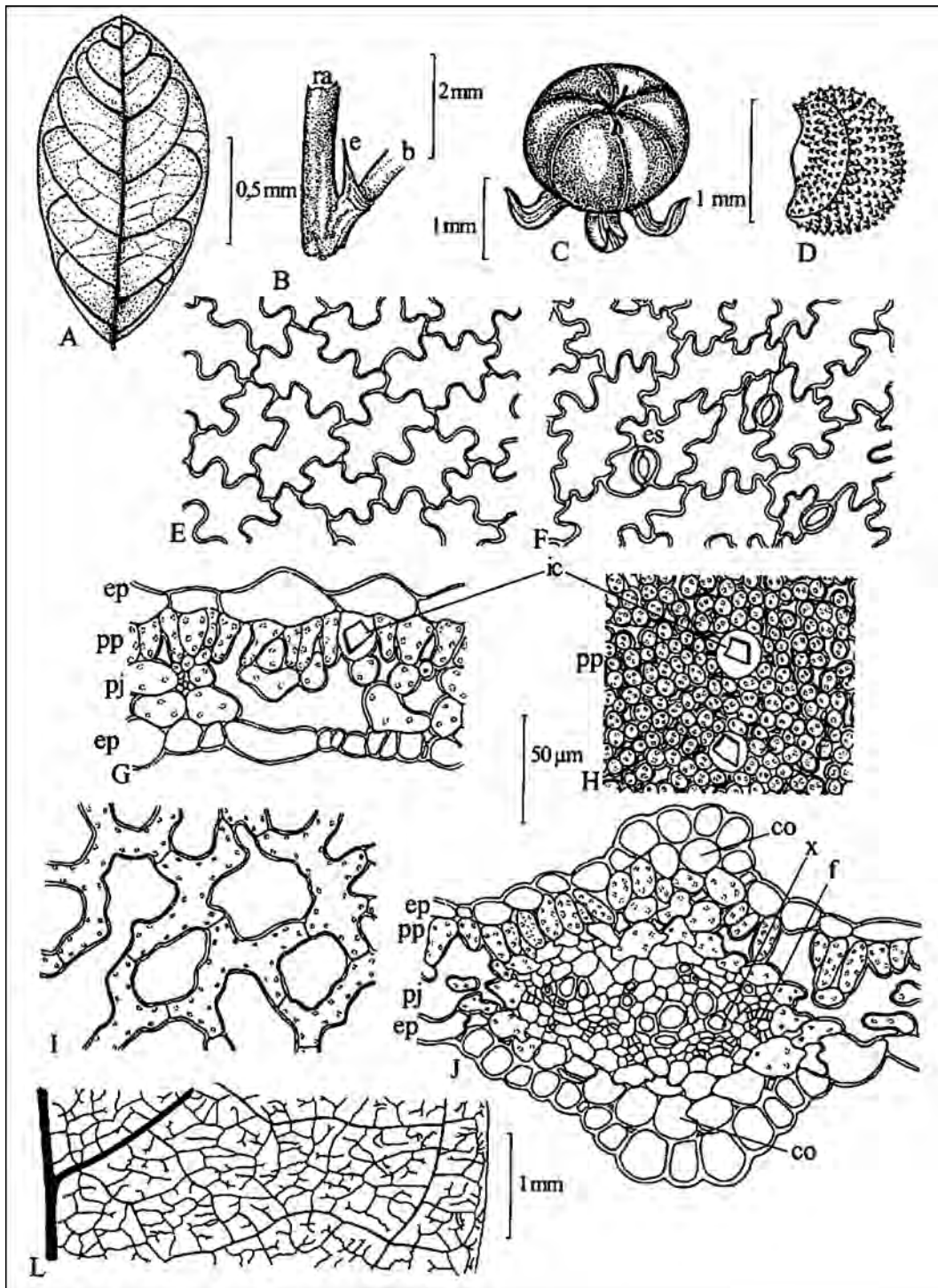


**Figura 1a** – Aspectos macroscópicos en *Phyllanthus tenellus* Roxb.

Complemento de la explicación de la **Figura 1a**.

A – hábito. B – flor masculina con cinco nectarios y cinco estambres. C – flor femenina con ovario y disco nectarífero. D – fruto, tépalas persistentes. E – hoja de base simétrica. F – aspecto general de la semilla.



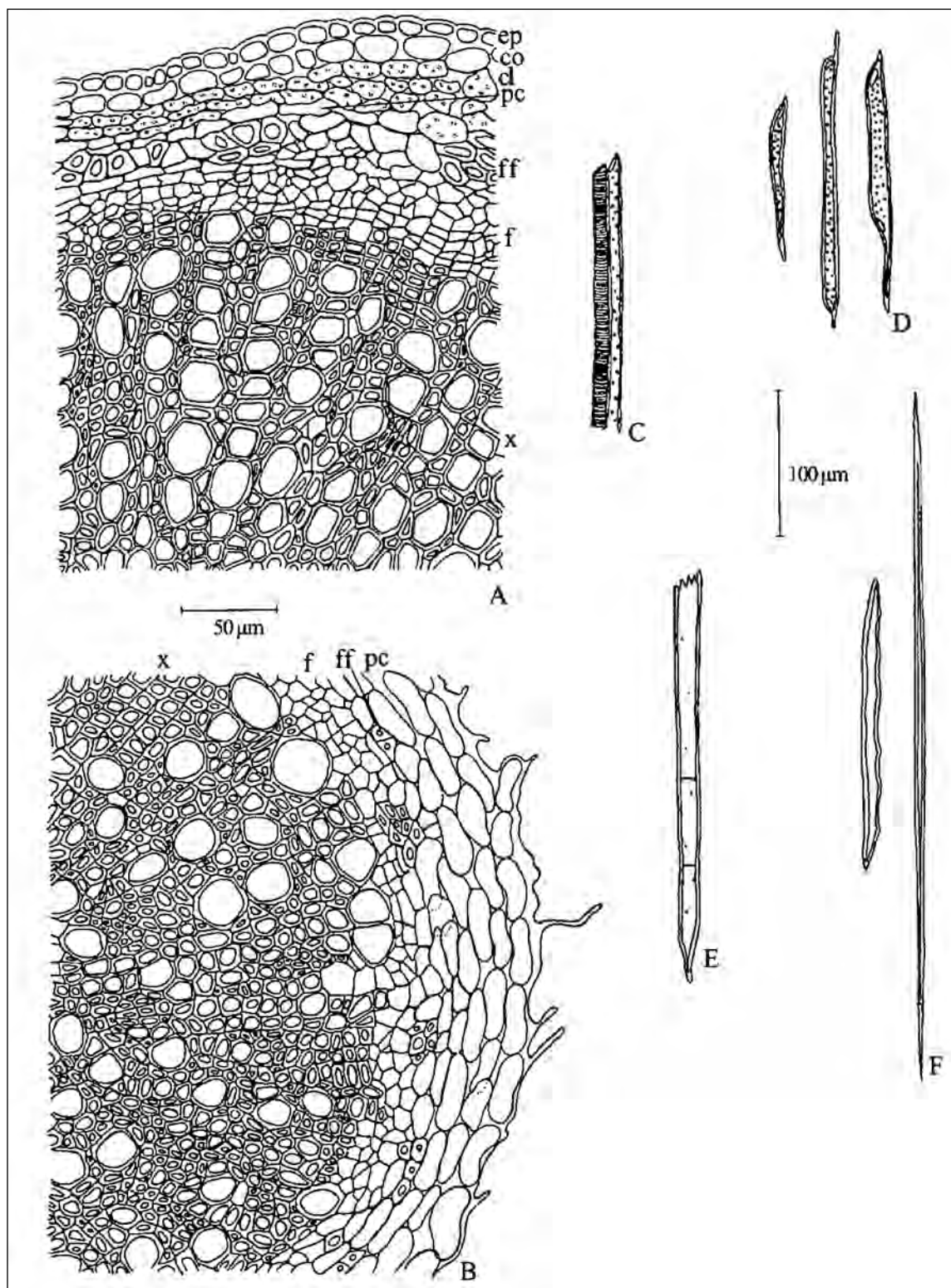


**Figura 1b – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Phyllanthus tenellus* Roxb.**

Complemento de la explicación de la Figura 1b. Las escalas corresponden en A a 0,5 mm; en B a 2 mm; en C, D y L a 1 mm; en E, F, G, H, I y J a 50 µm.

A – aspecto general de la hoja. B – detalle de la estípula en la región del nudo: ramo (ra); estípula (e); base de la hoja (b). C – aspecto general del fruto. D – aspecto general de la semilla. E – vista frontal de la epidermis de la parte adaxial. F – vista frontal de la epidermis de la parte abaxial: estoma (es). G – lámina foliar en la región del mesófilo en sección transversal: epidermis (ep); parénquima en empalizada (pp); parénquima esponjoso (pj); idioblasto cristalífero (ic). H – región del mesófilo al nivel del parénquima en empalizada, en sección paradérmica, evidenciando los idioblastos cristalíferos: idioblasto cristalífero (ic); parénquima en empalizada (pp). I – región del mesófilo al nivel del parénquima esponjoso, en sección paradérmica, evidenciando las células braciiformes. J – lámina foliar en la región de la nervadura principal en sección transversal: epidermis (ep); parénquima en empalizada (pp); parénquima esponjoso (pj); colénquima (co); xilema (x); floema (f). L – detalle de la nerviación broquidódroma de un segmento de la lámina foliar en vista frontal.





**Figura 2 – Aspectos microscópicos en *Phyllanthus tenellus* Roxb.**

Complemento de la explicación de la Figura 2. Las escalas corresponden en A y B a 50 µm; en C, D, E y F a 100 µm.

A – detalle del tallo en sección transversal: epidermis (ep); colénquima angular (co); clorénquima (cl); parénquima cortical (pc); fibras del floema (ff); floema (f); xilema (x). B – detalle de la raíz en sección transversal: xilema (x); floema (f); fibras del floema (ff); parénquima cortical (pc). C – elementos de vaso con espesamiento helicoidal y puntudo en vista longitudinal. D – elementos de vaso con espesamiento puntudo, en vista longitudinal. E – vista parcial de una fibra septada. F – fibras en vista longitudinal.

## QUILLAY

### Quillaiæ cortex

*Quillaja saponaria* Mol. – QUILLAJACEAE

La droga vegetal es constituida por corteza de los ramos destituidas de peridermis, desecadas y fragmentadas.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga es prácticamente inodora, provoca efecto estornutatorio y posee sabor ácido a astringente.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

La droga es comercializada en piezas planas o poco recurvadas, formando placas de aproximadamente 1 cm de largo, 10 cm de ancho y 1 mm a 5 mm de espesor. La superficie externa presenta color blanco, con pequeñas manchas de color pardo, generalmente lisa o finamente estriada longitudinalmente. Adherida a esta corteza frecuentemente son encontradas partes del ritidoma de coloración marrón a pardo oscuro. La superficie interna es blanco amarillenta y lisa. La fractura es lisa a ligeramente fibrosa. En sección transversal, la fractura presenta una estructura regularmente cuadrículada por bandas tangenciales oscuras y líneas radiales claras.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

El líber, que constituye el espesor de las cortezas comerciales, exhibe de forma característica un aspecto cuadrículado, lo que se debe por el cruzamiento sucesivo de los radios parenquimáticos con zonas de parénquima, que se alternan con haces de fibras. En toda esta región, las células se encuentran juntas, caracterizando espacios intercelulares del tipo meato. Los radios parenquimáticos constan de dos a seis capas de células de 60 µm a 100 µm de largo por, aproximadamente, 20 µm de ancho. Las fibras liberianas son tortuosas y, frecuentemente, se encuentran acompañadas por pequeños grupos de esclereidas. El parénquima contiene células de 20 µm a 40 µm de largo por 60 µm a 200 µm, generalmente, 90 µm de ancho. Posee numerosas células de mucílago, células amilíferas con granos de almidón de 5 µm a 20 µm de diámetro e inúmeras células conteniendo monocristales de oxalato de calcio, que pueden alcanzar 50 µm a 170 µm de largo y hasta 30 µm de ancho.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: polvo muy fino y de coloración amarillo paja, con fragmentos de las estructuras descritas anteriormente; fibras esclerenquimáticas; gran cantidad de cristales

prismáticos de oxalato de calcio en fragmentos del parénquima o libres; porciones de parénquima con granos de almidón; algunas células pétreas alargadas con poros

oblicuos; fragmentos de tubos cribados; ocasionalmente, fragmentos suberosos.

#### IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de cloroformo, etanol y agua (30:40:5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 15 µL a 20 µL de la *Solución (1)* y 5 µL a 10 µL de la *Solución (2)*, preparadas como descrito a continuación.

*Solución (1):* a 1 g de la droga pulverizada, añadir 20 mL de etanol a 50% (v/v) y agitar durante 20 minutos. Filtrar y concentrar el filtrado a la sequedad en baño de agua a una temperatura no superior a 50 °C. Disolver el residuo en 5 mL de metanol.

*Solución (2):* pesar 0,1 g de saponina purificada SQR y disolver en 5 mL de metanol, para obtener solución a 2,0%. Filtrar.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar al aire por 15 minutos. Nebulizar la placa con anisaldehído SR y colocar en estufa entre 100 °C a 105 °C, durante 5 minutos. Visualizar bajo luz visible. Las saponinas de la quillay se presentan como manchas azul verdosas con Rf secuenciales en torno de 0,23 y 0,33.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 8,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 6,0%.

**Cenizas insolubles en ácido (5.4.2.5).** Como máximo 1,0%.

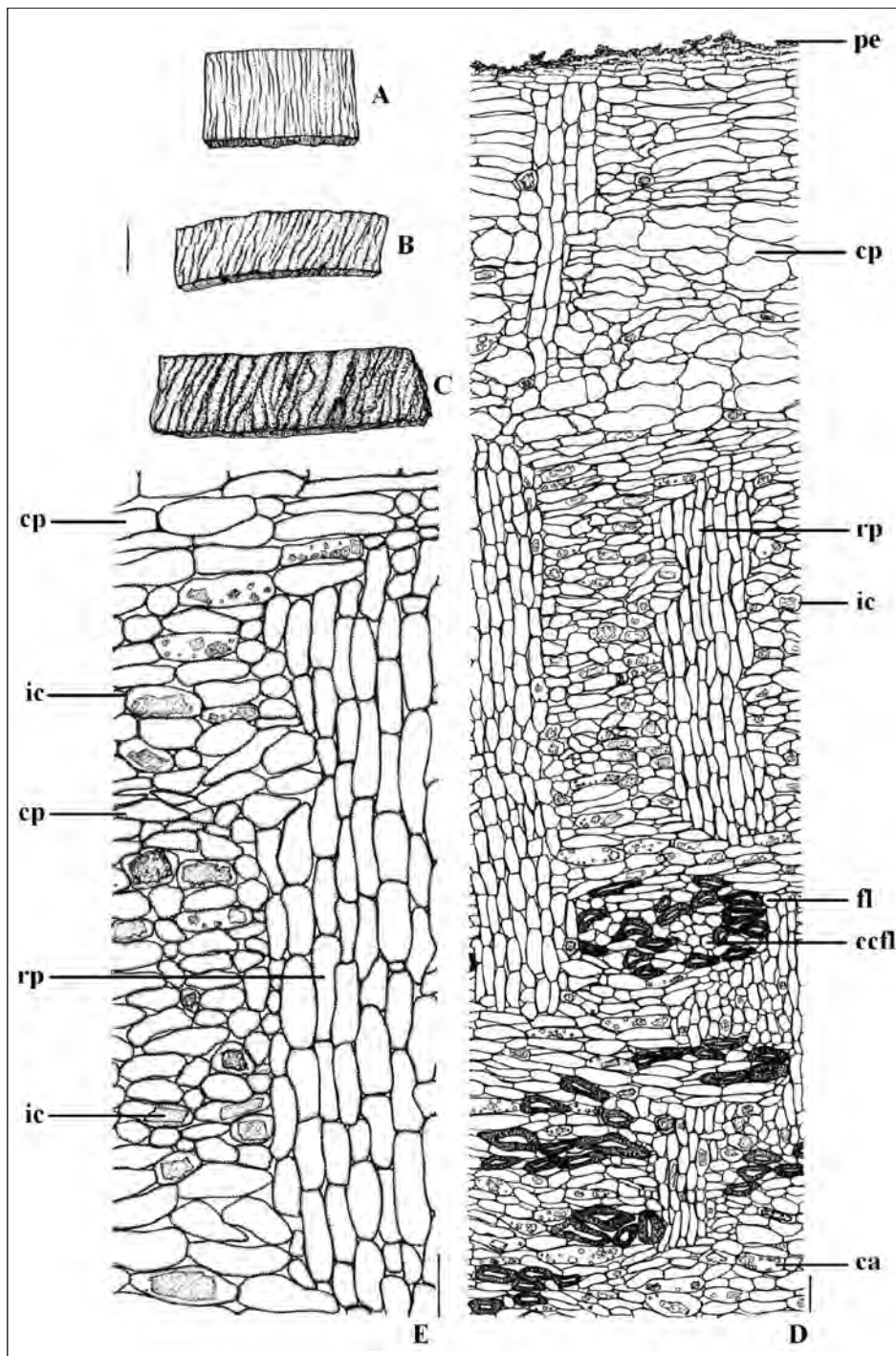
**Índice de espuma (5.4.2.10).** Pesar 0,1 g de quillay en polvo y añadir 100 mL de agua destilada. Hervir por 5 minutos. Filtrar y completar el volumen para 100 mL con agua destilada. Por lo menos 1000.

**Sustancias extraíbles por alcohol (5.4.2.11).** Macerar 5 g de la droga pulverizada en 100 mL de etanol a 45% (v/v) en un recipiente herméticamente cerrado por 24 horas, manteniendo bajo agitación constante durante las primeras 6 horas, y dejar en reposo por 18 horas. Filtrar y completar el volumen para 100 mL con etanol a 45% (v/v). Evaporar 20 mL del filtrado a la sequedad, en pesafiltro previamente tarado a 105 °C, hasta peso constante. Calcular el porcentaje del extractivo soluble en etanol con referencia a la droga seca. Como mínimo 22,0%.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente herméticamente cerrado, al abrigo de la luz y calor.

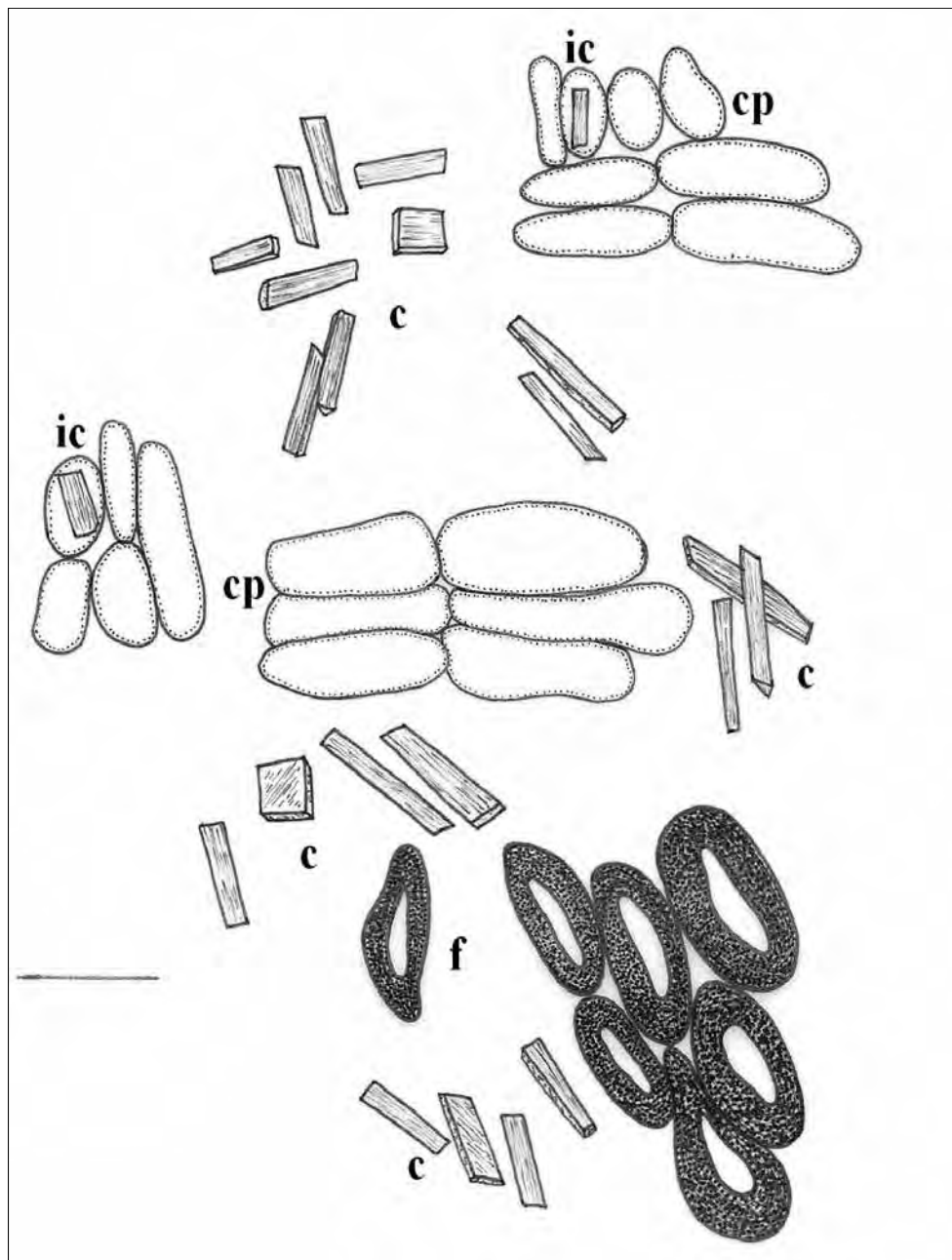




**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos de *Quillaja saponaria* Mol.

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** a 1 cm; en **B** y **C** a 50  $\mu$ m; en **D** a 150  $\mu$ m; en **E** a 50  $\mu$ m.

**A** – aspecto general en vista frontal de la corteza del tallo evidenciando la parte interna. **B** y **C** – aspecto general en vista frontal de la corteza del tallo evidenciando la parte externa. **D** – detalle de una porción de la corteza del tallo en sección transversal: célula amilífera (**ca**); células conductoras del floema (**ccfl**); célula parenquimática (**cp**); fibra liberiana (**fl**); idioblasto cristalífero (**ic**); peridermis (**pe**); rayo parenquimático (**rp**). **E** – detalle parcial de la región floemática con células de parénquima y rayo parenquimático evidenciando el entrecruzamiento entre estas células y la presencia de idioblastos cristalíferos: célula parenquimática (**cp**); idioblasto cristalífero (**ic**); rayo parenquimático (**rp**).



**Figura 2** – Aspectos microscópicos del polvo de *Quillaja saponaria* Mol.

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. La escala corresponde a 50  $\mu\text{m}$ . **c** – cristales prismáticos. **cp** – célula parenquimática. **ic** – idioblasto cristalífero. **f** – fibras.



## QUININA

### *Cinchonae cortex*

*Cinchona calisaya* Weddell – RUBIACEAE

La droga es constituida por las cortezas de ramas de la especie y de sus variedades, conteniendo por lo menos 6,0% de alcaloides totales, de los cuales 60% son del tipo quinina.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga posee olor levemente aromático y sabor amargo.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

La corteza se presenta en tubos o pedazos curvos, de largo y ancho variables y con 3,0 mm a 7,0 mm de espesor. La superficie externa es gris acastañada, frecuentemente acompañada de líquenes, y presenta numerosas fisuras transversales y longitudinales y a veces se destacan grietas transversales de pocos milímetros. La parte interna es castaño amarillenta y finamente estriada, presentando depresiones ovoides marcadas de forma más o menos intensa. En sección transversal se destacan tres regiones distintas: la región más externa es fina y presenta color castaño grisáceo, la región media exhibe máculas redondeadas y color amarillento y la región interna es surcada radialmente por numerosas líneas amarillas.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

El súber, en sección transversal, es constituido por aproximadamente 15 capas de células ricas en contenido de color acastañado que se dispone de forma regular en hileras radiales. La felodermis presenta inúmeras capas de células regulares, con paredes celulares oscuras. El parénquima cortical está formado por células con pared tenue, destacándose idioblastos que contiene arena cristalina distribuida, de forma esparcida, por todo el parénquima cortical. Más internamente y también de forma esparcida, en esta misma región cortical, hay células de forma oval, que alcanzan un gran diámetro con relación a las demás células. El floema es muy desarrollado, destacándose elementos de tubo cribado estrechos y radios parenquimáticos que se distribuyen en un parénquima desarrollado. El ancho de los radios parenquimáticos corresponde, generalmente, a hileras de tres células. Las demás células del parénquima floemático encierran granos de almidón esféricos o plano convexos dispuestos aisladamente o en tríade. En el floema se destacan fibras que se asemejan a células pétreas y presentan pared muy espesa y claramente estriada, atravesada por puntas del tipo infundibuliforme. Las fibras floemáticas se encuentran dispuestas radialmente de forma aislada, reunidas en pequeños grupos o formando hileras cortas e irregulares, por toda la región del floema.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, excepto los caracteres macroscópicos. Son caracte-

terísticas: fracturas mayores de color acastañada y fracturas menores de color castaño rojizo; fragmentos de súber de color amarillento a pardo rojizo; fragmentos de parénquima cortical conteniendo granos de almidón esféricos e idioblastos con cristales de oxalato de calcio en la forma de arena cristalina; fragmentos de fibras floemáticas, de paredes espesas, lignificadas, con puntas infundibuliformes; fragmentos de parénquima floemático y de radios parenquimáticos, asociados a las fibras, conteniendo granos de almidón esféricos; células grandes y ovaladas; granos de almidón esféricos o plano convexos simples o asociaciones de dos o tres granos.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Reacción de Grahe: Añadir 500 mg de corteza de quinina pulverizada en un tubo de ensayo y calentar directamente en la llama. Observar el desprendimiento de vapores de coloración púrpura y su condensación en las paredes del tubo. Este destilado es soluble en etanol.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de cloroformo y dietilamina (90:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 15 µL a 20 µL de la *Solución (1)* y 3 µL a 5 µL de la *Solución (2)*, preparadas como descritas a continuación.

*Solución (1)*: añadir 0,1 mL de hidróxido de amonio a 25% (p/v) y 5 mL de cloruro de metileno a 0,1 g de la droga pulverizada. Dejar en reposo durante 30 minutos, agitando ocasionalmente. Filtrar y evaporar el filtrado hasta sequedad en baño maría. Disolver el residuo en 1 mL de etanol absoluto.

*Solución (2)*: disolver, separadamente, 17,5 mg de quinina, 0,5 mg de quinidina y 10 mg de cinchonina en 5 mL de etanol absoluto.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar en estufa de 100 °C a 105 °C por aproximadamente 10 minutos. Dejar enfriar la placa y nebulizar con solución etanólica de ácido sulfúrico a 50% (p/v). Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). Las manchas obtenidas con la *Solución (1)* corresponden en posición, color e intensidad a aquellas obtenidas con la *Solución (2)*. Esas manchas son correspondientes a la quinina (Rf aproximadamente 0,15), quinidina (Rf aproximadamente 0,30) y cinchonina (Rf aproximadamente 0,45).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Materia extraña (5.4.2.2).** Como máximo 2 %.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 8 %.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 12,5 %.

#### DETERMINACIÓN

##### Alcaloides

Proceder conforme *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exactamente, 1 g de la droga pulverizada, transferir para Erlenmeyer de 250 mL y añadir 10 mL de agua y 7 mL de ácido clorhídrico 2 M. Calentar en baño maría durante 30 minutos. Dejar enfriar y añadir 25 mL de cloruro de metileno, 50 mL de éter etílico y 5 mL de hidróxido de sodio a 20% (p/v). Agitar la mezcla durante 30 minutos. Añadir 3 g de goma adragante en polvo y agitar hasta que la preparación se torne clara. Filtrar a través de papel de filtro y lavar el Erlenmeyer y el papel de filtro con 100 mL de mezcla de cloruro de metileno y éter etílico (1:2). Reunir los filtrados de los lavados, evaporar hasta la sequedad y disolver el residuo en 10 mL de etanol absoluto. Evaporar 5,0 mL de la solución hasta la sequedad. Disolver el residuo en ácido clorhídrico 0,1 M, transferir para balón volumétrico y completar el volumen para 1000 mL con el mismo solvente. Preparar dos soluciones de referencia disolviendo 30 mg de quinina o 30 mg de cinchonina en ácido clorhídrico 0,1 M, completando el volumen para 100 mL. Medir la absorbancia de las tres soluciones en 316 nm y 348 nm, utilizando como blanco ácido clorhídrico 0,1 M. Calcular el porcentaje de alcaloides del grupo quinina ( $x$ ) y de alcaloides del grupo cinchonina ( $y$ ), mediante las expresiones:

$$y = \frac{[A_{316} \times A_{C348}] - [A_{C316} \times A_{348}] \times 100 \times 2}{[A_{316} \times A_{C348}] - [A_{C316} \times A_{348}] \times m \times 1000}$$

$$x = \frac{[A_{316} \times A_{q348}] - [A_{q316} \times A_{348}] \times 100 \times 2}{[A_{316} \times A_{q348}] - [A_{q316} \times A_{348}] \times m \times 1000}$$

en que

$m$  = peso de la muestra en g;  $x$  = porcentaje de alcaloides tipo quinina;  $y$  = porcentaje de alcaloides tipo cinchonina;  $A_{316}$  = absorbancia de la solución muestra en 316 nm;  $A_{348}$  = absorbancia de la solución muestra en 348 nm;  $A_{q316}$  = absorbancia de la solución referencia conteniendo quinina en 316 nm, corregida para concentración de 1 mg en 1000 mL;

$A_{q348}$  = absorbancia de la solución referencia conteniendo quinina en 348 nm, corregida para concentración de 1 mg en 1000 mL;

$A_{c316}$  = absorbancia de la solución referencia conteniendo cinchonina en 316 nm, corregida para concentración de 1 mg en 1000 mL;

$A_{c348}$  = absorbancia de la solución referencia conteniendo cinchonina en 348 nm, corregida para concentración de 1 mg en 1000 mL.

Calcular el contenido de alcaloides totales, ( $x + y$ ) y determinar el contenido relativo de alcaloides tipo quinina, a partir de la siguiente ecuación:  $(100x) + (x + y)$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente de vidrio o metal, bien cerrado, al abrigo de la luz y del calor.

q



Fig. 1A



Fig. 1B

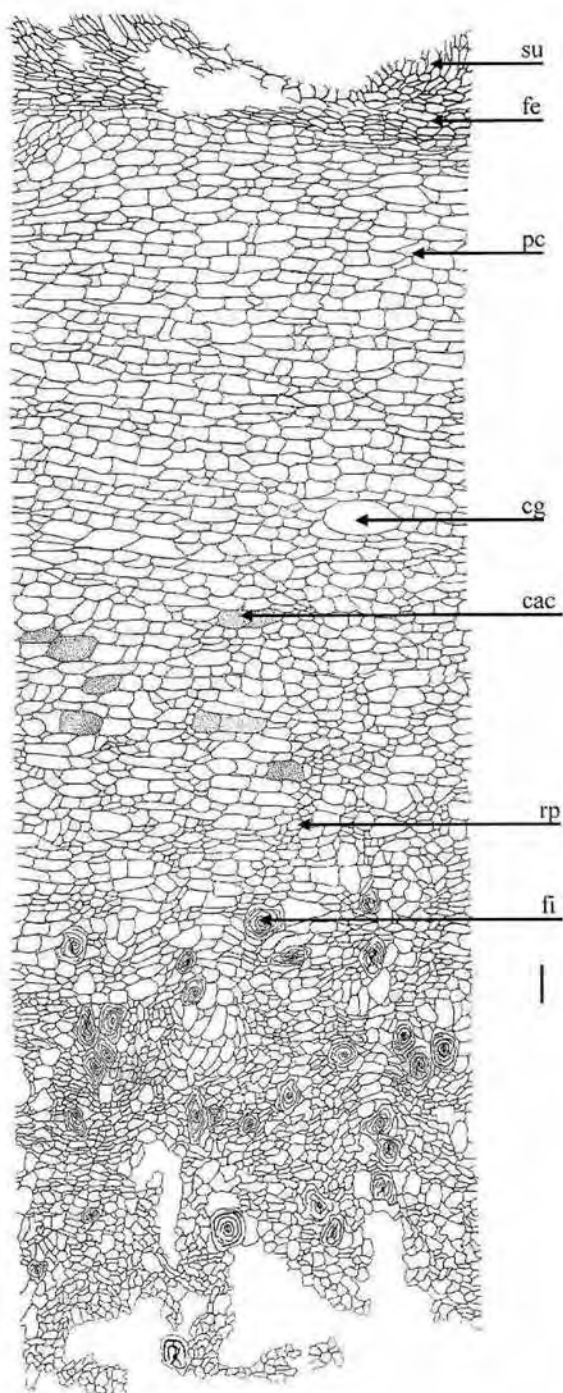
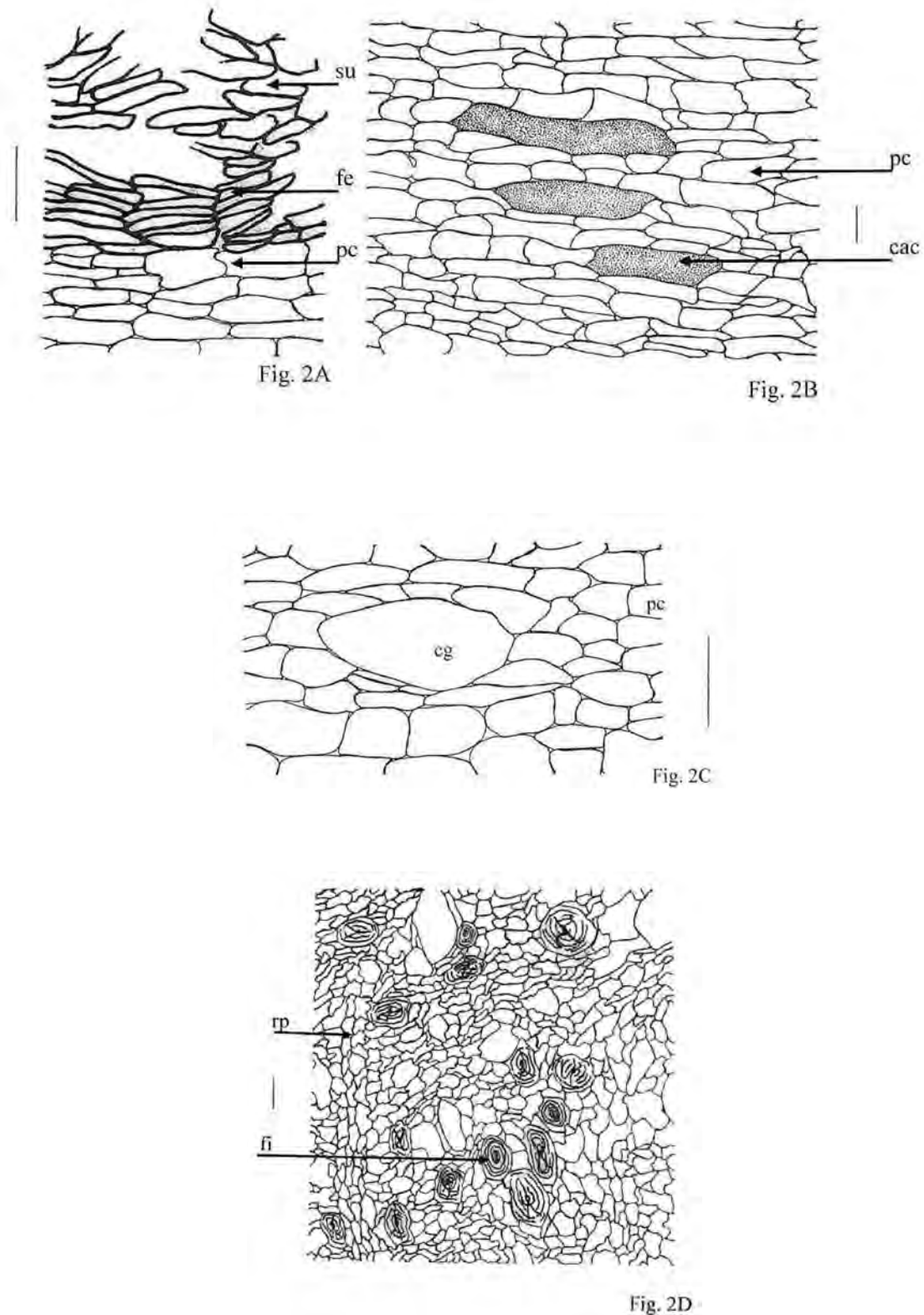


Fig. 1C

**Figura 1 - Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Cinchona calisaya* Weddell**

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden: en **A** y **B** a 1 cm; en **C** a 500  $\mu$ m.

**A** – Aspecto general en vista frontal de la corteza del tallo evidenciando la parte externa; **B** – aspecto general en vista frontal de la corteza del tallo evidenciando la parte interna; **C** – sección transversal evidenciando el aspecto general de las cortezas de las ramas; cac: células con arena cristalina; cg: células gigantes; fe: felodermis; fi: fibra; pc: célula del parénquima cortical; rp: radio parenquimático en la región floemática; su: súber.

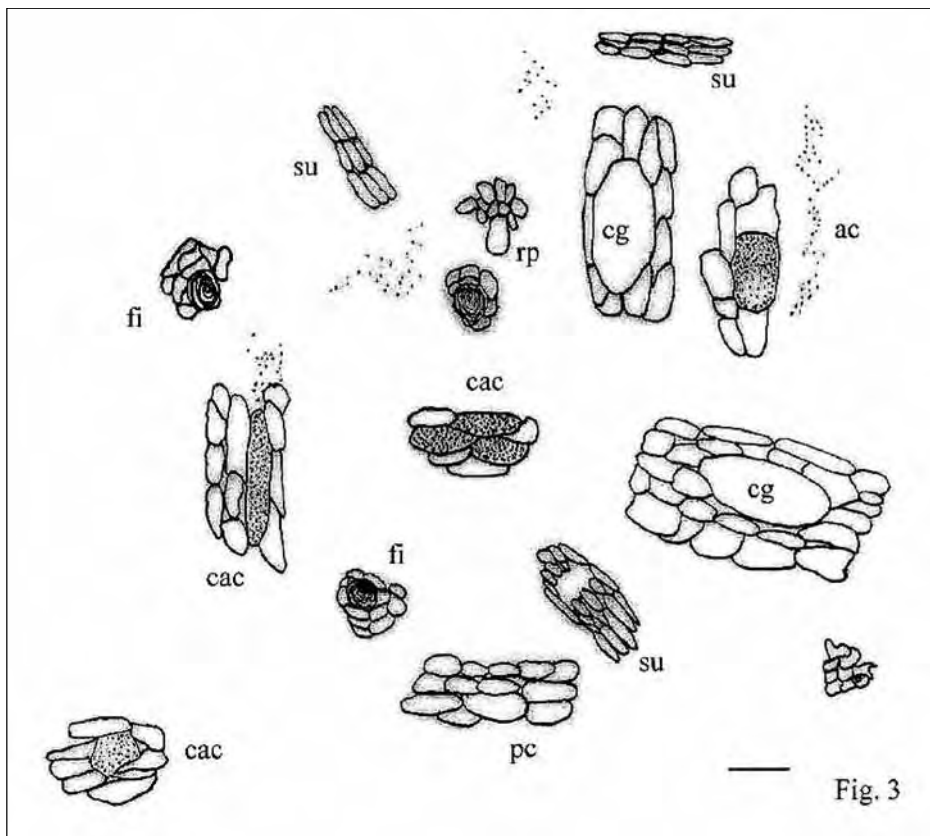


**Figura 2 - Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Cinchona calisaya* Weddell**

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **A** y **C** a 500  $\mu\text{m}$ ; en **B** a 200  $\mu\text{m}$  y en **D** a 350  $\mu\text{m}$ .

**A** – sección transversal evidenciando un detalle de la región externa de la corteza próximo a lenticelas; **B** – sección transversal evidenciando un detalle al nivel de parénquima cortical evidenciando células con arena cristalina; **C** – sección transversal evidenciando un detalle de la región del parénquima cortical con células gigantes. **D** – sección transversal evidenciando un detalle de la región floemática; cac: células con arena cristalina; cg: células gigantes; fe: felodermis; fi: fibra; pc: célula del parénquima cortical; rp: rayo parenquimático en la región floemática; su: súber.





**Figura 3 - Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Cinchona calisaya* Weddell**

Complemento de la explicación de la **Figura 3**. La escala corresponde a 500 µm.

Aspecto general de la droga en polvo; ac: arena cristalina; cac: células con arena cristalina; cg: células gigantes; fi: fibra; pc: célula del parénquima cortical; su; súber.

**RATANIA**

Ratanhiae radix

*Krameria triandra* Ruiz & Pav. – KRAMERIACEAE

La droga vegetal es constituida por porciones secas de la raíz, conteniendo por lo menos 5% de taninos totales, expresados en pirogalol ( $C_6H_6O_3$ ; M 126,1), con relación a la droga seca.

**CARACTERÍSTICAS**

**Características organolépticas.** La droga es inodora, casi insípida, y la corteza posee sabor fuertemente astringente.

**DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO**

El polvo atiende a todas las características establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: polvo insípido; fragmentos del súber con coloración marrón rojiza, con típicas células tabulares de formato uniforme; fragmentos del tejido cortical con granos de almidón esféricos, simples o compuestos, de grandes dimensiones, asociados con fibras ubicadas de modo ramificado; fragmentos de la leña con células dotadas de puntas aureoladas.

**DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA**

Las raíces, tanto deshidratadas cuanto fijadas en alcohol etílico, se presentan recubiertas por súber muy oscurecido, marrón rojizo, surcado irregularmente, el que permite la formación de pequeñas placas de formato irregular y que se desprenden con cierta facilidad, el ritidoma. Subyacentes, están el córtex amiláceo y el floema, componiendo una capa de coloración castaño clara. La corteza, formada por los estratos arriba, fácilmente se desprende del cilindro central, leñoso y también de coloración castaño claro externamente y marrón rojizo en la porción más central. Muestras fragmentadas y deshidratadas se presentan con formas curvadas de largos diversos, torcidas, a veces fibrosas.

**DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA**

En las raíces con crecimiento secundario establecido, el súber está formado por diversos estratos de células de dimensiones uniformes, con paredes poco espesas, tabulares, enhileradas, y que reaccionan positivamente, para polifenoles, en la presencia del cloruro férrico 10%. Más internamente se forma nueva peridermis, cuyas células se encuentran deformadas o rotas por la acción mecánica ejercida por los tejidos en formación internamente. En la región cortical, las células presentan dimensiones variadas y paredes espesas, siempre alargadas longitudinalmente en las porciones más próximas al floema y están repletas de granos de almidón de grandes dimensiones y de formato esférico, simples o compuestos por 2-3 porciones. El floema presenta radios parenquimáticos uniseriados formados por células voluminosas, abundancia de idioblastos con cristales prismáticos de formas y tamaños variados y parénquima de reserva con granos de almidón, como los del

córtex. Tanto en el córtex amiláceo cuanto en el floema hay fibras aisladas o agrupamientos de 5-15 elementos, cuyas paredes son relativamente delgadas, sufriendo deformaciones por compresión mecánica, en sus porciones más externas, configurando un arreglo ramificado con relación a las células adyacentes. El xilema está formado por gran cantidad de fibras relativamente largas, lignificadas y con puntas aureoladas en abundancia. Este tipo de puntas también está presente en los elementos de vaso, las cuales son en general aisladas, raramente en dobles, siempre asociadas con el parénquima axial, paratraqueal. La placa de perforación es del tipo simple. Los radios xilemáticos son uniseriados y frecuentes.

**IDENTIFICACIÓN**

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando cromatoplaque de gel de sílice  $F_{254}$  con espesor de 250  $\mu\text{m}$ , como soporte, y mezcla de acetato de etilo, tolueno, ácido fórmico y agua (100:10:10:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 20  $\mu\text{L}$  de la *Solución (1)* y 10  $\mu\text{L}$  de las *Soluciones (2)* y (3), preparadas antes del uso, como descrito a continuación.

*Solución (1)*: pesar, exactamente, cerca de 10 g de la droga molida, añadir 100 mL de etanol a 70% (v/v), calentar bajo reflujo por 10 minutos. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, filtrar, eliminar el etanol en evaporador rotatorio bajo presión reducida. Extraer la fase acuosa resultante con tres porciones de 25 mL de acetato de etilo en embudo de separación (125 mL). Dejar en reposo en freezer (-18 °C) por 15 minutos, para total separación de las fases. Reunir las fracciones orgánicas y filtrar en papel de filtro con 2 g de sulfato de sodio anhidro. Evaporar la fracción obtenida en evaporador rotatorio bajo presión reducida hasta residuo. Retomar el residuo con 5 mL de metanol.

*Solución (2)*: pesar cerca de 1 mg de catequina y disolver en 2 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar en campana de extracción. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). El cromatograma obtenido con la *Solución (1)* presenta mancha de fluorescencia atenuada, en la misma altura que la obtenida con la *Solución (2)* ( $R_f$  de aproximadamente 0,75). En seguida, nebulizar la placa con cloruro férrico a 1% (p/v) en metanol. Después de la nebulización la banda correspondiente a la catequina deberá presentar coloración castaño grisácea. Una segunda mancha castaño grisácea de  $R_f$  0,60 corresponde a la epiazelequina-(4 $\beta$ →8)-epicatequina. Arriba de la banda de valor de  $R_f$  0,75 deberá aparecer una mancha de coloración azul intensa.

**B.** Calentar bajo reflujo cerca de 3 g de la droga vegetal molida con 60 mL de agua, durante 15 minutos. Enfriar y filtrar. A 2 mL del extracto añadir dos gotas de ácido clorhídrico SR y gotear gelatina SR hasta precipitación. El apareamiento de un precipitado nítido indica reacción positiva para taninos totales.

C. A 2 mL del extracto obtenido en la prueba B. en identificación, añadir 10 mL de agua y 2 a 4 gotas de solución de cloruro férrico a 1% (p/v) en etanol. El desarrollo de coloración gris oscura indica reacción positiva para taninos totales.

D. A 2 mL del extracto obtenido en la prueba B. en identificación, añadir 0,5 mL de vanilina a 1% (p/v) en metanol y 1 mL de ácido clorhídrico. El desarrollo de coloración roja indica reacción positiva para taninos condensados.

E. A 5 mL del extracto obtenido en la prueba B. en identificación, añadir 10 mL de ácido acético 2 M y 5 mL de acetato de plomo SR. El apareamiento de precipitado blanquecino, indica presencia de taninos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 12%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 5,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 7%.

**Cenizas insolubles en ácido (5.4.2.5).** Como máximo 2%.

## DETERMINACIÓN

### Taninos totales

Efectuar todas las operaciones de extracción y dilución al abrigo de la luz.

*Solución stock:* pesar, exactamente, cerca de 0,75 g de droga pulverizada (180 µm) y transferir para Erlenmeyer de 250 mL con boca esmerilada. Añadir 150 mL de agua destilada. Calentar en baño maría durante 30 minutos a la temperatura de 60 °C. Enfriar en agua corriente y transferir para un balón volumétrico de 250 mL. Lavar el Erlenmeyer y transferir las aguas de lavado con todo contenido de droga vegetal para el mismo balón volumétrico. Completar el volumen con agua destilada. Dejar decantar y filtrar el líquido sobrenadante en papel de filtro. Descartar los primeros 50 mL del filtrado.

*Solución muestra para polifenoles totales:* diluir 5 mL del filtrado en balón volumétrico de 25 mL con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esa solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua

destilada en balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v). Determinar la absorbancia en 760 nm ( $A_1$ ) después de 30 minutos, utilizando agua destilada como líquido de compensación.

*Solución muestra para polifenoles no adsorbidos por polvo de piel:* para 10 mL del filtrado añadir 0,1 g de polvo de piel SQR y agitar mecánicamente en Erlenmeyer de 125 mL durante 60 minutos. Filtrar en papel de filtro. Diluir 5 mL de ese filtrado en balón volumétrico de 25 mL con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esa solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada en balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v). Determinar la absorbancia en 760 nm ( $A_2$ ) después de 30 minutos, utilizando agua destilada como líquido de compensación.

*Solución estándar:* disolver inmediatamente antes del uso 50,0 mg de pirogalol en balón volumétrico de 100 mL con agua destilada. Transferir volumétricamente 5 mL de la solución en balón volumétrico de 100 mL y completar con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esa solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada en balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v). Determinar la absorbancia en 760 nm ( $A_3$ ) después de 30 minutos, utilizando agua destilada como líquido de compensación.

Calcular el tenor en porcentaje de taninos (droga seca), expresados en pirogalol, usando la expresión:

$$TT = \frac{65,5 \times (A_1 - A_2) \times m_2}{A_3 \times m_1}$$

en que

$A_1$  = absorbancia de la solución muestra para polifenoles totales;

$A_2$  = absorbancia de la solución muestra para polifenoles no adsorbidos en polvo de piel;

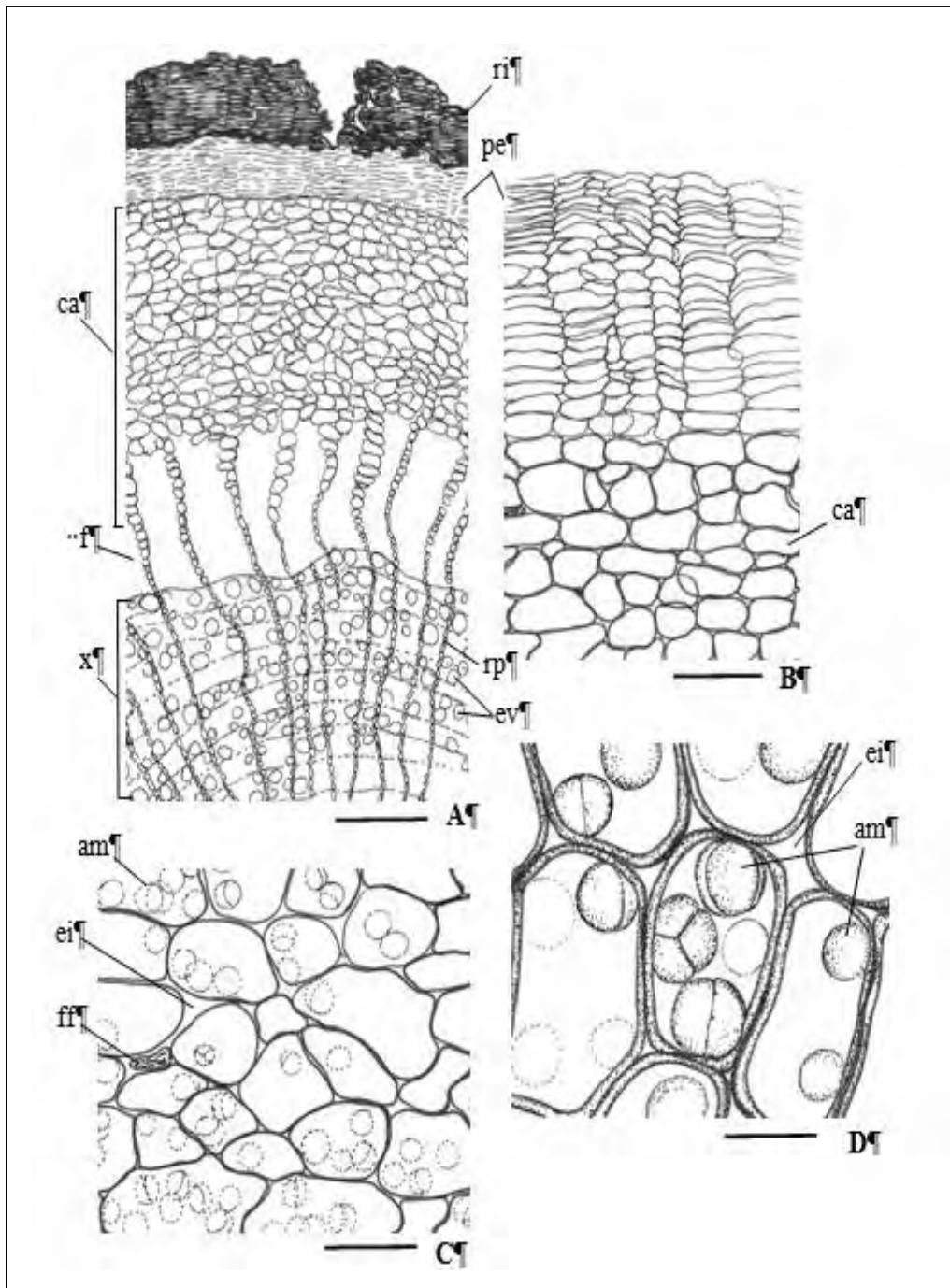
$A_3$  = absorbancia de la solución estándar;

$m_1$  = masa de la muestra utilizada en el ensayo, en gramos, considerando la determinación de agua;

$m_2$  = masa de pirogalol, en gramos.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y del calor.

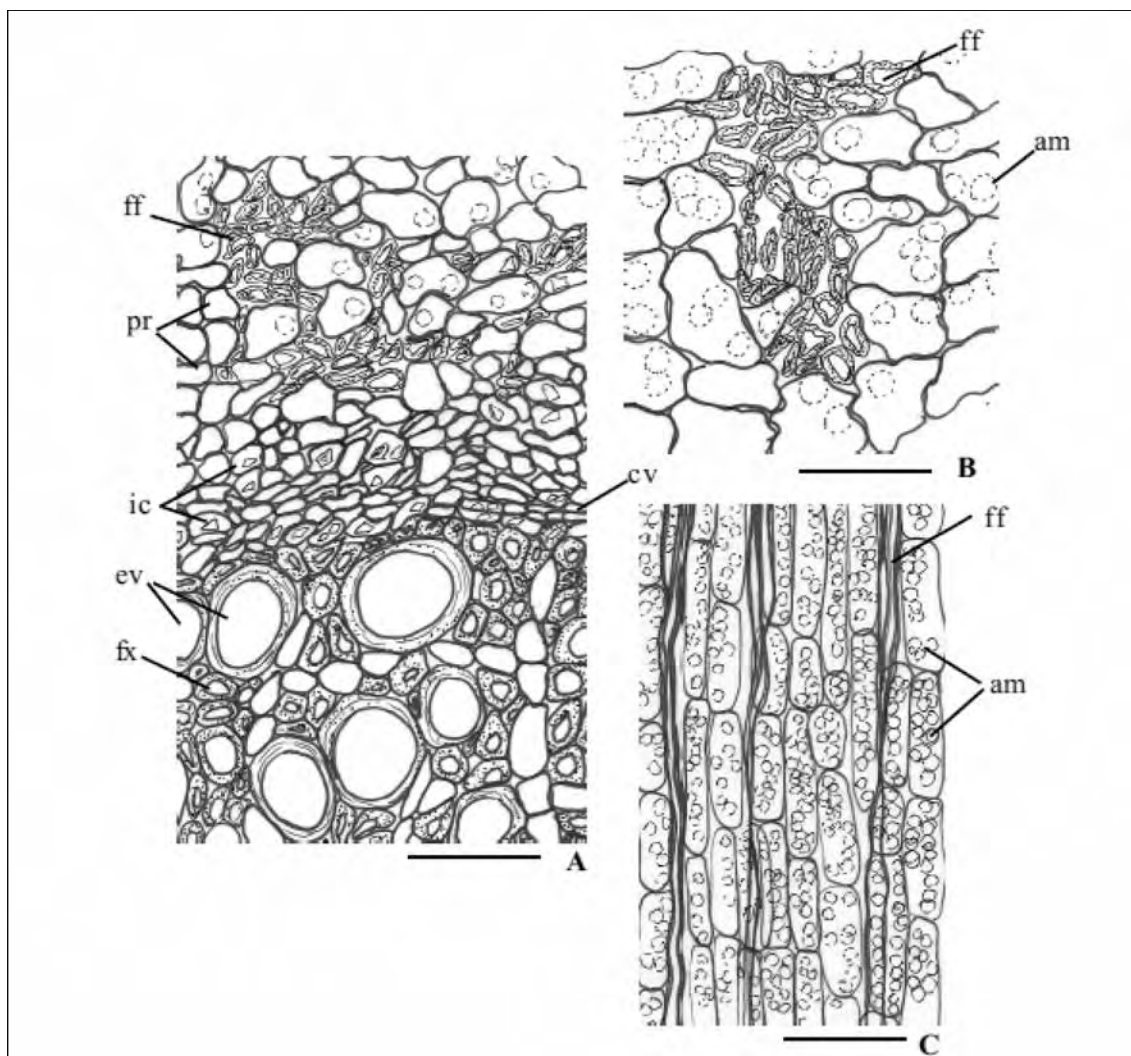


**Figura 1 – Aspectos microscópicos en *Krameria triandra* Ruiz & Pav.**

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Escalas y correspondencias: 250  $\mu\text{m}$  (A), 100  $\mu\text{m}$  (B), 50  $\mu\text{m}$  (C), 25  $\mu\text{m}$  (D).

A – aspecto general de la distribución de los tejidos de la raíz, en sección transversal: córtex amiláceo (ca); elemento de vaso (ev); floema (f); peridermis (pe); ritidoma (ri); radio parenquimático; xilema (x). B – detalle parcial de la corteza con peridermis (pe) recién formada y córtex amiláceo (am), en sección transversal; C y D – detalle parcial del córtex amiláceo en sección transversal y longitudinal radial, respectivamente: granos de almidón (am), espacio intercelular (ei); fibra del floema (ff).





**Figura 2 – Aspectos microscópicos en *Krameria triandra* Ruiz & Pav.**

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Escalas y correspondencias: 50µm (A y B), 100 µm (C).

A – detalle parcial de la región cambial y de los tejidos conductores, en sección transversal: cámbium vascular (cv); elemento de vaso (ev); idioblasto cristalífero (ic); fibras del floema (ff); fibra del xilema (fx); parénquima de reserva. B – detalle parcial del floema, en sección transversal, mostrando parénquima de reserva y fibras del floema: granos de almidón (am); fibras del floema (ff). C – detalle parcial del floema, en sección longitudinal radial: granos de almidón (am); fibras del floema (ff).

## RATANIA TINTURA

### Ratanhíae tinctura

La tintura es preparada a partir de las raíces de *Krameria triandra* Ruiz & Pav. – KRAMERIACEAE, a 10% (p/v) por maceración o percolación utilizando etanol 70% (v/v) como líquido extractor. Contiene, por lo menos, 0,5% de taninos, expresados en pirogalol (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>; M 126,1).

### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La tintura es de color marrón rojiza.

### Constantes físico químicas.

Densidad relativa (5.2.5): 0,891 a 0,906.

### IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando cromatoplaque de gel de sílice F<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de acetato de etilo, tolueno, ácido fórmico y agua (60:20:15:15), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a placa, en forma de banda, 20 µL de la *Solución (1)* y 10 µL de la *Solución (2)*, separadamente, preparadas antes del uso, como descrito a continuación.

*Solución (1)*: calentar 5,0 mL de la tintura al residuo seco en baño maría. Retomar el residuo en 10,0 mL de agua. Extraer la fase acuosa resultante con tres porciones de 10,0 mL de acetato de etilo en embudo de separación. Dejar en reposo en freezer (-18 °C) por 15 minutos, para total separación de las fases. Reunir las fracciones orgánicas y lavar con 20,0 ml de agua.

**Solución (2):** pesar cerca de 1 mg de catequina y disolver en 2 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar en campana de extracción. En seguida, nebulizar la placa con cloruro férrico 1% en metanol (p/v). Después de la visualización deberán ser observadas en la región del cromatograma de la *Solución (1)*, cuatro bandas de coloración castaño rojiza en el cuadrante superior, la banda correspondiente a la catequina, presenta coloración castaño azulada de (Rf) 0,71.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Determinación de alcohol (5.3.3.8).** 63,0% a 67,0%.

**Residuo seco (5.4.3.2.2).** Como mínimo 1,9%.

## DETERMINACIÓN

### Taninos totales

**Nota:** Efectuar todas las operaciones de extracción y dilución al abrigo de la luz.

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible (5.2.14)*. Utilizar las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución stock:** transferir exactamente cerca de 1,5 g de tintura para un balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con agua destilada. Filtrar la mezcla por papel de filtro. Descartar los primeros 50,0 mL del filtrado.

**Solución muestra para polifenoles totales:** transferir volumétricamente 5 mL del filtrado de la *Solución stock* para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esta solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio a 29% (p/v).

**Solución muestra para polifenoles no adsorbidos por polvo de piel:** para 10 mL del filtrado de la *Solución stock* añadir 0,1 g de polvo de piel y agitar mecánicamente en Erlenmeyer de 125,0 mL durante 60 minutos. Filtrar en papel de filtro. Diluir 5 mL de ese filtrado en balón volumétrico de 25 mL con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esta solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de carbonato de sodio 29% (p/v).

**Solución estándar:** transferir 50,0 mg de pirogalol para balón volumétrico de 100 mL y completar con agua destilada. Transferir volumétricamente 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua destilada. Transferir volumétricamente 2 mL de esta solución, 1 mL de reactivo fosfomolibdotúngstico y 10 mL de agua destilada para balón volumétrico de 25 mL y

completar el volumen con solución de carbonato de sodio 29% (p/v).

Medir la absorbancia de las *Soluciones muestra para polifenoles totales, muestra para polifenoles no adsorbidos por polvo de piel y estándar* en 760 nm (**5.2.14**) 30 minutos después de sus preparados, utilizando agua destilada para ajuste del cero. Calcular el tenor en porcentaje de taninos, expresados en pirogalol, usando la expresión:

$$TT = \frac{13,12 \times (A_1 - A_2)}{A_3 \times m}$$

en que

$A_1$  = absorbancia de la *Solución muestra para polifenoles totales*;

$A_2$  = absorbancia de la *Solución muestra para polifenoles no*

*adsorbidos en polvo de piel*;

$A$  = absorbancia de la *Solución estándar*;

$m_1$  = masa de la muestra utilizada en el ensayo (g);

$m_2$  = masa de pirogalol (g).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y del calor.

## RAUVOLFIA Rauvolfiae radix

*Rauvolfia serpentina* (L.) Benth. ej Kurz -  
APOCYNACEAE

La droga es constituida por la raíz y debe contener por lo menos 0,15% de alcaloides del grupo reserpina-rescinamina, en relación al material desecado.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Es casi inodora y posee sabor muy amargo.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Raíz cilíndrica, frecuentemente adelgazada en la extremidad distal, tortuosa; raíz entera o sus porciones de 1 cm a 10 cm de largo y de 3 mm a 22 mm de diámetro; superficie externa longitudinalmente arrugada a surcada irregularmente, de coloración gris castaño clara; pueden haber restos de las raíces secundarias o principalmente cicatrices redondeadas oriundas de la caída de las mismas, con 0,5 mm a 1,0 mm de diámetro; la corteza puede faltar parcialmente y se observan en estas fallas las capas internas, de color castaño amarillento. Lenticelas son frecuentemente observadas. La sección transversal muestra tres regiones distintas, el córtex, la banda cambial y el cilindro central. El córtex tiene coloración castaño amarillento y el cilindro central es amarillo claro, con 2 a 8 anillos concéntricos, exhibiendo una fina estriación radial; el cilindro central ocupa cerca de cuatro quintos del diámetro de la raíz. Raramente pueden estar presentes restos del rizoma, caracterizados por presentar medula.

Falsificaciones y confusiones son posibles, primeramente con raíces de otras especies de *Rauvolfia* originadas de la India, como, por ejemplo, *Rauvolfia heterophylla* Wild. ej Roem. & Schult. Al contrario de esas otras especies, en la raíz de *Rauvolfia serpentina* faltan fibras y células pétreas en la parte externa al cámbium. Útil para la diferenciación es la distribución de almidón en el corte transversal de las raíces: al contrario de otras especies, la raíz de *Rerpentina* muestra una distribución casi homogénea de almidón por toda la sección transversal (menos en el súber y en el xilema primario). Falsificaciones de drogas de la *R. serpentina* también son hechas con raíces de *Withania somnifera* (L.) Dunal (Solanaceae). Caracteres útiles para identificar esa falsificación incluyen: la leña de *Rauvolfia* es amarilla clara y muestra estrías finas radiales (microscópicamente se verifica la presencia de radios parenquimáticos y elementos de vaso con disposición radial), siendo blanco y formando un anillo cerrado en *Withania* (microscópicamente mostrando elementos de vaso dispersos en el parénquima).

### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

La peridermis tiene hasta 20 capas de células achatadas tangencialmente, con arreglo radial. El súber es homogéneo y constituido por cerca de 15 capas de células suberosas de paredes delgadas. La felodermis posee hasta cuatro capas de células con paredes delgadas, compuestas por celulosa, hemicelulosa y compuestos pécticos. El parénquima cortical es amilífero, con varias capas de células de paredes no lignificadas; los granos de almidón, evidenciados por el reactivo de Lugol, pueden ser pequeños y numerosos o voluminosos, de formato redondeado u ovoide. Laticíferos ramificados, de crecimiento intrusivo, permean el parénquima cortical. El floema está constituido apenas por elementos de tubo cribado y células parenquimáticas; fibras y esclereidas están ausentes. Los radios parenquimáticos son multiseriados, pudiendo ser estrechos o largos; sus células presentan granos de almidón y/o cristales de formatos variados. El xilema secundario también posee arreglo radial. Los elementos traqueales y las fibras están dispuestos en series radiales uni o biseriados y se alternan a los radios parenquimáticos multiseriados. Los elementos traqueales son estrechos (cerca de 40 µm de diámetro), con placa de perforación simple o escalariforme; las fibras son libriformes y tiene paredes lignificadas espesas. Los radios parenquimáticos son multiseriados, sus células poseen paredes lignificadas y los granos de almidón son más voluminosos que aquellos encontrados en el floema y en el parénquima cortical. El xilema primario, con seis a ocho polos de protoxilema, ocupa posición medular; los elementos traqueales también son estrechos y de calibre semejante al de las células parenquimáticas adyacentes.

### DESCRIPCIÓN DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: coloración gris clara o castaño amarillenta clara; fragmentos del súber, de coloración amarillenta, con paredes delgadas suberificadas; fragmentos de elementos de vaso de paredes espesas, con puntas aureoladas; fragmentos de células parenquimáticas del xilema con paredes

espesas y puntas simples; fragmentos de células parenquimáticas del córtex con paredes delgadas; numerosos granos de almidón redondeados, a veces agregados, con la región central en la forma de y o de estrella.

### IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando cromatoplaque de gel de sílice GF<sub>254</sub>, como fase estacionaria, y mezcla de butanol, ácido acético y agua (40:10:10), como fase móvil. Aplicar en la cromatoplaque, separadamente, en forma de banda 10 µL de la *Solución muestra* y 5 µL de la *Solución de referencia*, preparados como sigue.

*Solución muestra:* hervir bajo reflujo 1 g de la droga seca y pulverizada con 5 mL de metanol y 1 mL de una solución de carbonato de sodio a 10% (p/v), durante 10 minutos, enfriar y filtrar.

*Solución referencia:* preparar una solución de reserpina a 10 mg/mL en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Dejar secar la placa en estufa entre 100 °C y 105 °C y enseguida nebulizar con yoduro de potasio y subnitrito de bismuto SR. Dejar secar la placa al aire libre por 10 minutos y examinarla a ojo y enseguida bajo luz ultravioleta (365 nm). A ojo, la región del cromatograma obtenido con la solución *referencia*, deberá presentar en el tercio medio de la placa, casi superior, una mancha de coloración anaranjada (reserpina). La región del cromatograma de la *Solución muestra* deberá presentar mancha de coloración anaranjada correspondiente en posición a la mancha obtenida con la reserpina en el cromatograma de la *Solución referencia*. Otras manchas anaranjadas, abajo de la reserpina, todavía en el tercio medio, podrán estar presentes. La mancha de reserpina después de exposición a la luz ultravioleta (365 nm), deberá tener coloración azulada fluorescente. El cromatograma de la *Solución muestra* deberá presentar mancha de coloración azulada fluorescente correspondiente en posición a la mancha obtenida con la reserpina en el cromatograma de la *Solución referencia*. Otras manchas azuladas fluorescentes, abajo de la reserpina, todavía en el tercio medio, podrán estar presentes.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Materia extraña (5.4.2.2).** Como máximo 5%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 12%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 10%.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta* (5.2.14). Pesar exactamente 2,5g de la planta seca y molida y realizar extracción con 100 mL de etanol, bajo reflujo durante 4 horas, protegiendo siempre de la luz. Después de la extracción, completar el volumen con etanol, en balón volumétrico de 100 mL. Transferir una alícuota volumétrica de 20 mL para embudo de sepa-

ración. Añadir con probeta, 200 mL de ácido sulfúrico 0,25 *M* y extraer cuatro veces con 60 mL de cloroformo, descartando la fase conteniendo ácido sulfúrico, y reservando la fase conteniendo el cloroformo. Extraer cuatro veces la fase conteniendo cloroformo con 60 mL de bicarbonato de sodio a 2% (p/v), y filtrar la fase orgánica en balón volumétrico de 250 mL. Después de la filtración, completar el volumen con etanol. Transferir, en duplicado, una alícuota volumétrica de 25 mL de la solución para balón de fondo redondo, y llevar a sequedad en rotavapor (baño a cerca de 40 °C). Las dos soluciones secas serán denominadas *Solución muestra (1)* y *(2)*.

*Solución muestra (1)*: añadir volumétricamente 5 mL de etanol y 2 mL de ácido sulfúrico 0,25 *M*.

*Solución muestra (2)*: añadir volumétricamente 5 mL de etanol, 1 mL de ácido sulfúrico 0,25 *M* y 1 mL de nitrito de sodio a 0,3% (p/v).

*Solución estándar de reserpina*: pesar analíticamente y transferir 20 mg de reserpina SQR para un balón volumétrico de 50 mL. Añadir 25 mL de etanol y llevar al ultrasonido. Calentar si necesario. Aguardar el enfriamiento de la solución y completar el volumen con etanol. Pipetear una alícuota de 5 mL de esta solución en balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con etanol, resultando en la concentración de 20 µg/mL.

*Solución estándar (1)*: añadir volumétricamente 5 mL de *Solución estándar de reserpina* y 2 mL de ácido sulfúrico 0,25 *M*.

*Solución estándar (2)*: añadir volumétricamente 5 mL de *Solución estándar de reserpina*, 1 mL de ácido sulfúrico 0,25 *M* y 1 mL de nitrito de sodio a 0,3% (p/v).

**Nota:** No emplear Soluciones estándares (1) y (2) de días anteriores.

Calentar las cuatro soluciones, *Soluciones muestras (1)* y *(2)* y *Soluciones estándares (1)* y *(2)*, concomitantemente en

baño maría a 50 °C a 60 °C, por exactos 20 minutos. Enfriar las soluciones hasta temperatura ambiente y añadir volumétricamente 0,5 mL de ácido sulfámico a 5% (p/v) en cada una de ellas y aguardar 20 minutos exactos. Después del tiempo de espera, medir las absorbancias de las soluciones en 390 nm, utilizando una mezcla de etanol y agua (2:1) para ajuste del cero. Calcular la cantidad en mg de alcaloides del grupo reserpina-rescinamina, como reserpina, utilizando la siguiente fórmula.

$$MAL = 5x \frac{(A_1 - A_2)}{(S_1 - S_2)}$$

en que

*MAL* = masa de alcaloides (mg);

*A*<sub>1</sub> = lectura de la *Solución muestra (1)*;

*A*<sub>2</sub> = lectura de la *Solución muestra (2)*; *S*<sub>1</sub> = lectura con la *solución estándar (1)*;

*S*<sub>2</sub> = lectura con la *solución estándar (2)*.

Calcular el tenor de alcaloides como reserpina-rescinamina, en base seca, por la fórmula.

$$AL = \frac{MAL}{M} \times 100$$

en que

*AL* = tenor de alcaloides (% p/p);

*MAL* = masa de alcaloides (mg);

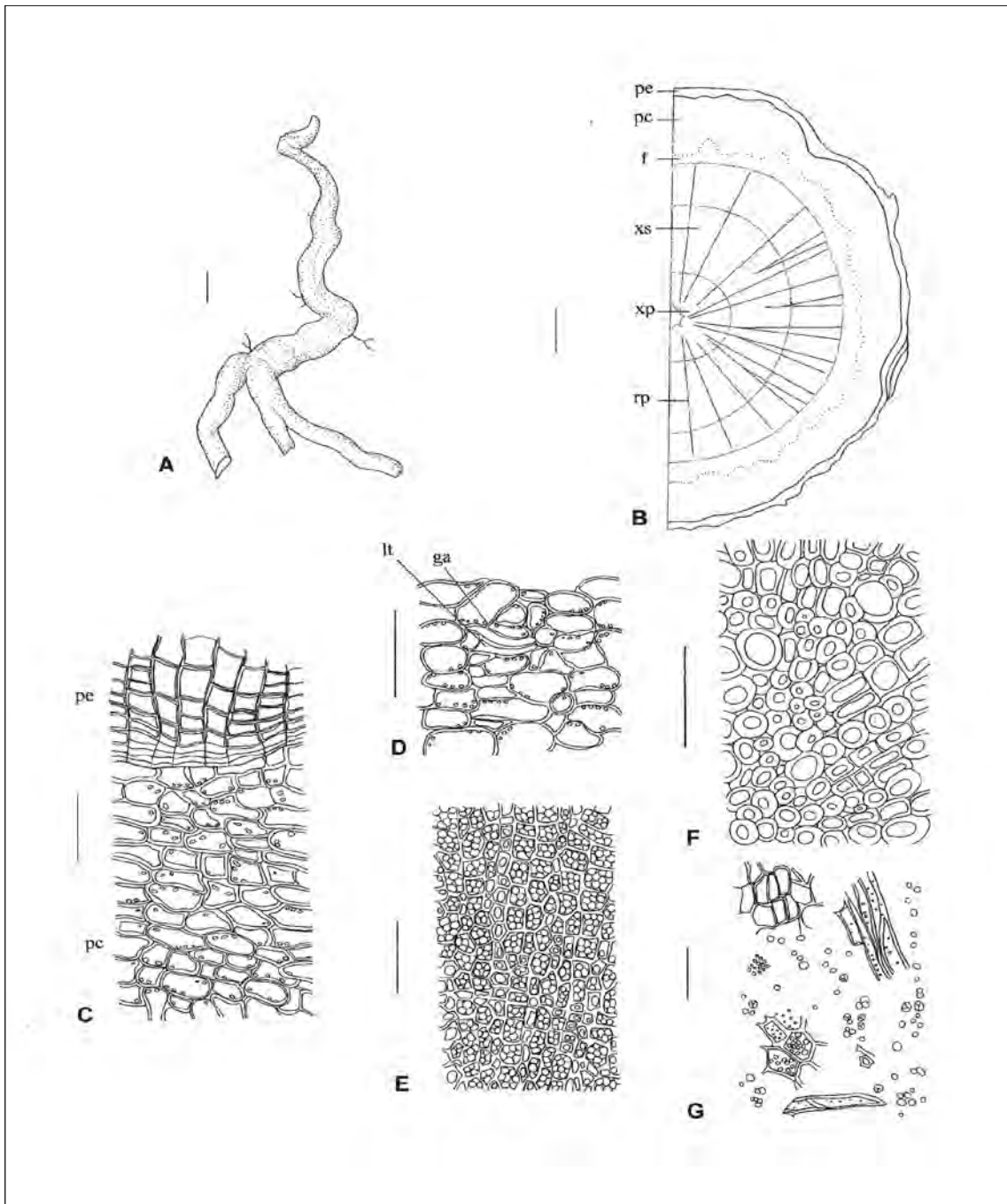
*M* = masa de la muestra seca (mg).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes de vidrio, bien cerrados, al abrigo de la luz y del calor.

r





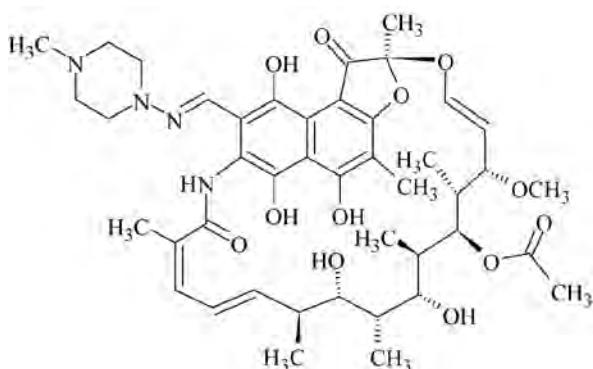
**Figura 1 - Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Rauwolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz**

Complemento de la explicación de la Figura 1. Las escalas corresponden: en A a 100 mm, en B y G a 100  $\mu$ m, y de C a F a 50  $\mu$ m.

A – aspecto general de la raíz; B – esquema de la sección transversal de la raíz; C – detalle de porción de la peridermis y parénquima cortical, en sección transversal; D – detalle de porción del parénquima cortical en sección transversal; E – detalle de porción del xilema secundario presentando radios parenquimáticos multiseriados con abundantes granos de almidón, fibras y vasos dispuestos en series radiales, en sección transversal; F – detalle de porción del xilema primario en sección transversal; G – aspecto general del polvo de la raíz, con fragmentos del súber (arriba, a la izquierda), de fibras y vasos (arriba, a la derecha y abajo, en la región central), de células parenquimáticas del xilema secundario (abajo, a la izquierda) y numerosos granos de almidón, aislados o agregados; región del floema primario y secundario (f); grano de almidón (ga); laticífero ramificado de crecimiento intrusivo (lt); parénquima cortical (pc); peridermis (pe); radio parenquimático (rp); xilema primario (xp); xilema secundario (xs).

## RIFAMPICINA

### Rifampicinum



$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ : 822,94  
rifampicina; 07719

3-[[[(4-Metil-1-piperazinil)imino]metil]rifamicina  
[13292-46-1]

Contiene, por lo menos, 97% y, como máximo, 102% de  
 $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ .

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, de color castaño rojizo a rojo acastañado.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, soluble en metanol, poco soluble en acetona y etanol.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra previamente desecada, dispersa en pasta base de parafina líquida, presenta máximos de absorción en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de rifampicina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 220 nm a 500 nm, de la solución muestra obtenida en la Determinación, exhibe máximos en 237 nm, 254 nm, 334 nm y 475 nm. La razón entre las absorbancias determinadas en 334 nm y en 475 nm es cerca de 1,75.

**C.** Suspender cerca de 25 mg de la muestra en 25 mL de agua purificada. Agitar durante 5 minutos y filtrar. A 5 mL del filtrado añadir 1 mL de persulfato de amonio a 10% (p/v) en solución de tampón fosfato pH 7,4 y agitar durante algunos minutos. La solución cambia de amarillo anaranjado para rojo violeta, sin formación de precipitado.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,5. Determinar en 0,1% (p/v) de la suspensión de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 100 mm de largo y 4,6 mm de diámetro

interno, empaquetada con gel de sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5  $\mu$ m); flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/min.

**Tampón Fosfato:** disolver 136,1 g de fosfato de potasio monobásico en cerca de 500 mL de agua, añadir 6,3 mL de ácido fosfórico, diluir con agua para 1000 mL, y homogeneizar.

**Fase móvil:** preparar mezcla de agua, acetonitrilo, *Tampón fosfato*, ácido cítrico *M*, y perclorato de sodio 0,5 *M* (510:350:100:20:20), filtrar en filtro de membrana 0,7  $\mu$ m o menos, y desgasificar. Hacer ajustes si necesario.

**Diluyente:** preparar mezcla de agua, acetonitrilo, fosfato de potasio dibásico *M*, fosfato de potasio monobásico *M*, y ácido cítrico *M* (640:250:77:23:10).

**Solución (1):** transferir cerca de 0,2 g de la muestra para un balón volumétrico de 100 mL, disolver con acetonitrilo, diluir y completar el volumen. Dejar en baño de ultrasonido por cerca de 30 segundos, si necesario, para garantizar completa disolución. Utilizar esa solución en un período máximo de 2 horas.

**Solución (2):** transferir 5 mL de la *Solución (1)* para un balón volumétrico de 50 mL, diluir con el *Diluyente*, completar el volumen y homogeneizar. Preparar esa solución inmediatamente antes de la utilización.

**Solución (3):** transferir 10 mL de la *Solución (1)* para un balón volumétrico de 100 mL, diluir con acetonitrilo, completar el volumen y homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, diluir con el *Diluyente*, completar el volumen y homogeneizar. Preparar esa dilución final inmediatamente antes de la utilización.

**Solución de resolución:** disolver cantidad previamente pesada de rifampicina SQR y rifampicina quinona SQR en acetonitrilo para obtener una solución conteniendo cerca de 0,1 mg/mL. Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL, diluir con el *Diluyente*, completar el volumen y homogeneizar.

Inyectar réplicas de 50  $\mu$ L de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,6 para rifampicina quinona y 1,0 para rifampicina. La resolución entre los picos de rifampicina quinona y de rifampicina no es menor que 4,0.

**Procedimiento:** inyectar cerca de 50  $\mu$ L de la *Solución (2)* y de la *Solución (3)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el porcentaje de cada sustancia relacionada por la fórmula:

$$r_{Ti}/(r_D + 0,01 \sum r_{Ti})$$

en que  $r_{Ti}$  es el área bajo el pico de cada sustancia relacionada en el cromatograma obtenido con la *Solución (2)*,  $r_D$  es el área bajo el pico de la rifampicina en el cromatograma obtenido con la *Solución (3)*, y  $\sum r_{Ti}$  es la suma de las áreas de todos los picos de las sustancias relacionadas obtenida en el cromatograma de la *Solución (2)*: no más que 1,5%

de rifampicina quinona es encontrada, no más que 1% de cualquier otra sustancia relacionada es encontrada, y un total de no más que 3,5% del total de las sustancias relacionadas individuales, además de la rifampicina quinona, teniendo un tiempo de retención superior a 3 en relación al tiempo de retención de la rifampicina es encontrado.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 80 °C, a una presión máxima de 670 Pa, por 4 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 2 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Disolver 0,1 g de la muestra en metanol y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. Diluir 2 mL de la solución para 100 mL con tampón de fosfato pH 7,4. Determinar la absorbancia como máximo en 475 nm, usando como líquido de compensación el tampón fosfato pH 7,4. Calcular el tenor en  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  tomando 187 como valor de la absorbancia específica.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz y a una temperatura máxima de 25 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TEREPEÚTICA

Antibacteriano; tuberculostático.

# RIFAMPICINA CÁPSULAS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de cloroformo y metanol (90:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 3 µL de cada una de las soluciones descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver una cantidad de polvo, equivalente a cerca de 50 mg de rifampicina, con 5 mL de cloroformo y filtrar.

*Solución (2):* solución a 0,1% (p/v) de la muestra en cloroformo.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenido en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Transferir el contenido de una cápsula para un balón volumétrico de 100 mL. Lavar el cuerpo y la tapa de la cápsula con mezcla de acetonitrilo y metanol (1:1) y transferir para el balón volumétrico. Diluir para obtener una solución con concentración de 1,5 mg/mL. Dejar en baño de ultrasonido por cerca de 5 minutos y enfriar a temperatura ambiente. Transferir 10 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Diluyente* y agitar. Proceder conforme descrito en *Determinación*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL  
*Aparatos:* cestas, 100 rpm *Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 475 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de rifampicina SQR en la concentración de 0,0032% (p/v), preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 100 mg de muestra. Desecar en estufa a 60 °C, bajo presión reducida, por 3 horas. Como máximo 3,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm, columna de 250 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de *Fase móvil* de 1,5 mL/ minuto.

*Tampón fosfato*: disolver 136,1 g de fosfato de potasio monobásico en cerca de 500 mL de agua, añadir 6,3 mL de ácido fosfórico, diluir con agua para 1000 mL y agitar. Ajustar el pH a 3,1 + 0,1.

*Fase móvil*: mezcla de agua, acetonitrilo, tampón fosfato, ácido cítrico *M* y perclorato de sodio 0,5 *M* (510:350:100:20:20). Desgasificar y filtrar.

*Diluyente*: mezcla de agua, acetonitrilo, fosfato de sodio dibásico *M*, fosfato de potasio monobásico y ácido cítrico *M* (640:250:77:23:10).

*Solución estándar*: transferir cerca de 37,5 mg de rifampicina SQR para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con una mezcla de acetonitrilo y metanol (1:1). Transferir 10 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con acetonitrilo y agitar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Diluyente* y agitar. Cada mL de la *Solución estándar* contiene cerca de 0,03 mg de rifampicina SQR.

*Solución muestra*: pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad de polvo equivalente a 300 mg de rifampicina para un balón volumétrico de 200 mL, añadir cerca de 180 mL de una mezcla de acetonitrilo y metanol (1:1) y dejar en ultrasonido por 5 minutos. Transferir 10 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con acetonitrilo y agitar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Diluyente* y agitar.

*Solución de resolución*: disolver una cantidad exactamente pesada de rifampicina quinona SQR, en una mezcla de acetonitrilo y metanol (1:1), para obtener una solución con concentración de 0,1 mg/mL. Transferir 1,5 mL de esa solución y 5 mL de solución de rifampicina SQR a 0,3 mg/mL para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Diluyente* y agitar.

Inyectar 50 µL de *Solución de resolución*. El tiempo de retención de la rifampicina quinona es cerca de 0,6 veces al de la rifampicina. La resolución entre los picos de rifampicina quinona y de la rifampicina no es inferior a 4,0. Inyectar réplicas de 50 µL de *Solución estándar*. El desvío estándar relativo de las réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 1,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 50 µL de *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la can-

tividad de  $C_{21}H_{23}FCINO_2$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## RIFAMPICINA SUSPENSIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90% y, como máximo, 110% de la cantidad declarada de  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ .

## IDENTIFICACIÓN

Para una cantidad de 0,1 g de rifampicina, añadir 30 mL de agua y agitar con dos cantidades de 50 mL de cloroformo. Secar los extractos combinados con sulfato de sodio anhidro, filtrar y evaporar el filtrado seco a una temperatura que no exceda 70 °C. El residuo, después de lavado con 1 mL de éter etílico y secado a 70 °C cumple con las siguientes pruebas.

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra presenta máximos de absorción en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de rifampicina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 220 nm a 500 nm, de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, exhibe máximos en 237 nm, 254 nm, 334 nm y 475 nm idénticos a los observados en el espectro de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba.

**pH (5.2.19).** 4,2 a 4,8. Determinar en la suspensión reconstituida conforme indicado en el rótulo.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 120 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con gel de sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,5 mL/min.

*Fase móvil*: mezcla de 35 volúmenes de acetonitrilo y 65 volúmenes de una solución conteniendo ácido fosfórico a 0,1% (v/v), perclorato de sodio a 1,9 mg/mL, ácido cítrico a 5,9 mg/mL y fosfato de potasio monobásico a 20,9 mg/mL.



*Diluyentes*: mezcla de solución de ácido cítrico a 210,1 mg/mL, solución de fosfato de potasio monobásico a 136,1 mg/mL, solución de fosfato de potasio dibásico a 174,2 mg/mL, acetonitrilo y agua (10:23:77:250:640).

Preparar las Soluciones (1), (2), (3), (4), (5) y (6) inmediatamente antes de la utilización.

*Solución (1)*: añadir 5 mL de agua a una cantidad de suspensión oral conteniendo 20 mg de rifampicina y extraer con cuatro porciones sucesivas de 10 mL de cloruro de metileno. Filtrar los extractos combinados y evaporar a seco a una temperatura que no exceda a 40 °C. Disolver el residuo en 10 mL de acetonitrilo y diluir 5 mL de esta solución para 50 mL con el *Diluyente*. Homogeneizar.

*Solución (2)*: transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con el *Diluyente* y homogeneizar.

*Solución (3)*: disolver cantidad exactamente pesada de rifampicina quinona SQR en *Diluyente* para obtener solución a 0,3 mg/mL. Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con el *Diluyente*, obteniendo solución a 0,0003% (p/v).

*Solución (4)*: disolver cantidad exactamente pesada de rifampicina N-óxido SQR en *Diluyente* para obtener solución a 0,2 mg/mL. Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con el *Diluyente*, obteniendo una solución a 0,0002% (p/v).

*Solución (5)*: disolver cantidad exactamente pesada de 3-formilrifamicina SQR en *Diluyente* para obtener solución a 0,1 mg/mL. Transferir 10 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con el *Diluyente*, obteniendo una concentración de 0,001% (p/v).

*Solución (6)*: transferir 10 mL de la *Solución (3)* para Erlenmeyer, añadir 5 mL del *Diluyente* y homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para Erlenmeyer, añadir 5 mL de *Solución (2)* y homogeneizar.

Inyectar 20 µL de la *Solución (6)*. Ajustar la sensibilidad del detector de forma que la altura de los dos picos principales no sea menor que mitad de la escala. La resolución entre los dos picos principales no es menor que 4,0. Si necesario, ajustar la concentración de acetonitrilo en la *Fase móvil*.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones (2)* a (5), registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Inyectar la *Solución (1)* y desarrollar la cromatografía por lo menos 3 veces el tiempo de retención del pico relativo a la rifampicina. El área bajo el pico correspondiente a la rifampicina quinona no es superior al área bajo el pico del cromatograma obtenido con la *Solución (3)* (1,5%). El área bajo el pico correspondiente a la rifampicina N-óxido no es superior al área bajo el pico del cromatograma obtenido con la *Solución (4)* (1%); el área bajo el pico correspondiente a la 3-formilrifamicina no es

superior al área bajo el pico del cromatograma obtenido con la *Solución (5)* (5%), y el área de cualquier pico secundario no es superior al área bajo el pico del cromatograma obtenido con la *Solución (2)* (1%). Desconsiderar cualquier pico con tiempo de retención menor que el pico característico de la rifampicina quinona.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2)**. Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3)**. Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Diluir volumen de la solución inyectable equivalente a 0,4 g de rifampicina en 500 mL de metanol y homogeneizar. Diluir 2 mL de esa solución en 100 mL de tampón fosfato pH 7,0 y medir la absorbancia en 475 nm. Calcular el tenor de  $C_{43}H_{58}N_4EL_{12}$ , en la muestra considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 187$ , en 475 nm. Determinar la *Densidad relativa (5.2.5)* de la suspensión oral y calcular el tenor de  $C_{43}H_{58}N_4EL_{12}$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm y columna de 100 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm).

*Tampón fosfato*: disolver 136,1 g de fosfato de potasio monobásico en 500 mL de agua, añadir 6,3 mL de ácido fosfórico y homogeneizar. Completar el volumen con agua para 1000 mL y homogeneizar.

*Fase móvil*: mezcla de agua, acetonitrilo, *Tampón fosfato*, ácido cítrico *M* y perclorato de sodio 0,5 *M* (500:360:100:20:20). Filtrar en membrana 0,7 µm o menor y desgasificar.

*Mezcla de solventes*: preparar mezcla de agua, acetonitrilo, fosfato de potasio dibásico *M*, fosfato de potasio monobásico *M* y ácido cítrico *M* (640:250:77:23:10).

*Diluyente*: preparar mezcla de acetonitrilo y agua (1:1).

*Solución muestra*: agitar el frasco conteniendo la muestra e inmediatamente transferir 5 mL de la suspensión oral, libre de burbujas, para balón volumétrico de 100 mL. Disolver, completar el volumen con *Diluyente* y homogeneizar. Transferir 5 mL de la solución resultante para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Diluyente* y homogeneizar.

*Solución estándar*: disolver cantidad exactamente pesada de rifampicina SQR en el *Diluyente*, para obtener solu-

ción a 0,5 mg/mL. Dejar en ultrasonido por cerca de 30 segundos, si necesario, para disolver. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con *Diluyente* y homogeneizar. Utilizar esa preparación en, como máximo, 1 hora.

*Solución de resolución:* disolver cantidades adecuadas de rifampicina SQR y rifampicina quinona SQR en acetonitrilo para obtener una solución a 0,1 mg/mL. Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL, diluir y completar el volumen con la *Mezcla de solventes*. Homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,6 para la rifampicina quinona y 1,0 para la rifampicina. La resolución entre los picos de rifampicina quinona y de rifampicina no es menor que 4,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos no es mayor que 1,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar y Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente

## RITONAVIR CÁPSULAS

Contiene, por lo menos 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ .

## IDENTIFICACIÓN

El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* laurilsulfato de sodio a 0,7% (p/v), 900 mL

*Aparatos:* palas, 25 rpm. Utilizar palas revestidas de material inerte

*Tiempo:* 120 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir hasta concentración adecuada. Proseguir conforme descrito en *Determinación*. Inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  disuelta en el medio a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

*Tolerancia:* no menos que 40% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  se disuelven en 60 minutos y no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  se disuelven en 120 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ultravioleta a 210 nm; columna de 125 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5µm) mantenida a temperatura ambiente; flujo de la Fase móvil de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de metanol y agua (67:23).

*Solución muestra:* pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Transferir, exactamente, el equivalente a 20 mg de ritonavir para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de *Fase móvil*, agitar y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar, obteniendo solución a 0,2 mg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de ritonavir SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 0,2 mg/mL. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  en las cápsulas a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## RUIBARBO

### *Rhei rhizoma et radix*

*Rheum palmatum L. y/o Rheum officinale Baill.*

*POLYGONACEAE*

La droga vegetal es constituida de rizomas y raíces desecados y fragmentados. Los rizomas deben estar desprovistos de las bases de los pecíolos foliares así como de las raíces de casi la totalidad del córtex. La droga vegetal debe pertenecer a las especies arriba o sus híbridos interespecíficos, o además, de la mezcla de ellas, exceptuándose partes o mezclas con *Rheum rhaponticum L.*, conteniendo, por lo menos, 2,2% de derivados hidroxiantracénicos, expresados en reina.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga presenta olor característico y aromático, sabor amargo y astringente.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Fragmentos de rizoma irregulares, discoides o cilíndricos, redondeados, planos o plano convexos, con hasta 15,0 cm de diámetro y 1,0 cm a 5,0 cm de espesor, desprovistos generalmente de la región cortical y/o parte de la región vascular, generalmente hasta próximo de la zona cambial. La superficie externa es lisa y generalmente revestida de una capa de polvo amarillo acastañado. Si retirada esta capa, muestra color rosado, que, cuando humedecida, presenta líneas oscuras y claras que se entrecruzan, mostrando numerosos retículos en forma de rombo interrumpidos por las cicatrices provenientes de las raíces. En sección transversal, se destaca un anillo oscuro, correspondiente al cámbium, seguido por otro anillo estrecho, regularmente surcado por estrías radiales anaranjadas, paralelas entre sí. El interior del cilindro central está llenado por un tejido de color rosado, en el cual se destacan numerosas estructuras en forma de estrella, correspondientes a haces vasculares anómalos. Estos haces vasculares tienen un diámetro de 2,0 mm a 4,1 mm cada uno y están dispuestos irregularmente y/o también en uno o dos anillos, dándole a la droga un aspecto marmolado. Los rizomas de *Rheum palmatum* se caracterizan por presentar haces vasculares anómalos pequeños, en promedio con 2,5 mm de diámetro y un conjunto de haces formando un anillo continuo, a veces dos, mientras que los de *Rheum officinale* tienen haces mayores, con hasta 4,1 mm de diámetro, distribuidos irregularmente en la sección transversal. Los fragmentos de raíces son cilíndricos o cónicos, desprovistos de córtex, midiendo de 3,0 cm a 6,0 cm de diámetro y 4,0 cm a 17,0 cm de largo, con coloración semejante a la del rizoma. En sección transversal, son nítidos los radios parenquimáticos de disposición radial, desde la porción central hasta la periferia. La fractura de los rizomas y raíces es granulosa.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

En sección transversal, el rizoma, cuando acompañado de la región cortical o de sus restos, presenta súber y parénquima cortical externo poco desarrollados. Las células del súber tienen disposición radial y paredes finas. El parénquima cortical externo, que acompaña el súber, así como los demás parénquimas, posee células redondeadas u ocasionalmente poligonales, de paredes finas, con numerosos granos de almidón y cristales del tipo drusa. Las células parenquimáti-

cas, que contienen grandes drusas, poseen mayor volumen. Estos cristales de oxalato de calcio poseen diámetro de 100  $\mu\text{m}$  hasta 200  $\mu\text{m}$ . Los granos de almidón miden de 2  $\mu\text{m}$  a 35  $\mu\text{m}$ , generalmente de 10  $\mu\text{m}$  a 20  $\mu\text{m}$ , son simples o compuestos de dos a cinco unidades, con hilo central y radiado. El sistema vascular se presenta bajo dos formas distintas. La más externa derivada del cámbium normal es continua y más o menos circular y la más interna presenta haces vasculares anómalos, los cuales tienen aspecto de estrella y se distribuyen irregularmente en el parénquima medular o, algunos de ellos, forman uno o dos anillos. El sistema vascular externo posee floema secundario poco desarrollado y sus elementos se encuentran generalmente obliterados. El floema es desprovisto de fibras. El xilema secundario tiene disposición radial y está formado por pocas capas de elementos de vaso que presentan forma poligonal o irregular, con espesamiento generalmente reticulado, cuyo diámetro puede alcanzar 100  $\mu\text{m}$ . Los radios parenquimáticos son formados cada uno por de una a cuatro hileras de células, conteniendo masas amorfas de color amarillo acastañado o amarillo intenso, correspondientes a los derivados hidroxiantracénicos. Estas masas toman color rojo intenso, cuando sometidas a una solución de hidróxido de potasio a 10% (p/v). El parénquima medular cubre casi la totalidad del cilindro central, siendo interrumpido por los haces vasculares anómalos. Cada uno de estos haces tiene aspecto de estrella, su floema es interno y el xilema externo. Caracterizando este haz vascular hay radios parenquimáticos, que parten del centro del haz. Su floema tiene apariencia blanquecina y las células parenquimáticas de este tejido están repletas de granos de almidón y algunas poseen cristales del tipo drusas. La zona cambial es continua y formada por tres a cuatro capas de células. El xilema posee pocos elementos de vaso, dispuestos en dos a cinco hileras, presentando espesamiento generalmente reticulado y ausencia de lignina. Los radios parenquimáticos están formados por una a cuatro hileras de células, presentando las mismas características de aquellos en el sistema vascular externo. Estos se expanden en dirección al xilema, muchas veces confundiendo con el tejido parenquimático medular o con los de los radios parenquimáticos de los haces vasculares (estrellas) próximos, entrecruzándose de tal forma que es difícil definir su trayectoria. La raíz, en sección transversal, presenta las mismas características del rizoma, excepto los haces vasculares anómalos y el parénquima medular. Las masas amorfas amarillentas, conteniendo derivados hidroxiantracénicos, están más abundantemente, cuando comparadas a aquellas encontradas en los radios parenquimáticos del rizoma.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para estas especies, menos los caracteres macroscópicos. Utilizar solución acuosa de hipoclorito de sodio a 3% (p/v) para el examen microscópico. Son características: coloración anaranjada a amarillo acastañado, que con hidróxido de potasio a 10% (p/v) toma color rojo; células de los radios parenquimáticos con sustancia amarilla amorfa; fragmentos de elementos de vaso reticulados no lignificados, que pueden alcanzar hasta 175  $\mu\text{m}$  de largo; numerosos grupos de células parenquimáticas, de forma redondeada o poligonal, de paredes finas, con granos de almidón; fragmentos de radios parenquimáticos en vista longitudinal radial o en

vista tangencial; gran número de granos de almidón esféricos, con hilo central y radiado, simples o compuestos, con dos a cinco unidades; drusas de oxalato de calcio o sus fragmentos. Fibras y esclereidas ausentes.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm como fase estacionaria y mezcla de éter de petróleo, acetato de etilo y ácido fórmico anhidro (75:25:1), como fase móvil. Aplicar separadamente, a la placa, en forma de banda, 20 µL de la *Solución (1)* y 10 µL de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: pesar, cerca de 50 mg de la droga en polvo (250 µm), añadir 1 mL de ácido clorhídrico y 30 mL de agua, calentar bajo reflujo, en baño maría, por 15 minutos. Enfriar a temperatura ambiente y extraer con 25 mL de éter etílico. Filtrar sobre sulfato de sodio anhidro. Evaporar el filtrado hasta residuo. Resuspender el residuo en 0,5 mL de éter etílico.

*Solución (2)*: emodina a 0,1% (p/v) en éter etílico.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar al aire. Observar bajo luz ultravioleta (365 nm). La mancha principal obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)* corresponde en posición e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)* (Rf de aproximadamente 0,50). La mancha correspondiente a la emodina presenta fluorescencia anaranjada. El cromatograma obtenido con la *Solución (1)* presenta otras manchas con fluorescencias similares, correspondientes a aloe emodina (Rf de aproximadamente 0,05), reina (Rf de aproximadamente 0,12), fisciona (Rf de aproximadamente 0,80) y crisofanol (Rf de aproximadamente 0,85). Nebulizar la placa con hidróxido de potasio a 10% (p/v) en metanol. Todas las manchas presentan coloración rojiza.

**B.** Pesar 50 mg de la droga en polvo (250 µm), añadir 25 mL de ácido clorhídrico 2 M. Calentar en baño maría durante 15 minutos. Después de enfriar, transferir a solución ácida para embudo de separación y extraer con 10 mL de éter etílico. Decantar la capa etérea y agitar con 10 mL de hidróxido de amonio 6 M. Se desarrolla coloración roja en la capa acuosa amoniacal.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Raponticina.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm como fase estacionaria y mezcla de metanol y cloruro de metileno (20:80), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 20 µL de la *Solución (1)* y 5 µL de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: pesar 0,2 g de la droga en polvo y añadir 2 mL de metanol. Calentar bajo reflujo, por 15 minutos. Enfriar y filtrar.

*Solución (2)*: solución de raponticina a 1 mg/mL en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). La región del cromatograma obtenida con la *Solución (1)* no debe

presentar mancha azul próxima al punto de aplicación, indicando la presencia de raponticina. Nebulizar la placa con ácido fosfomolibdico SR. La región del cromatograma obtenida con la *Solución (1)* no debe presentar mancha azul oscura próxima al punto de aplicación, indicando a presencia de raponticina.

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 1,0%.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 12,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 13,0%.

## DETERMINACIÓN

### Derivados hidroxiantracénicos

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible (5.2.14)*. Preparar las soluciones conforme descrito a continuación.

*Solución stock*: en balón de fondo redondo de 50 mL, pesar exactamente cerca de 0,1 g de la droga desecada y pulverizada. Añadir 30 mL de agua, mezclar y pesar el conjunto. Calentar en baño maría, bajo reflujo, durante 15 minutos. Dejar enfriar y añadir 50 mg de bicarbonato de sodio. Pesar y restablecer el peso original con agua. Centrifugar y transferir 10 mL del líquido sobrenadante para un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad. Añadir 20 mL de cloruro férrico SR y agitar. Calentar la mezcla, bajo reflujo, durante 20 minutos. Agitar frecuentemente. Añadir 1 mL de ácido clorhídrico y calentar por 20 minutos más. Enfriar y transferir para embudo de separación. Extraer con tres porciones sucesivas de 25 mL de éter etílico, previamente utilizada para lavar el balón de fondo redondo. Reunir los extractos etéreos y lavar con dos porciones de 20 mL de agua, filtrar para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con éter etílico.

*Solución muestra*: evaporar 10 mL de la *Solución stock* hasta residuo. Resuspender el residuo en 10 mL de acetato de magnesio a 0,5% (p/v) en metanol.

*Solución blanco*: usar metanol.

Medir la absorbancia de la *Solución muestra* en 515 nm (5.2.14), inmediatamente después de su preparado, utilizando *Solución blanco* para ajuste del cero. Considerar, para la reina,  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 440$ , en 515 nm, en metanol. Calcular el tenor de derivados hidroxiantracénicos, expresados en reina, según la expresión:

$$\text{DHC} = \frac{A \times 0,68}{m}$$

en que

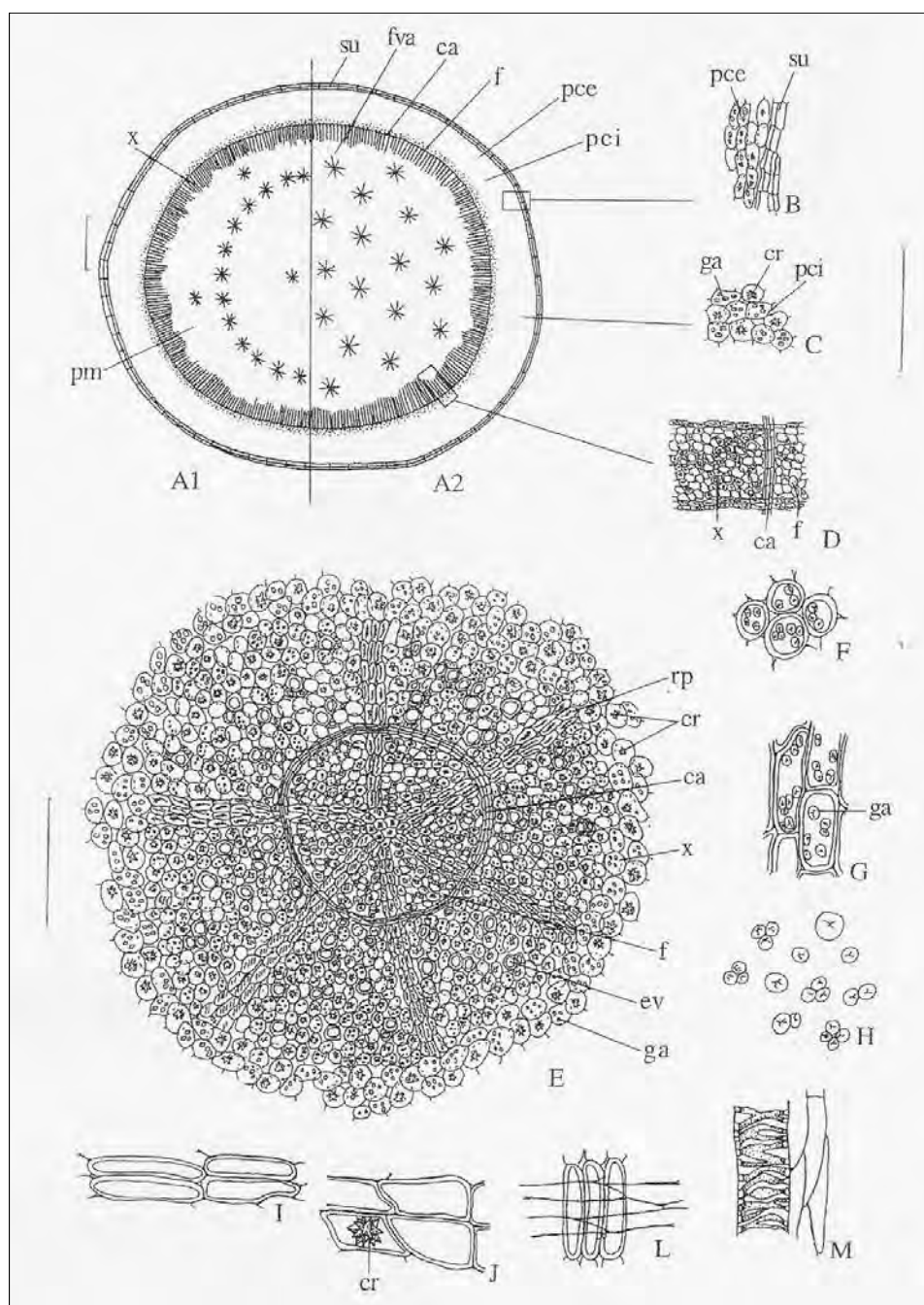
DHC = derivados hidroxiantracénicos en %; A = absorbancia medida;

m = masa de la droga (g) considerando el tenor de agua determinado.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz y calor.





**Figura 1 - Aspectos macroscópicos y microscópicos y microscópicos del polvo en *Rheum palmatum* L. (A1) y *Rheum officinale* Baill. (A2)**

Complemento de la explicación de la Figura 1. Las escalas corresponden en A, B, C, D y E a 500 µm; en F, G, H, I, J, L y M a 100 µm.

**A1 y A2** – esquemas parciales de los rizomas en sección transversal. Cámbium (ca), floema (f), haz vascular anómalo (fva), parénquima cortical externo (pce), parénquima cortical interno (pci), parénquima medular (pm), súber (su). **B** – detalle de sección transversal de la región externa del córtex del rizoma. Parénquima cortical externo (pce), súber (su). **C** – detalle de sección transversal de la región cortical. Cristal (cr), grano de almidón (ga), parénquima cortical interno (pci). **D** – detalle de la región vascular. Cámbium (ca), floema (f), xilema (x). **E** – detalle del sistema vascular anómalo en sección transversal. Cámbium (ca), cristal (cr), elemento de vaso (ev), floema (f), grano de almidón (ga), radio parenquimático (rp), xilema (x). **F** – detalle de células parenquimáticas en sección transversal conteniendo granos de almidón. **G** – detalle de células parenquimáticas en sección longitudinal. Grano de almidón (ga). **H** – detalles de granos de almidón. **I** – detalle de células del radio parenquimático, en sección transversal. **J** – detalle de células parenquimáticas en sección transversal, cristal (cr). **L** – detalle de células parenquimáticas radiales en sección transversal, asociadas a otras células parenquimáticas en sección longitudinal radial. **M** – detalle de elemento de vaso con espesamiento reticulado y células parenquimáticas en sección longitudinal.

## SAÚCO NEGRO

### *Sambucus nigra flos*

*Sambucus nigra* L. – CAPRIFOLIACEAE

La droga vegetal es constituida de las flores secas conteniendo, como mínimo, 1,5% de flavonoides totales, expresados en quercetina y, por lo menos, 1% de rutina.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Las flores secas tienen olor suave y aromático característico; sabor levemente amargo.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Flores secas, amarillentas por la desecación, pentámeras o tetrámeras, diclamideas, gamopétalas, actinomorfas, hermafroditas, midiendo 3,0 mm a 5,0 mm de diámetro, cada una presentando hasta tres diminutas brácteas verdes, distribuidas en el pedicelo, receptáculo y/o base del cáliz, en diferentes alturas, visibles con lente de aumento. Brácteas poco papilosas, con tricomas tectores y glandulares en la parte adaxial, con dientes marginales unicelulares. Botones florales globosos, blanquecinos o amarronados, midiendo 1,5 mm a 3,0 mm de diámetro. Cáliz con sépalos blanquecino amarillentos, verdosos o amarronados, triangulares, midiendo 0,5 mm a 1,2 mm de largo y 0,5 mm a 0,7 mm de ancho en la porción basal, levemente soldadas entre sí en la base y con dientes marginales unicelulares. Corola rotada, blanco amarillenta a amarilla clara, de prefloración imbricada, con pétalos soldados entre sí en la base en un corto tubo. Pétalos ovalados a elípticos, de ápice retrorso, redondeado, midiendo 2,0 mm a 3,5 mm de largo y 2,0 mm a 3,0 mm de ancho. En el material fresco la corola se desprende con facilidad, presentando aspecto de estrella de cinco puntas. Androceo formado por cinco o cuatro estambres, dispuestos alternadamente a los pétalos, con filetes adheridos al tubo de la corola. Anteras ditecas, extrorsas, dorsifijas, oblongas, dehiscentes, de coloración amarilla, con 1,0 mm de largo. Filetes glabros y cilíndricos, de 1,0 mm a 1,5 mm de largo. Ovario ínfero, soldado al tubo calicino, tricarpelar, raramente tetracarpelar, trilobular, raramente tetralobular, con carpelos bien demarcados en las flores secas, con un rudimento seminal por lóculo, de placentación axial. Gineceo globoso y papiloso, con un corto estilo y estigma trilobulado. Un disco anillado y prominente envuelve la base del gineceo.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Brácteas hipoestomáticas, estomas del tipo anomocítico, mesófilo homogéneo; en vista frontal, la cutícula presenta estrías que acompañan el eje mayor de las células epidérmicas, las cuales contienen algunas gotas lipídicas esféricas; tricomas tectores y glandulares están por toda la lámina y principalmente en la base de la parte adaxial; raros idioblastos de aspecto ennegrecido, conteniendo cristales de oxalato de calcio en forma de arena cristalina son visibles; en sección transversal, la cutícula es espesa y estriada, la epidermis es uniestratificada, el mesófilo tiene hasta cuatro capas de clorénquima de células isodiamétricas y el sistema vascular

generalmente está compuesto por un único agrupamiento xilemático, el cual puede estar envuelto por endodermis, sin o con pocos cloroplastos; gotas lipídicas esféricas están en todos los tejidos, excepto en el xilema. Receptáculo, en vista frontal, con cutícula estriada; en sección transversal presenta epidermis uniestratificada, tejido parenquimático formado por hasta dulce capas de células isodiamétricas, haces vasculares del tipo colateral, distribuidos en forma de anillo por el tejido parenquimático; gotas lipídicas esféricas están en todos los tejidos. Sépalos anfiestomáticos, con estomas del tipo anomocítico, con una a tres nervaduras paralelas; la cutícula, en vista frontal, es fuertemente estriada y las células epidérmicas tienen paredes rectilíneas o casi; tricomas tectores y glandulares son visibles, además de idioblastos de aspecto ennegrecido, conteniendo cristales de oxalato de calcio en forma de arena cristalina; en sección transversal, la epidermis es uniestratificada, el mesófilo es homogéneo, formado por hasta cinco capas de células isodiamétricas; el sistema vascular está representado por uno a tres agrupamientos xilemáticos, con hasta cinco elementos traqueales de espesamiento helicoidal; gotas lipídicas esféricas están en todos los tejidos. Pétalos anfihipoestomáticas, con estomas del tipo anomocítico, y con tres, raramente cuatro nervaduras paralelas, las secundarias partiendo de la principal, ramificadas o no; tricomas tectores y glandulares están principalmente en la parte adaxial; idioblastos de aspecto ennegrecido, conteniendo cristales de oxalato de calcio en forma de arena cristalina, son visibles en ambas partes; la cutícula, en vista frontal, es más estriada en la parte abaxial, y menos estriada en la parte adaxial; la epidermis es uniestratificada, con células papilosas, papilas menos prominentes en las regiones de los bordes; el mesófilo es homogéneo, formado por hasta diez capas de parénquima flexible; el sistema vascular está representado por de tres a seis haces vasculares colaterales; gotas lipídicas están presentes en todos los tejidos; granos de almidón elipsoides están presentes en los parénquimas. El filete, en vista frontal, posee cutícula estriada; en sección transversal presenta forma circular, la epidermis es uniestratificada y sin estomas, el parénquima es flexible, desprovisto de cloroplastos y con pocas gotas lipídicas y el sistema vascular está formado por elementos traqueales de espesamiento helicoidal. La antera, en sección transversal, posee epidermis bastante papilosa, el tapete es uniestratificado y el endotecio está formado por dos a tres capas de células fibrosas, con puntas evidentes. El grano de polen es prolato, tricolporado, con 15  $\mu\text{m}$  a 25 de diámetro, con superficie reticulada, en vista polar redondeado y en vista ecuatorial elipsoidal. El gineceo es formado por tres carpelos, raramente cuatro y cada cavidad presenta un rudimento seminal; en sección transversal, el tejido parenquimático de la pared carpelar es compacto, formado por células ricas en cloroplastos y gotas lipídicas y los haces vasculares están distribuidos en anillo; el parénquima más interno es desprovisto de cloroplastos y presenta espesamiento parietal evidente en todas las paredes; las células epidérmicas del estigma son extremadamente papilosas.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA DE LAS IMPUREZAS

Los pedicelos de la propia especie son considerados extraños; son blanquecinos por la desecación, longitudinal-

mente surcados, midiendo 1,0 mm a 7,0 mm de largo, con tricomas tectores y glandulares.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DE LAS IMPUREZAS

El pedicelo, en vista frontal, presenta cutícula estriada, células epidérmicas rectangulares, estomas anomocíticos y en la porción basal, tricomas tectores y glandulares; en sección transversal, presenta prominencias y reentrenadas acentuadas, cutícula estriada, epidermis uniestratificada, con células de forma tabular y paredes periclinales internas espesas; en la región cortical hay de una a seis capas de colénquima tabular, seguido por un parénquima con amplios espacios intercelulares; el sistema vascular está formado por hasta dieciséis haces colaterales, dispuestos en forma de anillo; la región medular es llenada por parénquima con células de paredes delgadas; los cloroplastos están en los parénquimas; gotas lipídicas están en la epidermis y en el parénquima cortical; granos de almidón son observados en la endodermis y en el floema.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para las flores de esta especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: coloración amarillo verdoso; fragmentos de sépalos con dientes marginales unicelulares aislados; fragmentos de epidermis de sépalos y de pétalos papilosos y con cutícula estriada; fragmentos de epidermis con estomas anomocíticos; células de guarda aisladas; fragmentos de epidermis con tricomas tectores de diferentes tipos; raros tricomas tectores y glandulares aislados o partes de estos; fragmentos de parénquima; porciones de tejidos con gotas lipídicas; parte de elementos traqueales de espesamiento helicoidal; fragmentos de la epidermis de antera, extremadamente papilosa; fragmentos de la capa fibrosa de antera; numerosos granos de polen como descritos; granos de polen aislados o agrupados, o asociados a fragmentos de anteras y de epidermis de diversas piezas; porciones de estigma con epidermis papilosa; porciones de brácteas; porciones del borde de sépalos, de pétalos y de brácteas.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como fase estacionaria y mezcla de acetato de etilo, ácido fórmico, ácido acético y agua (100:11:11:27) como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 10 µL de la *Solución* (1) y 10 µL de la

*Solución* (2), preparadas recientemente, como descrito a continuación.

*Solución* (1): transferir cerca de 0,5 g de la droga molida para balón de fondo redondo de 100 mL, añadir 5 mL de metanol. Calentar, bajo reflujo, por 30 minutos. Filtrar a través de papel de filtro.

*Solución* (2): disolver cantidad de 5 mg de rutina SQR, hiperósido SQR, isoquercitrina SQR, ácido clorogénico en metanol para obtener solución a 1 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (365 nm). En el cromatograma obtenido con la *Solución* (1), próximo al frente, aparece una mancha fluorescente de coloración azulada referente al ácido clorogénico. En seguida, nebulizar la placa con anisaldehído SR y colocar en estufa entre 100 °C y 105 °C, durante 5 a 10 minutos. El cromatograma obtenido con la *Solución* (2) presenta manchas de coloración violeta correspondiente a rutina (Rf aproximadamente 0,49), hiperósido (Rf aproximadamente 0,68) e isoquercitrina (Rf aproximadamente 0,72). El cromatograma obtenido con la *Solución* (1) presenta manchas similares en la posición y coloración a las manchas obtenidas en el cromatograma de la *Solución* (2). Otras manchas de menor intensidad pueden ser observadas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar el sistema descrito en *Determinación para Rutina*. El pico mayoritario del cromatograma corresponde a la rutina; se observa un pico en tiempo de retención inferior con características de ácido cafeoilquinico y cuatro picos después de la rutina, siendo que los dos inmediatamente después de tiene espectro de absorción en ultravioleta semejante a la rutina y, más dos siguientes, con espectro de absorción característica de ácido cafeoilquinico.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño** (5.4.2.2). Como máximo 8% de pedicelos gruesos y otros materiales extraños, y como máximo, 15% de la muestra con color alterado (ennegrecida).

**Agua** (5.4.2.3). Como máximo 11%.

**Cenizas totales** (5.4.2.4). Como máximo 9%.

## DETERMINACIÓN

### Flavonoides totales

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible* (5.2.14). Preparar las soluciones con descrito a continuación.

*Solución stock*: pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la droga pulverizada (800 µm) y colocar en balón de fondo redondo de 100 mL. Añadir 0,25 mL de solución acuosa de metanamina 0,5%, 10 mL de acetona y 0,5 mL de ácido clorhídrico. Calentar en baño maría, bajo reflujo, durante 30 minutos. Filtrar la mezcla para balón volumétrico de 25 mL. Retomar el residuo de la droga y algodón al mismo balón de fondo redondo, añadir 7 mL de acetona. Calentar, bajo reflujo, durante 10 minutos. Filtrar a través de algodón para el mismo balón volumétrico de 25 mL. Repetir la operación retornando nuevamente el residuo de la droga y el algodón para el balón de fondo redondo, añadir 7 mL de acetona y calentar bajo reflujo, durante 10 minutos. Filtrar

para el mismo balón de 25 mL. Después de enfriamiento a temperatura ambiente ajustar el volumen para 25 mL con acetona. En embudo de separación, añadir 10 mL de esta solución y 10 mL de agua y después de extraer con 10 mL de acetato de etilo; repitiéndose por dos veces, con porciones de 6 mL de acetato etilo. Reunir las fases de acetato de etilo, en embudo de separación, y lavarlas con dos porciones de 15 mL de agua. Transferir, la fase orgánica, a continuación para balón volumétrico de 25 mL, completando el volumen con acetato de etilo.

*Solución muestra:* transferir 10 mL de la *Solución stock* para balón volumétrico de 25 mL, añadir 1 mL de cloruro de aluminio a 2% (p/v) en metanol y completar el volumen con solución de ácido acético a 5% (p/v) en metanol.

*Solución blanco:* transferir 10 mL de la *Solución stock* para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de ácido acético a 5% (p/v) en metanol.

Medir la absorbancia de la *Solución muestra* en 425 nm (5.2.14) 30 minutos después de su preparado, utilizando la *Solución blanco* para ajuste del cero. Calcular el tenor de flavonoides totales, calculado como quercetina, según la expresión:

$$Q = \frac{A \times 15625}{500 \times m \times (100 - Pd)}$$

en que

$Q$  = tenor de flavonoides totales, expresado en quercetina (%);

$A$  = absorbancia de la solución muestra;

$m$  = masa de la droga vegetal;

$Pd$  = determinación de agua (%).

### Rutina

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 356 nm; precolumna empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 a 10  $\mu$ m), columna de 150 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (4  $\mu$ m), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 0,7 mL/ minuto.

*Eluyente A:* mezcla de acetonitrilo, agua y ácido trifluoracético (5:95:0,01).

*Eluyente B:* mezcla de acetonitrilo y ácido trifluoracético (100:0,01).

*Gradiente de Fase móvil:* adoptar sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación.

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 7	90 → 70	10 → 30	gradiente lineal
7 – 8	70 → 0	30 → 100	gradiente lineal
8 – 11	0	100	isocrática
11 – 12	0 → 90	100 → 10	gradiente lineal
12 – 18	90	10	isocrática

*Solución muestra:* pesar exactamente, cerca de 0,25 g de la droga seca y molida (800  $\mu$ m) y colocar en frasco de vidrio, agitar por turbólisis, velocidad 3, durante 5 minutos con 5 mL de etanol a 80% (v/v). Filtrar a través de papel de filtro, al vacío, para balón volumétrico de 5 mL y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar a través de membrana y diluir 50  $\mu$ L en 950  $\mu$ L de acetonitrilo: agua (1:9).

*Solución estándar stock:* disolver 5 mg de rutina SQR en 10 mL de metanol.

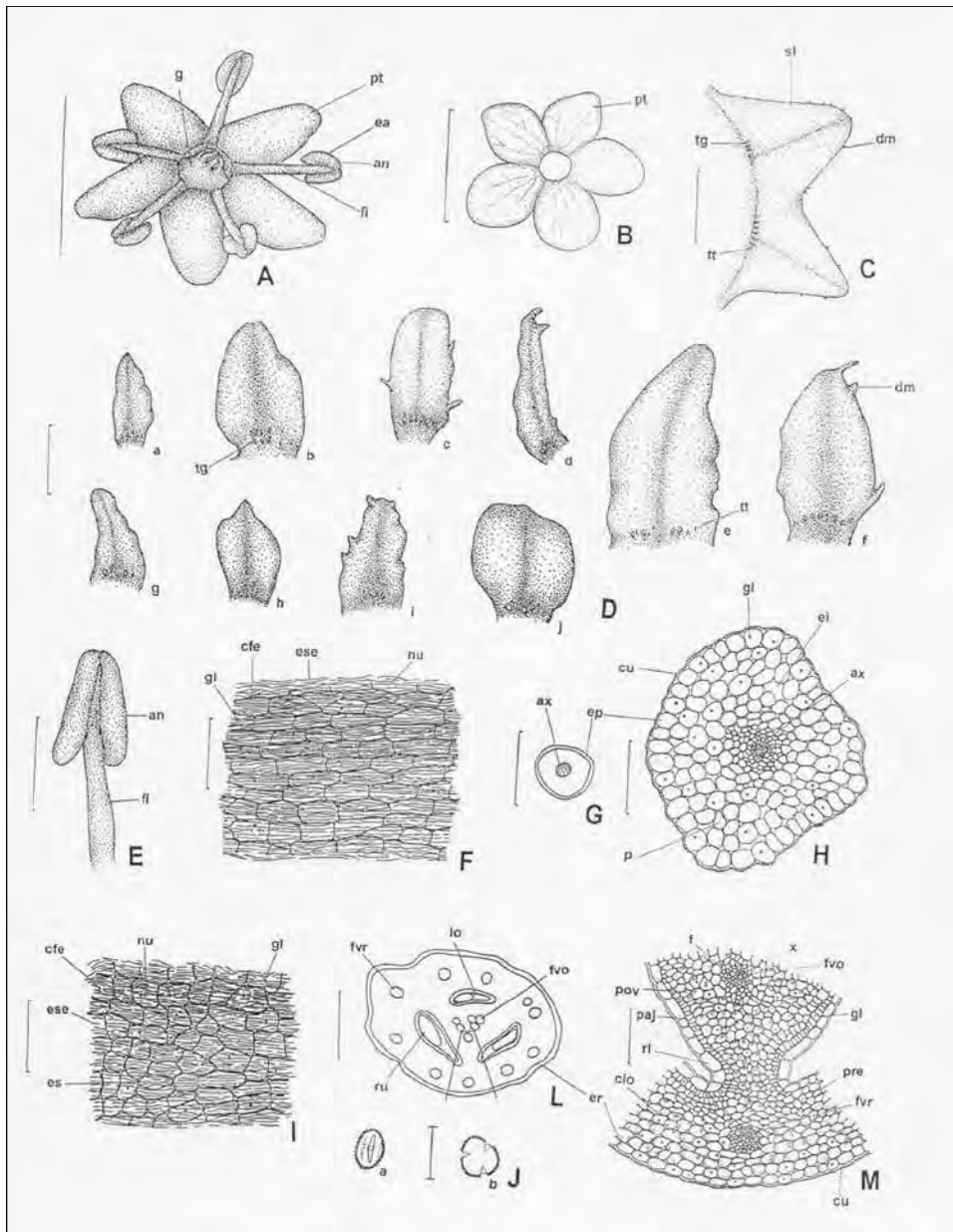
*Soluciones para curva analítica:* diluir una alícuota de 2,5 mL de la *Solución estándar stock*, en balón volumétrico de 25 mL para obtener solución a 50  $\mu$ g/mL. Diluir alícuotas de 1 mL, 1,5 mL, 2 mL, 2,5 mL, 3 mL, 3,5 mL, 4 mL y 4,5 mL en balón volumétrico de 5 mL, con metanol, de modo de obtener concentraciones de 10  $\mu$ g/mL, 15  $\mu$ g/mL, 20  $\mu$ g/mL, 25  $\mu$ g/mL, 30  $\mu$ g/mL, 35  $\mu$ g/mL, 40  $\mu$ g/mL y 45  $\mu$ g/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu$ L de las *Soluciones para curva analítica* y de la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El tiempo de retención es de aproximadamente 5 minutos para la rutina. Calcular el tenor de rutina en la muestra a partir de la ecuación de la recta obtenida con la curva analítica. El resultado es expresado por el promedio de las determinaciones en gramos de rutina por 100 gramos de la droga (%), considerando el tenor de agua.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente de vidrio bien cerrado, al abrigo de la luz, calor y humedad.

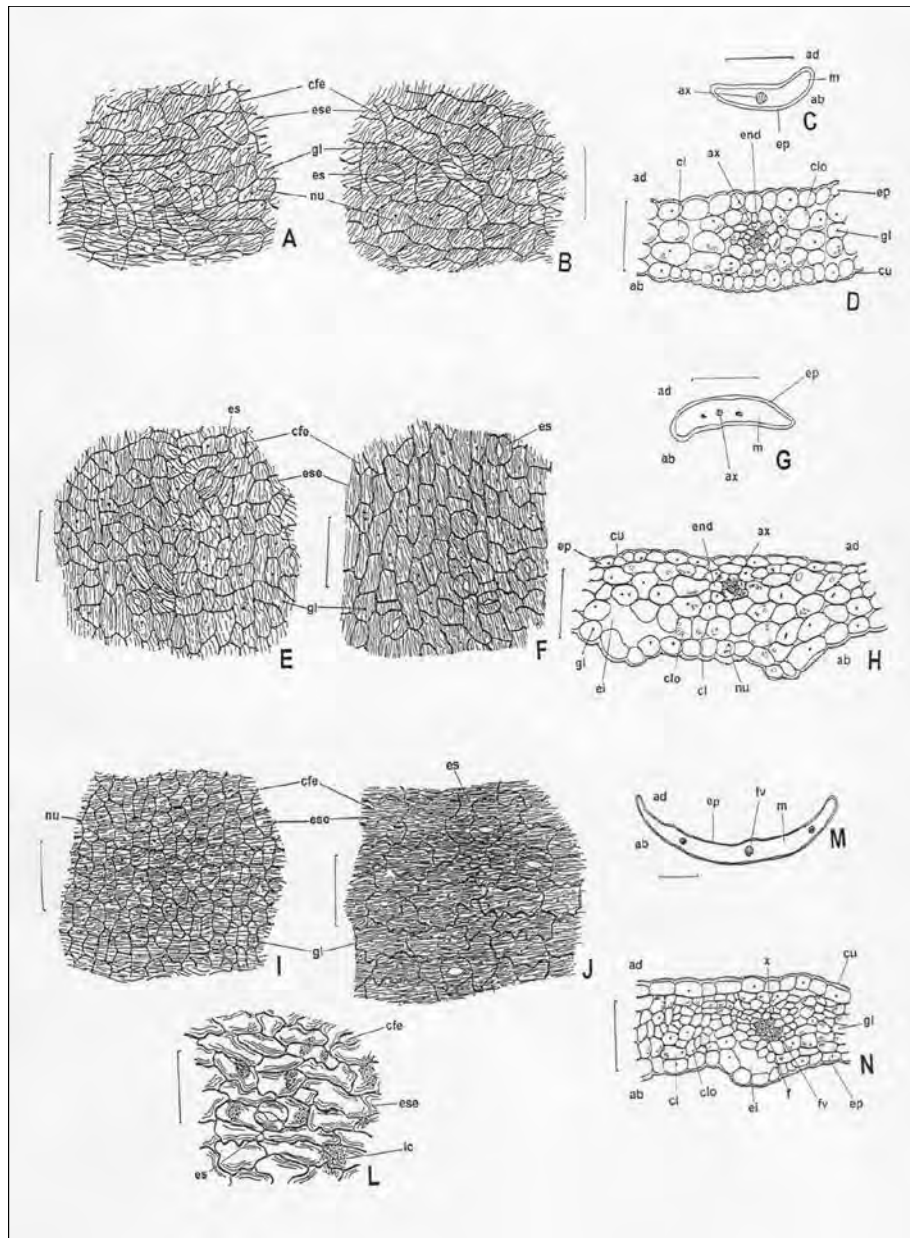




**Figura 1 - Aspectos macroscópicos y microscópicos de *Sambucus nigra* L.**

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las reglas corresponden en **A** a 3,0 mm; en **B** y **E** a 5,0 mm; en **C** a 1,0 mm; en **D** y **G** a 0,4 mm; en **F**, **H**, **I** y **M** a 100  $\mu$ m; en **J** a 30  $\mu$ m; en **L** a 400  $\mu$ m.

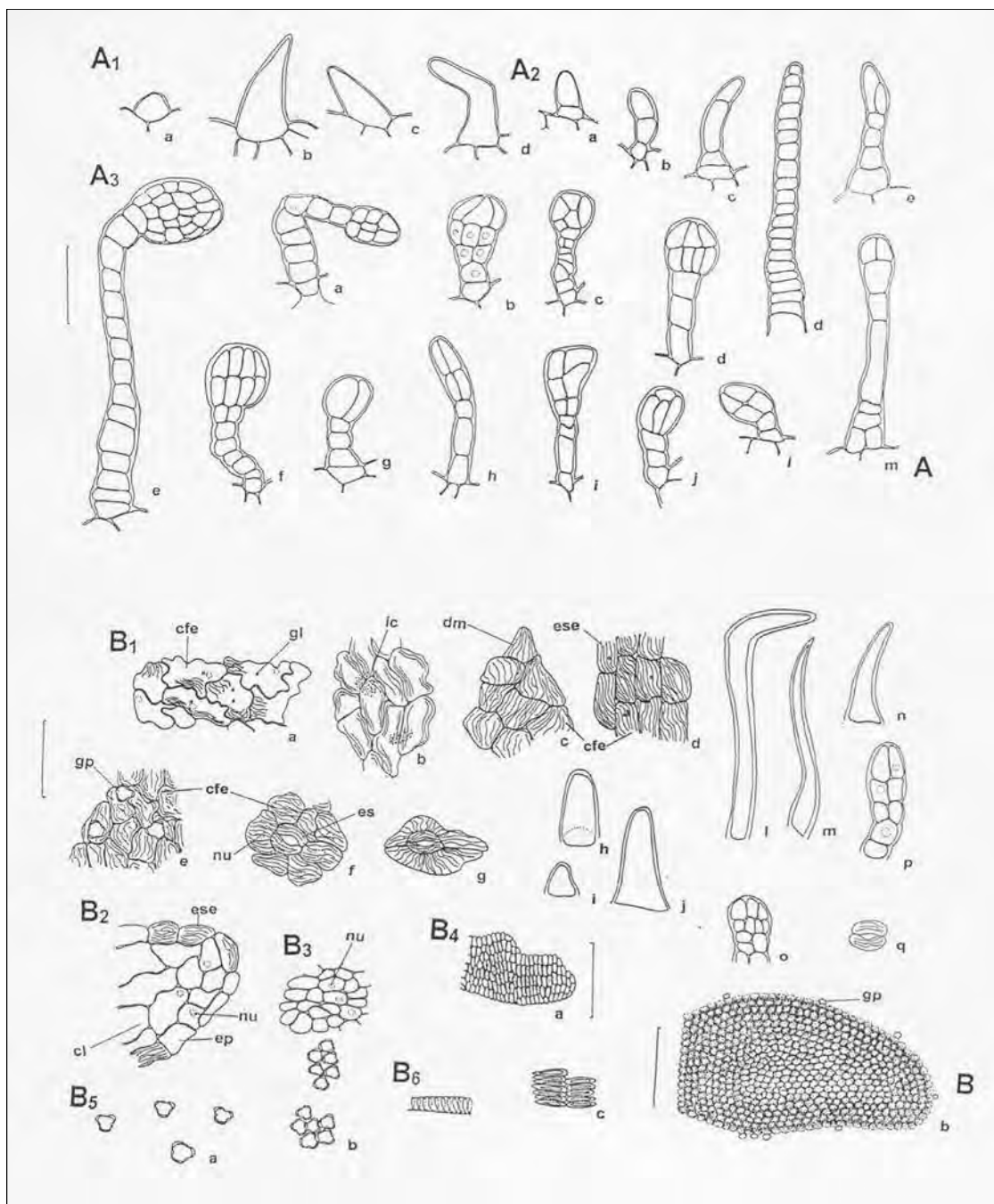
**A** – aspecto general de la flor, en vista frontal; antera (an); estambre (ea); filete (fi); gineceo (g); pétalo (pt). **B** – aspecto general de la corola desprendida, en vista frontal; pétalo (pt). **C** – aspecto general de parte del cáliz, en vista frontal; diente marginal (dm); sépalo (sl); tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt). **D** – aspecto general de la parte adaxial de brácteas, en vista frontal, evidenciando sus distintas formas: (a, b, e, f, i) brácteas elípticas; (c) bráctea oblonga; (d) bráctea laminar; (g) bráctea triangular; (h, j) brácteas obovado-elípticas; (dm) diente marginal; (tg) tricoma glandular; (tt) tricoma tector. **E** – aspecto general del estambre en posición lateral; (na) antera; (fi) filete. **F** – detalle de porción de la epidermis del filete, en vista frontal; célula fundamental de la epidermis (cfe); estrías epicuticulares (esse); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **G** – esquema general del filete, en sección transversal; agrupamiento xilemático (ax); epidermis (ep). **H** – detalle del filete en sección transversal; agrupamiento xilemático (ax); cutícula estriada (cu); espacio intercelular (ei); epidermis (ep); gota lipídica (gl); parénquima (p). **I** – detalle de porción de la epidermis del filete, en vista frontal; célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); estrías epicuticulares (esse); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **J** – esquema general del grano de polen; a: vista polar; b: vista ecuatorial. **L** – esquema general del receptáculo y del ovario en sección transversal; epidermis del receptáculo (er); haz vascular del ovario (fvo); haz vascular del receptáculo (fvr); lóculo (lo); rudimento seminal (ru). **M** – detalle de porción del receptáculo y del ovario, en sección transversal, conforme destacado en L; cloroplastos (clo); cutícula estriada (cu); epidermis del receptáculo (er); floema (f); haz vascular del ovario (fvo); haz vascular del receptáculo (fvr); gota lipídica (gl); parénquima de células juntas (paj); parénquima del ovario (pvo); parénquima del receptáculo (pre); revestimiento del lóculo (rl); xilema (x).



**Figura 2 - Aspectos microscópicos de *Sambucus nigra* L.**

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las reglas corresponden en **A, B, D, E, F, H, I-L** y **N** a 100 µm; en **C, G** y **M** 0,4 mm.

**A** – detalle de porción de la parte adaxial de la epidermis de la bráctea, en vista frontal; célula fundamental de la epidermis (cfe); estrías epicuticulares (ese); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **B** – detalle de porción de la parte abaxial de la epidermis de la bráctea, en vista frontal; célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); estrías epicuticulares (esse); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **C** – esquema general de la bráctea, en sección transversal; parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); agrupamiento xilemático (ax); epidermis (ep); mesófilo (m). **D** – detalle de la región de la nervadura principal de la bráctea, en sección transversal; parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); agrupamiento xilemático (ax); clorénquima (cl); cloroplasto (clo); cutícula (cu); endodermis (end); epidermis (ep); gota lipídica (gl). **E** – detalle de porción de la parte adaxial de la epidermis del sépalo, en vista frontal; célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); estrías epicuticulares (esse); gota lipídica (gl). **F** – detalle de porción de la parte abaxial de la epidermis del sépalo, en vista frontal; célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); estrías epicuticulares (esse); gota lipídica (gl). **G** – esquema general del sépalo, en sección transversal; parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); agrupamiento xilemático (ax); epidermis (ep); mesófilo (m). **H** – detalle de porción del sépalo en la región de la nervadura principal, en sección transversal; parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); agrupamiento xilemático (ax); clorénquima (cl); cloroplasto (clo); cutícula estriada (cu); espacio intercelular (ei); endodermis (end); epidermis (ep); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **I** – detalle de porción de la parte adaxial de la epidermis del pétalo, en vista frontal; célula fundamental de la epidermis (cfe); estrías epicuticulares (esse); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **J** – detalle de porción de la parte abaxial de la epidermis del pétalo, en vista frontal; célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); estrías epicuticulares (esse); gota lipídica (gl). **L** – detalle de porción de la parte abaxial de la epidermis del pétalo, en vista frontal; célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); estrías epicuticulares (esse); idioblasto cristalífero (ic). **M** – esquema general del pétalo, en sección transversal; parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); epidermis (ep); haz vascular (fv); mesófilo (m). **N** – detalle de porción del pétalo, en la región de la nervadura principal, en sección transversal; parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); clorénquima (cl); cloroplasto (clo); cutícula estriada (cu); espacio intercelular (ei); epidermis (ep); floema (f); haz vascular (fv); gota lipídica (gl); xilema (x).



**Figura 3 – Aspectos microscópicos del polvo de *Sambucus nigra* L.**

Complemento de la explicación de la **Figura 3**. Las reglas corresponden en **A** y **B** (**B1 – B3, B4c–B6**) a 100  $\mu\text{m}$ ; en **B** (**B4a y b**) a 400  $\mu\text{m}$ .

**A** – detalle de tricomas que están en brácteas, sépalos y pétalos; **A1**. tricomas tectores unicelulares; **A2**. tricomas tectores pluricelulares; **A3**. tricomas glandulares. **B** – detalles del polvo. **B1**. (a–q): porciones de epidermis; (a–g): fragmentos de epidermis, en vista frontal; célula fundamental de la epidermis (cfe); diente marginal (dm); estoma (es); estrias epicuticulares (esse); gota lipídica (gl); grano de polen (gp); idioblasto cristalífero (ic); núcleo (nu); (h–j) porciones de tricomas tectores unicelulares; (l–n) porciones de dientes marginales; (o–p) porciones de tricomas glandulares con cabeza pluricelular; (q) células de guarda aisladas; **B2**. porción de borde del pétalo; epidermis (ep); estrias epicuticulares (esse); clorénquima (cl); núcleo (nu); **B3**. fragmento de parénquima; núcleo (nu); **B4**. fragmentos de antera; (a) porción cóncava; (b) porción convexa; (c) fragmento de la capa fibrosa de la antera; grano de polen (gp); **B5**. granos de polen; (a) aislados; (b) agrupados; **B6**. porción de elemento traqueal con espesamiento parietal helicoidal.



## SAÚCO NEGRO DE BRASIL

### *Sambucus australis* flos

*Sambucus australis* Cham. & Schldl. -  
CAPRIFOLIACEAE

La droga vegetal es constituida por las flores secas conteniendo, como mínimo, 2,0% de flavonoides totales, expresados en quercetina y, por lo menos, 0,80% de rutina.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Las flores secas tienen olor leve y aromático característico; sabor levemente amargo.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Flores secas, amarillentas por la desecación, pentámeras o tetrámeras, diclamideas, gamopétalas, actinomorfas, estaminadas, con estambres largos o pistiladas, con estambres cortos, midiendo 7,0 mm a 10,1 mm de diámetro, cada una presentando tres diminutas brácteas verdes, distribuidas en el pedicelo y/o receptáculo en diferentes alturas, visibles con lente de aumento. Brácteas papilosas, con tricomas tectores y glandulares en la porción basal de la parte adaxial. Botones florales globosos, blanquecinos o amarrados, midiendo 1,0 mm a 3,0 mm de diámetro. Cáliz con sépalos amarillos verdosos, triangular ovaladas, midiendo 1,0 mm a 1,5 mm de largo y 1,0 mm de ancho en la porción basal, levemente soldadas entre sí en la base, con tricomas tectores y glandulares abundantes en la porción basal de la parte adaxial y sin dientes marginales. Corola rotada, blanca a blanco amarillenta, de prefloración imbricada, con pétalos soldados entre sí en la base en un corto tubo. Pétalos ovalados a elípticos, de ápice retrorso, midiendo 2,5 mm a 5,0 mm de largo y 1,5 mm a 3,0 mm de ancho. En el material fresco la corola se desprende con facilidad, presentando aspecto de estrella de cinco puntas. Androceo formado por cinco o cuatro estambres, cortos o largos, dispuestos alternadamente a los pétalos, con filetes adheridos al tubo de la corola. Anteras ditecas, extrorsas, dorsifijas, oblongas, dehiscentes en las flores estaminadas e indehiscentes en las flores pistiladas, amarillas, con 1,0 mm de largo. Filetes glabros y cilíndricos, cortos en las flores pistiladas, con 1,0 mm a 2,0 mm de largo y largos en las flores estaminadas, con 3,0 mm a 4,0 mm de largo. Ovario ínfero, soldado al tubo calicino, pentacarpelar o tetracarpelar, raramente tricarpelar, pentalocular o tetralocular, raramente trilocular, con carpelos bien demarcados en las flores secas, con un rudimento seminal por lóculo, de placentación axial. Gineceo globoso y papiloso, con un corto estilo y estigma pentalobulado. Un disco anillado y prominente envuelve la base del gineceo.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Brácteas anfiestomáticas, estomas del tipo anomocítico, mesófilo homogéneo; en vista frontal, la cutícula presenta estrías que acompañan el eje mayor de las células epidérmicas, las cuales contienen abundantes gotas lipídicas esféricas; tricomas tectores y glandulares están en la porción basal de la parte adaxial; en sección transversal, la cutícula es espesa y

estriada, la epidermis es uniestratificada, el mesófilo tiene hasta cuatro capas de clorénquima de células isodiamétricas y el sistema vascular está compuesto por un a cuatro haces vasculares o por agrupamientos xilemáticos, con o sin endodermis, sin o con pocos cloroplastos; gotas lipídicas esféricas están en todos los tejidos, excepto en el xilema. Receptáculo, en vista frontal, con cutícula poco estriada y con tricomas glandulares en la región de inserción de la bráctea; en sección transversal, presenta epidermis uniestratificada, tejido parenquimático formado por hasta dulce capas de células isodiamétricas, haces vasculares del tipo colateral, distribuidos en forma de anillo por el tejido parenquimático; gotas lipídicas esféricas están en todos los tejidos. Sépalos hipoestomáticos, con estomas del tipo anomocítico, con una a tres nervaduras paralelas; la cutícula, en vista frontal, es fuertemente estriada y las células epidérmicas tiene paredes sinuosas; tricomas tectores y glandulares son visibles; idioblastos de oxalato de calcio ausentes; en sección transversal, la epidermis es uniestratificada, el mesófilo es homogéneo, formado por dos a siete capas de células isodiamétricas; el sistema vascular está representado por uno a tres agrupamientos xilemáticos, con hasta cinco elementos traqueales de espesamiento helicoidal; gotas lipídicas esféricas están en todos los tejidos. Pétalos anfihipoestomáticos, con estomas del tipo anomocítico, y con cinco, raramente cuatro nervaduras paralelas, las secundarias partiendo de la principal, ramificadas o no; tricomas tectores y glandulares están principalmente en la parte adaxial; idioblastos de oxalato de calcio ausentes; la cutícula, en vista frontal, es muy estriada en la parte adaxial y menos estriada en la parte abaxial; la epidermis es uniestratificada, con células papilosas, papilas menos prominentes en las regiones de los bordes; el mesófilo es homogéneo, formado por hasta dulce capas de parénquima flexible; el sistema vascular está representado por tres a seis haces vasculares colaterales; gotas lipídicas están presentes en todos los tejidos; granos de almidón elipsoides están presentes en los parénquimas de los tejidos de conducción. El filete, en vista frontal, presenta cutícula estriada; en sección transversal presenta forma circular, la epidermis es uniestratificada y sin estomas, el parénquima es flexible, desprovisto de cloroplastos y con pocas gotas lipídicas y el sistema vascular está formado por elementos traqueales de espesamiento helicoidal. La antera, en sección transversal, posee epidermis papilosa, el tapete es uniestratificado y el endotecio es formado por dos a tres capas de células fibrosas, con puntas evidentes. El grano de polen es prolato, tricolporado, con 18 µm a 34 µm de diámetro, con superficie reticulada, en vista polar redondeado y en vista ecuatorial, elipsoidal. El gineceo es formado por cinco, cuatro o raramente tres carpelos, y cada cavidad presenta un rudimento seminal; en sección transversal, el tejido parenquimático de la pared carpelar es compacto, formado por células ricas en cloroplastos y gotas lipídicas y los haces vasculares están distribuidos en anillo; el parénquima más interno es desprovisto de cloroplastos y presenta espesamiento parietal evidente en todas las paredes; las células epidérmicas del estigma son extremadamente papilosas.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para las flores de esta especie, menos los caracteres macroscó-



picos. Son características: coloración amarillo verdosa; fragmentos de epidermis con cutícula estriada de sépalos o de pétalos papilosos; fragmentos de epidermis con estomas anomocíticos; células de guarda aisladas; fragmentos de epidermis con tricomas tectores, de diferentes tipos; raros tricomas tectores y glandulares aislados o partes de estos; porciones de tejidos con gotas lipídicas; parte de elementos traqueales de espesamiento helicoidal; fragmentos de epidermis de la antera, extremadamente papilosa; fragmentos de la capa fibrosa de la antera; numerosos granos de polen como los descritos; granos de polen aislados o agrupados, o asociados a fragmentos de anteras y a la epidermis de diversas piezas; porciones de estigma con epidermis papilosa; porciones de brácteas; porciones del borde de sépalos, de pétalos y de brácteas.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA DE LAS IMPUREZAS

Los pedicelos de la propia especie son considerados extraños; son blanquecinos por la desecación, longitudinalmente surcados, midiendo de 1 mm a 6 mm de largo, con tricomas tectores y glandulares.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DE LAS IMPUREZAS

El pedicelo, en vista frontal, presenta cutícula estriada, células epidérmicas rectangulares, estomas anomocíticos y en la porción basal, tricomas tectores y glandulares; en sección transversal, presenta prominencias y reentrenadas acentuadas, cutícula estriada, epidermis uniestratificada, con células de forma tabular y paredes periclinales internas espesas; en la región cortical puede haber una capa de colénquima tabular, seguido por un parénquima con amplios espacios intercelulares; el sistema vascular está formado por hasta dulce haces colaterales, dispuestos en forma de anillo; la región medular es llenada por parénquima con células de paredes delgadas; los cloroplastos están en los parénquimas; granos de almidón y gotas lipídicas están en todos los tejidos.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como soporte, y mezcla de acetato de etilo, ácido fórmico, ácido acético y agua (100:11:11:27), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, en forma de banda, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* transferir cerca de 0,5 g de la droga molida para balón de fondo redondo de 100 mL y añadir 5 mL de metanol. Calentar, bajo reflujo, por 30 minutos. Filtrar a través de papel de filtro.

*Solución (2):* disolver cantidad de 5 mg de rutina SQR, hiperósido SQR, isoquercitrina SQR y de ácido clorogénico en metanol para obtener solución a 1 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (366 nm). La mancha fluorescente de coloración azulada obtenida con la *Solución (1)*, próximo al frente, se refiere al ácido clorogénico. En seguida, nebulizar la placa con solución de anisaldehído sulfúrico y colocar en estufa entre 100 °C y 105 °C, durante 5 a 10 minutos. Las manchas de coloración violeta obtenidas con la *Solución (2)* correspondientes a la rutina (con Rf de aproximadamente 0,49), al hiperósido (con Rf de aproximadamente 0,68) y a la isoquercitrina (con Rf de aproximadamente 0,72) corresponden en posición y coloración a aquellas obtenidas con *Solución (1)*. Otras manchas de menor intensidad pueden ser observadas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Determinación para Rutina*. El pico mayoritario del cromatograma corresponde a la rutina; se observa un pico con tiempo de retención inferior con características de ácido cafeoilquinico y tres picos después de la rutina, siendo que todos presentan espectro de absorción en ultravioleta semejante a la rutina.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 8% de pedicelos gruesos y otros materiales extraños. Como máximo 15% de la muestra con coloración alterada (ennegrecida).

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 10%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 9,4%.

#### DETERMINACIÓN

##### Flavonoides totales

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible (5.2.14)*. Preparar las soluciones descritas a continuación.

*Solución stock:* pesar, exactamente, cerca de 0,1 g de la droga pulverizada (800 µm) y colocar en balón de fondo redondo de 100 mL. Añadir 0,25 mL de solución acuosa de metanamina a 0,5% (p/v), 10 mL de acetona y 0,5 mL de ácido clorhídrico. Calentar en baño maría, bajo reflujo, durante 30 minutos. Filtrar la mezcla para balón volumétrico de 25 mL. Retomar el residuo de la droga y algodón al mismo balón de fondo redondo, añadir 7 mL de acetona. Calentar, bajo reflujo, durante 10 minutos. Filtrar a través de algodón para el mismo balón volumétrico de 25 mL. Repetir la operación, retornando nuevamente el residuo de la droga y el algodón para el balón de fondo redondo, añadir 7 mL de acetona y calentar bajo reflujo, durante 10 minutos. Filtrar para el mismo balón volumétrico de 25 mL. Después de enfriamiento, a temperatura ambiente, ajustar el volumen para 25 mL con acetona. En embudo de separación, añadir 10 mL de esta solución, 10 mL de agua y 10 mL de acetato de etilo, extraer y repetir el proceso por más dos veces, sin embargo, utilizando 6 mL de acetato de etilo. Reunir las fases de acetato de etilo, lavarlas en embudo de separación con dos porciones de 15 mL de agua y transferirlas para balón volumétrico de 25 mL. Completar el volumen con acetato de etilo.

*Solución muestra:* transferir 10 mL de la *Solución stock* para balón volumétrico de 25 mL, añadir 1 mL de solución de cloruro de aluminio a 2% (p/v) y completar el volumen con solución de ácido acético a 5% (p/v) en metanol.

*Solución blanco:* transferir 10 mL de la *Solución stock* para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con solución de ácido acético a 5% (p/v) en metanol.

Medir la absorbancia de la *Solución muestra* en 425 nm 30 minutos después de su preparado, utilizando la *Solución blanco* para el ajuste del cero. Calcular el tenor de flavonoides totales, calculado como quercetina, según la expresión:

$$Q = \frac{A \times 15625}{500 \times m \times (100 - Pd)}$$

en que

$Q$  = tenor de flavonoides totales, expresado en quercetina (%);

$A$  = absorbancia de la *Solución muestra*;

$m$  = masa de la droga vegetal;

$Pd$  = tenor de agua (%).

### Rutina

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 356 nm; precolumna empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano; columna de 150 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (4  $\mu$ m), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 0,7 mL/minuto.

*Eluyente A:* mezcla de acetonitrilo, agua y ácido trifluoroacético (5:95:0,01).

*Eluyente B:* mezcla de acetonitrilo y ácido trifluoroacético (100:0,01).

*Gradiente de la Fase móvil:* adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación.

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 7	90 → 70	10 → 30	gradiente lineal
7 – 8	70 → 0	30 → 100	gradiente lineal
8 – 11	0	100	isocrática
11 – 12	0 → 90	100 → 10	gradiente lineal
12 – 18	90	10	isocrática

*Solución muestra:* pesar, exactamente, cerca de 0,25 g de la droga seca y molida (800  $\mu$ m), colocar en frasco de vidrio y agitar por turbólisis, velocidad 3, durante 5 minutos, con 5 mL de etanol a 80% (v/v). Filtrar a través de papel de filtro, bajo vacío, para balón volumétrico de 5 mL y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar a través de membrana y diluir 50  $\mu$ L en 0,95 mL de mezcla de acetonitrilo y agua (1:9).

*Solución estándar stock:* disolver 5 mg de rutina SQR en 10 mL de metanol.

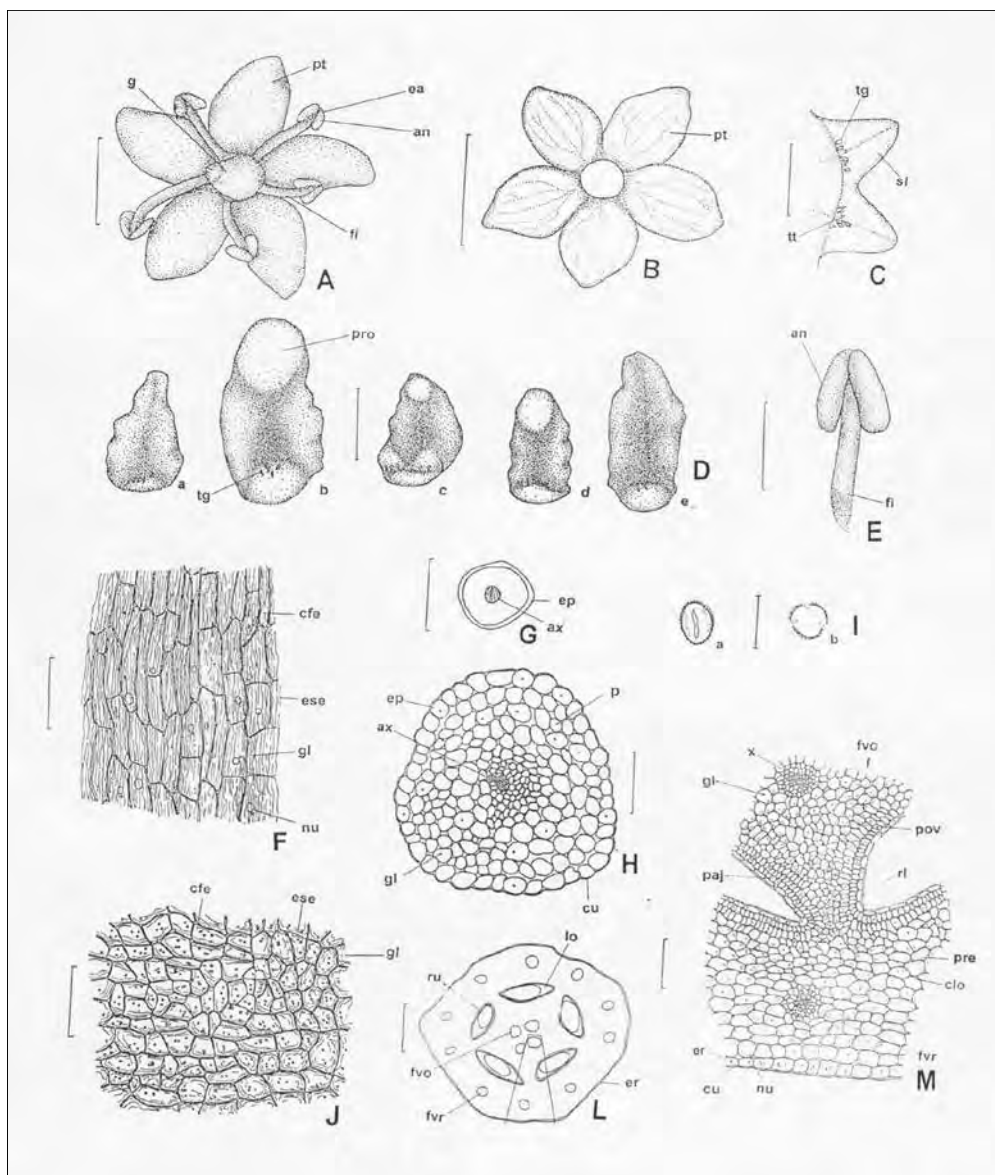
*Soluciones para curva analítica:* diluir una alícuota de 2,5 mL de la *Solución estándar stock* en balón volumétrico de 25 mL para obtener solución a 50  $\mu$ g/mL. Diluir alícuotas de 1 mL, 1,5 mL, 2 mL, 2,5 mL, 3 mL, 3,5 mL, 4 mL y 4,5 mL en balón volumétrico de 5 mL, con metanol, de modo de obtener concentraciones de 10  $\mu$ g/mL, 15  $\mu$ g/mL, 20  $\mu$ g/mL, 25  $\mu$ g/mL, 30  $\mu$ g/mL, 35  $\mu$ g/mL, 40  $\mu$ g/mL y 45  $\mu$ g/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu$ L de las *Soluciones para curva analítica* y de la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El tiempo de retención es de aproximadamente 5 minutos para la rutina. Calcular el tenor de rutina en la muestra a partir de la ecuación de la recta obtenida con la curva analítica. El resultado es expresado por el promedio de las determinaciones en gramos de rutina por 100 gramos de la droga (%), considerando el tenor de agua.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente de vidrio bien cerrado, al abrigo de la luz, calor y humedad.

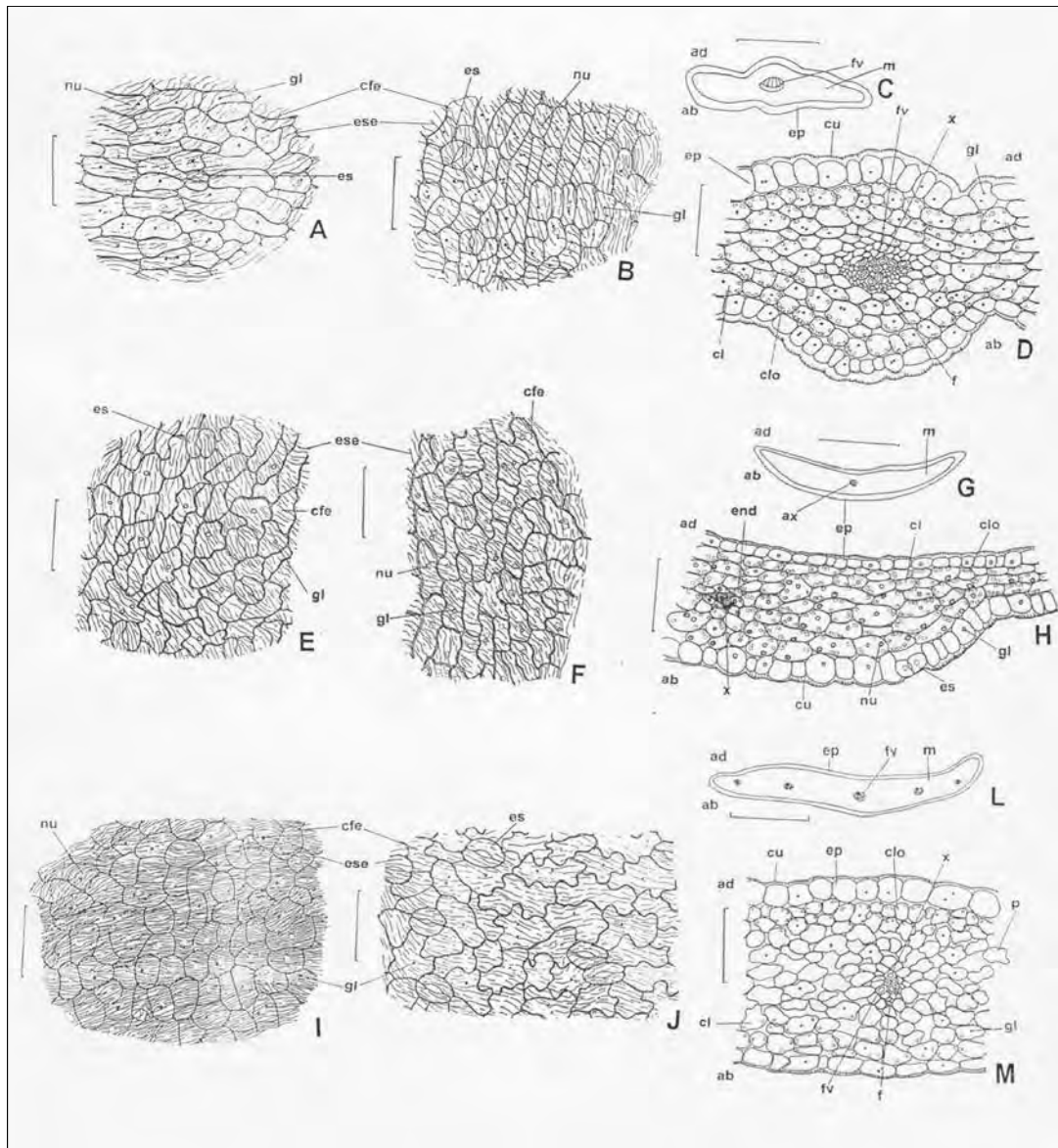
S



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos y microscópicos de *Sambucus australis* Cham. & Schldl.

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las reglas corresponden en **A** y **E** a 2,5 mm; en **B** a 5 mm; en **C** y **D** a 1,0 mm; en **F**, **H**, **J** y **M** a 100  $\mu$ m; en **G** y **L** a 400  $\mu$ m; en **I** a 30  $\mu$ m.

**A** – aspecto general de la flor estaminada, en vista frontal: antera (an); estambre (ea); filete (fi); gineceo (g); pétalo (pt). **B** – aspecto general de la corola desprendida, en vista frontal: pétalo (pt). **C** – aspecto general de parte del cáliz, mostrando la parte adaxial de dos sépalos, en vista frontal: sépalo (sl); tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt). **D** – aspecto general de la parte adaxial de brácteas, en vista frontal, evidenciando sus distintas formas: bráctea triangular (a); brácteas elípticas (b, c); brácteas oblongas (d, e); prominencia apical (pro); tricoma glandular (tg). **E** – aspecto general del estambre en posición lateral: antera (an); filete (fi). **F** – detalle de porción de la epidermis del filete, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe); estrías epicuticulares (esse); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **G** – esquema general del filete, en sección transversal: epidermis (ep); agrupamiento xilemático (ax). **H** – detalle del filete en sección transversal: agrupamiento xilemático (ax); cutícula estriada (cu); epidermis (ep); gota lipídica (gl); parénquima (p). **I** – esquema general grano de polen: vista polar (a); vista ecuatorial (b). **J** – detalle de porción de la epidermis de receptáculo, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe); estrías epicuticulares (esse); gota lipídica (gl). **L** – esquema general del receptáculo y del ovario, en sección transversal: epidermis del receptáculo (er); haz vascular del ovario (fvo); haz vascular del receptáculo (fvr); lóculo (lo); rudimento seminal (ru). **M** – detalle de porción del receptáculo y del ovario, en sección transversal, conforme destacado en **L**: cutícula estriada (cu); cloroplasto (clo); epidermis del receptáculo (er); haz vascular del ovario (fvo); haz vascular del receptáculo (fvr); gota lipídica (gl); núcleo (nu); parénquima de células juntas (paj); parénquima del ovario (pvo); parénquima del receptáculo (pre); revestimiento del lóculo (rl); xilema (x).

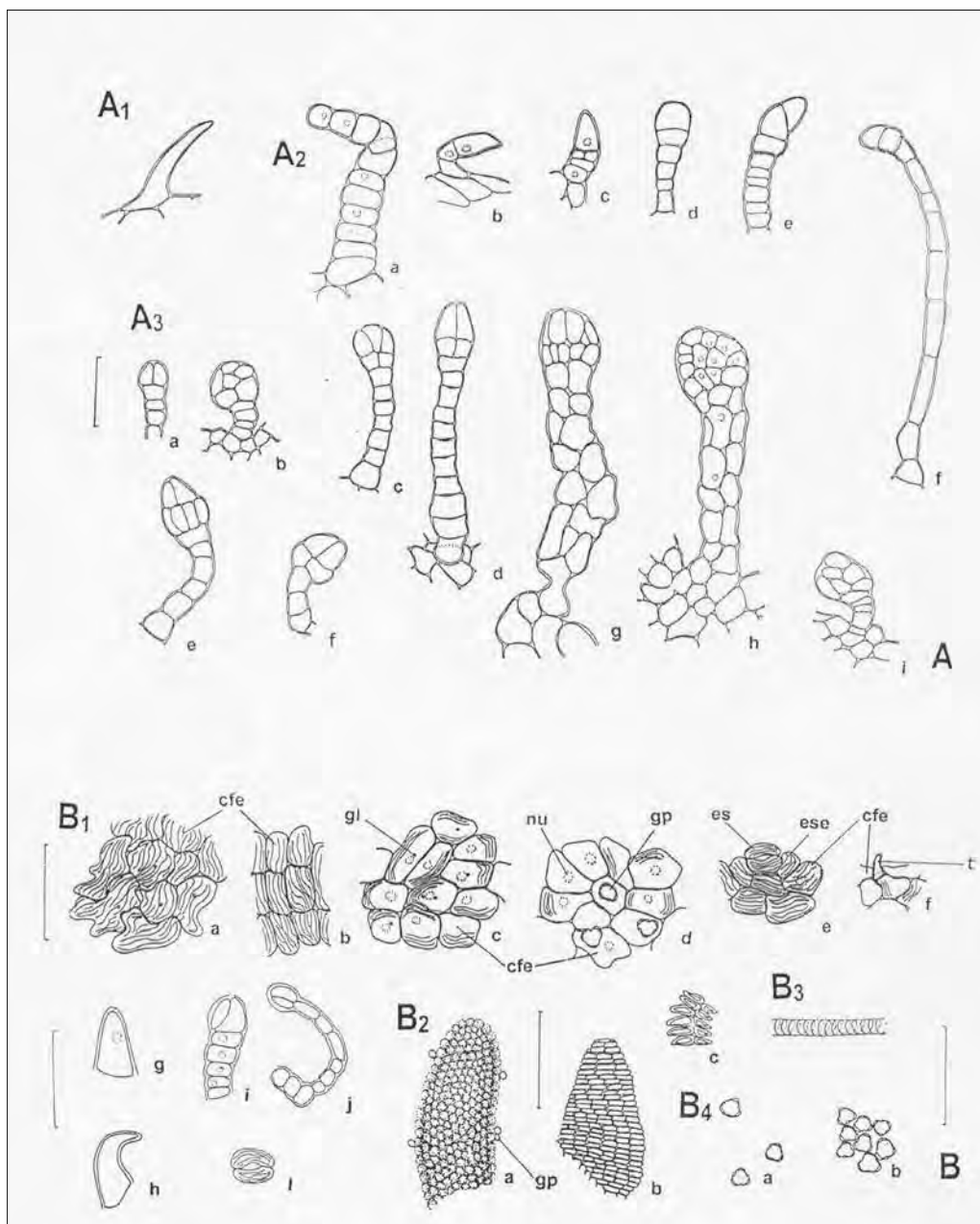


**Figura 2 – Aspectos microscópicos de *Sambucus australis* Cham. & Schldl.**

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las reglas corresponden en **A, B, D, E, F, H, I, J y M** a 100  $\mu\text{m}$ ; en **C y G** a 400  $\mu\text{m}$ ; en **L** a 800  $\mu\text{m}$ .

**A** – detalle de porción de la parte adaxial de la epidermis de la bráctea, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); estrias epicuticulares (esse); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **B** – detalle de porción de la parte abaxial de la epidermis de la bráctea, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); estrias epicuticulares (esse); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **C** – esquema general de la bráctea, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); epidermis (ep); haz vascular (fv); mesófilo (m). **D** – detalle de la región de la nervadura principal de la bráctea, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); clorénquima (cl); cloroplasto (clo); cutícula estriada (cu); epidermis (ep); floema (f); haz vascular (fv); gota lipídica (gl); xilema (x). **E** – detalle de porción de la parte adaxial de la epidermis del sépalo, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **F** – detalle de porción de la parte abaxial de la epidermis del sépalo, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **G** – esquema general del sépalo, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); agrupamiento xilemático (ax); epidermis (ep); mesófilo (m). **H** – detalle de porción del sépalo, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); clorénquima (cl); cloroplasto (clo); cutícula estriada (cu); endodermis (end); epidermis (ep); estoma (es); gota lipídica (gl); núcleo (nu); xilema (x). **I** – detalle de porción de la parte adaxial de la epidermis del pétalo, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **J** – detalle de porción de la parte abaxial de la epidermis del pétalo, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl). **L** – esquema general del pétalo, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); epidermis (ep); haz vascular (fv); mesófilo (m). **M** – detalle de porción del pétalo, en la región de la nervadura principal, en sección transversal: parte abaxial (ab); parte adaxial (ad); clorénquima (cl); cloroplasto (clo); cutícula estriada (cu); epidermis (ep); floema (f); haz vascular (fv); gota lipídica (gl); parénquima (p); xilema (x).





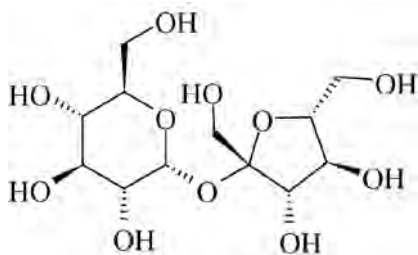
**Figura 3 – Aspectos microscópicos de *Sambucus australis* Cham. & Schtdl.**

Complemento de la explicación de la **Figura 3**. Las reglas corresponden en **A**, **B**, **B2 c** y en **B3 a B5** a 100  $\mu\text{m}$ ; en **B2 a** y **b** a 400  $\mu\text{m}$ .

**A** – detalle de tricomas que están en brácteas, sépalos y pétalos: **A<sub>1</sub>** = tricoma tector unicelular; **A<sub>2</sub>** = tricomas tectores pluricelulares; **A<sub>3</sub>** = tricomas glandulares. **B** – detalles del polvo. **B<sub>1</sub>** = porciones de epidermis (a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, l): fragmentos de epidermis en vista frontal (a, b, c, d, e) y en vista lateral (f), porciones de tricomas tectores (g, h), porciones de tricomas glandulares con cabeza pluricelular (i, j), células de guarda aisladas (l); célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); estrias epicuticulares (esse); gota lipídica (gl); grano de polen (gp); núcleo (nu); tricoma tector (tt). **B<sub>2</sub>** = fragmentos de la antera: porción convexa (a), porción cóncava (b), fragmento de la capa fibrosa de antera (c); grano de polen (gp). **B<sub>3</sub>** = porción de elemento traqueal con espesamiento helicoidal. **B<sub>4</sub>** = granos de polen: aislados (a), agrupados (b).

## SACAROSA

### Saccharum



$C_{12}H_{22}O_{11}$ ; 342,30 sacarosa; 07854

$\beta$ -D-Fructofuranosil- $\alpha$ -D-glucopiranosido [57-50-1]

Azúcar obtenida de *Saccharum officinarum* L. (POACEAE), *Beta vulgaris* L. (CHENOPODIACEAE) y otras fuentes.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino o masa cristalina blanca o incolora, inodora y dulce.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, fácilmente soluble en etanol a 70% (v/v), insoluble en cloroformo y en éter etílico.

### Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** No menos que +65,9°, en relación a la sustancia desecada a 105 °C por 2 horas. Determinar en solución acuosa a 26% (p/v).

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de agua, metanol, ácido acético glacial y cloruro de etileno (10:15:25:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2  $\mu$ L de cada una de las soluciones descritas a continuación, secando cada punto de aplicación.

**Solución (1):** disolver 10 mg de la muestra en mezcla de agua y metanol (2:3). Completar el volumen para 20 mL con la misma mezcla de solventes.

**Solución (2):** disolver 10 mg de sacarosa SQR en mezcla de agua y metanol (2:3). Completar el volumen para 20 mL con la misma mezcla de solventes.

**Solución (3):** disolver 10 mg de glucosa SQR, lactosa SQR, fructosa SQR y de sacarosa SQR en mezcla de agua y metanol (2:3) y completar para 20 mL con la misma mezcla de solventes.

Desarrollar el cromatograma hasta que el frente de la fase móvil suba 17 cm encima de la línea de aplicación. Retirar la placa y secar en aire caliente. Nebulizar con solución de timol a 0,5% (p/v) en mezcla de etanol y ácido sulfúrico (95:5). Calentar la placa a 130 °C por 10 minutos. La

mancha principal obtenida con la Solución (1) corresponde en posición, color y tamaño a aquella obtenida con la Solución (2). El cromatograma de la Solución (3) debe presentar cuatro manchas claramente separadas entre sí.

**B.** Diluir 1 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* para 100 mL con agua. A 5 mL de esa solución, añadir 2 mL de solución de hidróxido de sodio 2 M recién preparada y 0,15 mL de solución de sulfato cúprico a 10% (p/v) en agua. La solución resultante es azul y límpida, permaneciendo inalterada bajo calefacción. A la solución caliente, añadir 4 mL de solución de ácido clorhídrico SR, calentar hasta ebullición y añadir 4 mL de la solución de hidróxido de sodio 2 M. Se forma inmediatamente precipitado de coloración naranja.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 150 g de la muestra en agua destilada libre de dióxido de carbono y completar el volumen para 300 mL. La solución obtenida es límpida (5.2.25), inodora y no es más colorida que a *Solución estándar de color SC F* diluida en agua en la proporción 1:4 (5.2.12).

**Alcalinidad.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*, añadir 0,3 mL de fenolftaleína SI. La solución es incolora. Como máximo 0,3 mL de hidróxido de sodio 0,01 M son necesarios para que haya cambio del indicador para rosa.

**Dextrinas.** A 2 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*, añadir 8 mL de agua, 0,05 mL de ácido clorhídrico 2 M y 0,05 mL de solución de yodo 0,1 M. La solución permanece amarilla.

**Glucosa y azúcar invertida.** Disolver 20 g de la muestra en agua, completar el volumen para 100 mL y filtrar, si necesario. Transferir 50 mL del líquido límpido para matraz de 250 mL, añadir 50 mL de tartrato cúprico alcalino SR, cubrir el matraz con vidrio de reloj y calentar la mezcla de modo que hierva en aproximadamente 4 minutos. Continuar la ebullición por exactamente 2 minutos. Añadir de una vez 100 mL de agua fría recientemente hervida e, inmediatamente, recolectar el precipitado de óxido cuproso en embudo tarado, con placa filtrante de poro medio. Lavar el residuo del filtro con agua caliente, seguida de 10 mL de etanol y, finalmente, de 10 mL de éter etílico. Secar a 105 °C por 1 hora. El peso de óxido cuproso es de como máximo 0,112 g.

**Sustancias coloridas.** Filtrar 100 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*, utilizando placa de vidrio con poro medio de 1  $\mu$ m y diámetro de 24 mm. El filtro no se tiñe de azul. A 100 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*, contenida en tubo de ensayo, añadir 1 mL de ácido hipofosforoso diluido. Tapar el tubo. Ningún olor desagradable es percibido dentro de 1 hora. Cuando examinada bajo luz ultravioleta (365 nm), la solución obtenida en *Aspecto de la solución* no presenta fluorescencia más intensa que la solución de referencia conteniendo 0,4 ppm de sulfato de quinina en ácido sulfúrico 0,005 M.

**Bario.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*, añadir 1 mL de ácido sulfúrico 4 M. Después de 1 hora, cualquier opalescencia desarrollada en la solución no es más intensa que la de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* diluida en agua destilada en la proporción de 10:1.

**Sulfitos.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible (5.2.14)*. Disolver 5 g de la muestra en 40 mL de agua, añadir 2 mL de hidróxido de sodio *M* y completar para 50 mL con agua, utilizar como *Solución muestra*. Separadamente, disolver 76 mg de metabisulfito sódico y completar para 50 mL con agua; pipetear 5 mL de esa solución y completar con agua para 100 mL. Pipetear 3 mL de esa solución y completar con agua para 100 mL, y utilizar esa solución como estándar. Separadamente, pipetear 10 mL de la *Solución muestra* y *Solución estándar*; añadir 1 mL de ácido clorhídrico 3 M, 2 mL de fucsina decolorada SR y 2 mL de solución de formaldehído, dejar en reposo por 30 minutos. Preparar blanco en paralelo utilizando 10 mL de agua y los mismos reactivos en las mismas cantidades. Medir las absorbancias de las soluciones en 583 nm. La absorbancia de la *Solución muestra* no es superior a la de la *Solución estándar*. Como máximo 0,0015% (15 ppm) de SO<sub>2</sub>. Si la *Solución estándar* no exhibe coloración de rojo púrpura a azul púrpura, el resultado de la prueba es inválido.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Como máximo 0,0005% (5 ppm).

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Disolver 5 g de la muestra en 5 mL de agua, añadir 2 mL de ácido sulfúrico, evaporar hasta la sequedad e incinerar hasta peso constante. Como máximo 0,02%.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente

## CATEGORÍA

Agente de revestimiento; diluyente para cápsulas y comprimidos; excipiente para jarabes.

## SALES PARA REHIDRATACIÓN ORAL

Sales para rehidratación oral se constituyen en una mezcla seca de cloruro de sodio, bicarbonato de sodio y dextrosa anhidra. Alternativamente el bicarbonato de sodio puede ser sustituido por el citrato de sodio (anhidro o dihidratado). Puede contener dextrosa monohidratada en lugar de dextrosa anhidra, siempre que el bicarbonato de sodio o el citrato de sodio estén empaquetados separadamente acompañando el contenido principal. Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de sodio (Na<sup>+</sup>), potasio (K<sup>+</sup>), cloruro (Cl<sup>-</sup>), y bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) o citrato (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub><sup>3-</sup>), con relación a la cantidad indicada de cloruro de

sodio, cloruro de potasio, y bicarbonato de sodio [o citrato de sodio (anhidro o dihidratado)]. Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de dextrosa anhidra (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) o dextrosa monohidratada (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O). Puede contener sabor característico.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ion sodio (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ion potasio (5.3.1.1).

**C.** Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

**D.** Responde a las reacciones del ion bicarbonato, se está presente (5.3.1.1).

**E.** Responde a las reacciones del ion citrato, si este está presente (5.3.1.1). Utilizar tres a cinco gotas de la solución reconstituida conforme indicado en el rótulo y 20 mL de anhídrido acético piridina SR.

**F.** Añadir algunas gotas de la solución reconstituida conforme indicado en el rótulo en 5 mL de tartrato cúprico alcalino SR a caliente. Se produce gran cantidad de precipitado rojo de óxido cuproso.

**G.** Cuando calentada, la mezcla se funde, se expande y se carboniza, produciendo olor de azúcar quemado.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa, a 50 °C, hasta peso constante. Como máximo 1%.

## DETERMINACIÓN

### Dextrosa

Pesar, exactamente, porción de la muestra equivalente a cerca de 20 g de dextrosa, transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua. Transferir 50 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 0,2 mL de hidróxido de amonio 6 M y completar el volumen con agua. Si la solución está turbia, filtrar en papel filtro. Si no es suficiente, añadir carbón activado mesh ASTM (20-35) 0,5-0,75 mm, filtrar nuevamente en papel filtro y, finalmente, filtrar a través de membrana de 0,45 µm. Determinar el ángulo de rotación (5.2.8) a 25 °C. Calcular la cantidad, en gramos, de dextrosa anhidra (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) en la muestra, considerando 52,7° como poder rotatorio específico a 25 °C. Cuando el rótulo indique dextrosa monohidratada (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O), considerar 47,9° como poder rotatorio específico a 25 °C.

### Sodio

Proceder conforme descrito en *Espectrometría de absorción atómica (5.2.13.1.1)*, utilizar el *Método I*. Emplear las siguientes condiciones: llama aire acetileno, largo de onda 589,6 nm. Disolver cantidad exactamente pesada de

la muestra equivalente a cerca de 25 mg de sodio en 50 mL de agua. Diluir, en seguida, por un factor de 500 veces con agua. Preparar la solución stock de estándar de sodio a 1 g/L, en agua, utilizando cloruro de sodio (NaCl) grado analítico. Construir la curva analítica con las soluciones de estándar de sodio en las siguientes concentraciones: 0,25 mg/L, 0,5 mg/L, 1,0 mg/L, 2,0 mg/L y 2,5 mg/L. Preparar las soluciones de estándar por dilución secuencial en agua. Añadir a las soluciones de referencia y soluciones muestra cantidad equivalente a 0,5% (v/v) de una solución de cloruro de cesio a 10 g/L (CsCl).

### Potasio

Proceder conforme descrito en *Espectrometría de absorción atómica (5.2.13.1.1)*, utilizar el *Método I*. Emplear las siguientes condiciones: llama aire acetileno, largo de onda 769,9 nm. Disolver cantidad exactamente pesada de la muestra equivalente a cerca de 25 mg de potasio en 50 mL de agua. Diluir, en seguida, por un factor de 500 veces con agua. Preparar la solución stock de estándar de potasio a 1 g/L, en agua, utilizando cloruro de potasio (KCl) grado analítico. Construir la curva analítica con las soluciones de estándar de potasio en las siguientes concentraciones: 0,25 mg/L, 0,5 mg/L, 1,0 mg/L, 2,0 mg/L y 2,5 mg/L. Preparar las soluciones de estándar por dilución secuencial en agua. Añadir a las soluciones de estándar y soluciones muestra cantidad equivalente a 0,5% (v/v) de una solución de cloruro de cesio a 10 g/L (CsCl).

### Bicarbonato (si presente)

Disolver cantidad exactamente pesada de la muestra equivalente a cerca de 0,1 g de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) (considerar que cada miligramo de bicarbonato de sodio equivale a 0,726 mg de  $\text{HCO}_3^-$ ) en 100 mL de agua. Añadir tres gotas de anaranjado de metilo SI y titular con ácido clorhídrico 0,1 M SV. Cada mL de ácido clorhídrico 0,1 M SV equivale a 6,101 mg de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ).

### Cloruro

Disolver cantidad exactamente pesada de la muestra equivalente a cerca de 55 mg de cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) (considerar que cada miligramo de cloruro de potasio y cloruro de sodio equivale, respectivamente, a 0,476 mg y 0,607 mg de  $\text{Cl}^-$ ), transferir para matraz de 250 mL, añadir 100 mL de agua y 10 mL de ácido nítrico M. Agitar hasta la solubilización y titular con nitrato de plata 0,1 M, determinando el punto final potenciométricamente, utilizando electrodo plata cloruro de plata. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M equivale a 3,545 mg de cloruro.

### Citrato (si presente)

Disolver cantidad exactamente pesada de la muestra, equivalente a 0,1 g de citrato ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$ ), en 80 mL de ácido acético anhidro. Calentar hasta cerca de 50 °C, enfriar, diluir para 100 mL con ácido acético anhidro y en seguida dejar en reposo por 10 minutos. Titular potenciométricamente 20 mL de esa solución con ácido perclórico 0,1 M SV. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a

6,303 mg de citrato ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$ ). Cada mg de citrato de sodio equivale a 0,643 mg de citrato ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$ ).

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados y evitar la exposición a temperaturas superiores a 30 °C. Los componentes bicarbonato de sodio o citrato de sodio pueden ser omitidos de la mezcla y embalados separadamente, acompañando el contenido principal.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## SALGUERO

### Salicis cortex

*Salix alba* L. - SALICACEAE

La droga vegetal es constituida por las cortezas de las ramas jóvenes, secas, enteras o fragmentadas, conteniendo, por lo menos, 1,5 % de derivados de salicina expresados en salicina.

### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La corteza seca es inodora, de sabor astringente y marcadamente amargo.

### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

La corteza, obtenida de ramas con dos a tres años, se presenta en fragmentos irregulares coriáceos, flexibles, alargados y levemente acanalados, de largo, ancho y espesor variados. La superficie externa es reluciente lustrosa, lisa o estriada longitudinalmente en las cortezas jóvenes, castaño oscura. La superficie interna es finamente estriada longitudinalmente, fibrosa, parda. La fractura es corta en la porción exterior y fibrosa en la porción interior.

### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

En vista frontal, la corteza tiene coloración castaño oscura y en algunas partes, amarillenta. Las células del súber presentan diferentes formas, generalmente poligonales, de paredes rectilíneas y muchas veces alargadas. El colénquima posee células achatadas y de paredes espesas. En sección transversal, el córtex posee cutícula extremadamente espesa y la porción externa de la corteza puede presentar diferentes organizaciones estructurales: 1) primera capa epidérmica, uniestratificada, con células cuadrangulares pequeñas, de paredes espesas, seguida por cinco a seis capas de colénquima tabular, de células alargadas, dispuestas tangencialmente, de paredes espesas y con cloroplastos, seguido por parénquima con células de variadas formas y de paredes espesas; 2) capa epidérmica externa, con las mismas características de la descrita anteriormente, seguida por el colénquima formado por células pequeñas, redondeadas y de paredes espesas, seguido por parénquima con células también redondeadas y de paredes espesas; 3) revestimiento externo formado por peridermis, ocupando



diferente número de capas, seguidas por parénquima con células redondeadas y de paredes espesas. El parénquima cortical externo está siempre formado por varias capas de células, más comúnmente cuadrangulares a rectangulares, o poligonales a redondeadas, de paredes espesas, con pocos espacios intercelulares, muchos cloroplastos y muchos cristales de oxalato de calcio del tipo drusas, raros monocristales y cristales prismáticos. Agrupamientos de células pétreas son poco comunes en este tejido, raramente esas células están aisladas y contienen compuestos fenólicos. El parénquima cortical interno posee células de diferentes formas, mayores espacios intercelulares y menor cantidad de cristales y de cloroplastos. Más internamente, las células muestran mayor irregularidad de forma, mayores espacios intercelulares, paredes muy espesas, puntudas y más rectilíneas. Agrupamientos generalmente circulares, de fibras lignificadas son abundantes y están distribuidos aleatoriamente en este parénquima donde, muy raramente, hay agrupamientos de células pétreas. El cámbium es formado por pocas capas celulares, con células de pequeñas dimensiones y achatadas tangencialmente, tanto las fusiformes cuanto las radiales. El tejido adyacente internamente al cámbium, contiene gran cantidad de granos de almidón. Radios parenquimáticos son formados por células de diferentes formas, alargadas verticalmente, de paredes espesas y conteniendo cloroplastos. Entre esos radios, hay células parenquimáticas de forma irregular, de paredes espesas, sin cloroplastos y de mayor volumen que aquellas distribuidas junto al cámbium. Células floemáticas pequeñas, ricas en compuestos fenólicos, son acompañadas por agrupamientos de fibras lignificadas, alineadas horizontalmente y por células parenquimáticas, de paredes espesas, con cloroplastos y dispuestas tangencialmente. Idioblastos conteniendo compuestos fenólicos son comunes junto al cámbium interno. Este tejido delimita internamente la corteza y es formado por células de paredes delgadas y reducido número de capas. Generalmente es de difícil observación debido sus características y su posición limítrofe. En sección longitudinal, las características del súber y de la región cortical externa son similares a las descritas para la sección transversal. La región cortical interna muestra radios parenquimáticos muchas veces alargados, fibras y células parenquimáticas de paredes espesas.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Examinar en microscopio utilizando hidrato de cloral a 50% (p/v). Son características: coloración castaño pálida; fragmentos de súber, en vista frontal; fragmentos de parénquima, con células de paredes espesas, en vista frontal; fibras aisladas o porciones de sus agrupamientos, en sección longitudinal; fragmentos de parénquima cortical con células de forma poligonal y de paredes espesas, con cristales del tipo drusas, en sección transversal; porción de fibras asociadas a idioblastos cristalíferos, en sección longitudinal; fragmentos de parénquima con células de paredes espesas, con distribución radial y con porciones de cámbium; fragmentos de cámbium, en sección transversal; cristales de oxalato de calcio de los tipos monocristales, cristales prismáticos y drusas, aislados.

#### IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con espesor de 250 µm, como fase estacionaria y mezcla de acetato de etilo, metanol y agua (77:13:10) como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 10 µL de cada una de las *Soluciones* (1), (2) y (3), preparadas recientemente, como descrito a continuación.

*Solución* (1): calentar 0,5 g de la muestra pulverizada (500 µm), con 10 mL de metanol, en baño maría, bajo reflujo, a aproximadamente, 50 °C por 10 minutos. Enfriar y filtrar.

*Solución* (2): añadir a 5 mL de la *Solución* (1), 1 mL de la solución de carbonato de sodio anhidro 50 mg/mL. Calentar en baño maría a, aproximadamente 60 °C, bajo reflujo, por 10 minutos. Enfriar y filtrar.

*Solución* (3): disolver 2 mg de salicina SQR en 1 mL de metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. En seguida, nebulizar la placa con solución de ácido sulfúrico 5% (v/v) en metanol y dejar en estufa entre 100 °C y 105 °C, durante 10 a 15 minutos. El cromatograma obtenido con la *Solución* (3) presenta, en el tercio del medio, una mancha violeta rojiza correspondiente a salicina (Rf aproximadamente 0,40). En el cromatograma obtenido con la *Solución* (1), la mancha de salicina aparece con una intensidad suave a media. En el cromatograma obtenido con la *Solución* (2) la mancha correspondiente a salicina aparece más intensa y, sobre ella aparece una mancha (salicortina) y, a veces, dos manchas suaves (tremulacina), de color violeta rojizo. En los cromatogramas de las *Soluciones* (1) y (2) pueden aparecer otras manchas de colores azul, amarillo y marrón.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 3% de ramas con diámetro superior a 10 mm. Como máximo 2% de otros materiales extraños.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 11%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 10%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 270 nm; precolumna empaquetada con sílice octadecilsilanizada, columna de 150 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice octadecilsilanizada (4 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de acetonitrilo, agua y ácido trifluoracético (3:97:0,05).

*Solución muestra:* pesar exactamente, cerca de 0,3 g de la droga seca y molida (355  $\mu\text{m}$ ) juntar 25 mL de metanol y calentar bajo reflujo, durante 30 minutos. Enfriar y filtrar. Retomar el residuo con 25 mL de metanol y tratar como descrito anteriormente. Reunir los filtrados y evaporar bajo vacío hasta sequedad. Retomar el residuo con 2 mL de metanol, añadir 2 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y calentar en baño maría, bajo reflujo, durante 1 hora a 60 °C, aproximadamente, con agitación frecuente. Enfriar, añadir 0,25 mL de ácido clorhídrico M y completar a 5 mL con una mezcla de metanol y agua (50:50).

*Solución estándar:* disolver 10 mg de salicina en 10 mL de acetonitrilo.

*Soluciones para curva analítica:* diluir alícuotas de 40, 45, 50, 55 y 60  $\mu\text{L}$  de la *Solución estándar* a 100  $\mu\text{L}$  con Fase

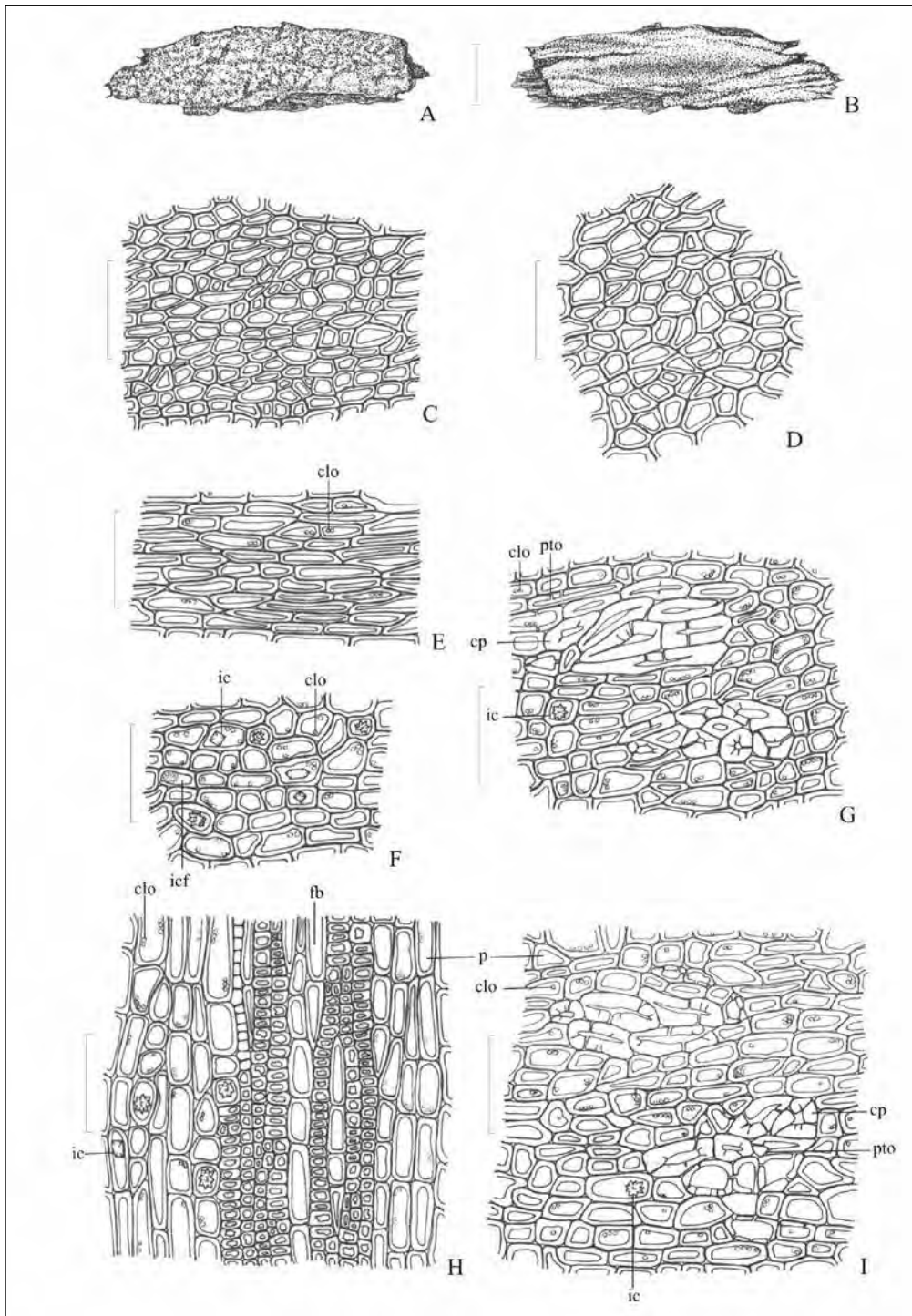
*móvil*, para obtener concentraciones de 0,40 mg/mL, 0,45 mg/mL, 0,50 mg/mL, 0,55 mg/mL y 0,60 mg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu\text{L}$  de las *Soluciones para curva analítica* y de la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El tiempo de retención es de aproximadamente 6 minutos para la salicina. Calcular el tenor de salicina en la muestra a partir de la ecuación de la recta obtenida con la curva analítica. El resultado es expresado por el promedio de las determinaciones en gramos de salicina por 100 gramos de la droga (%), considerando el tenor de agua.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente de vidrio bien cerrado, al abrigo de la luz, calor y humedad.

**S**

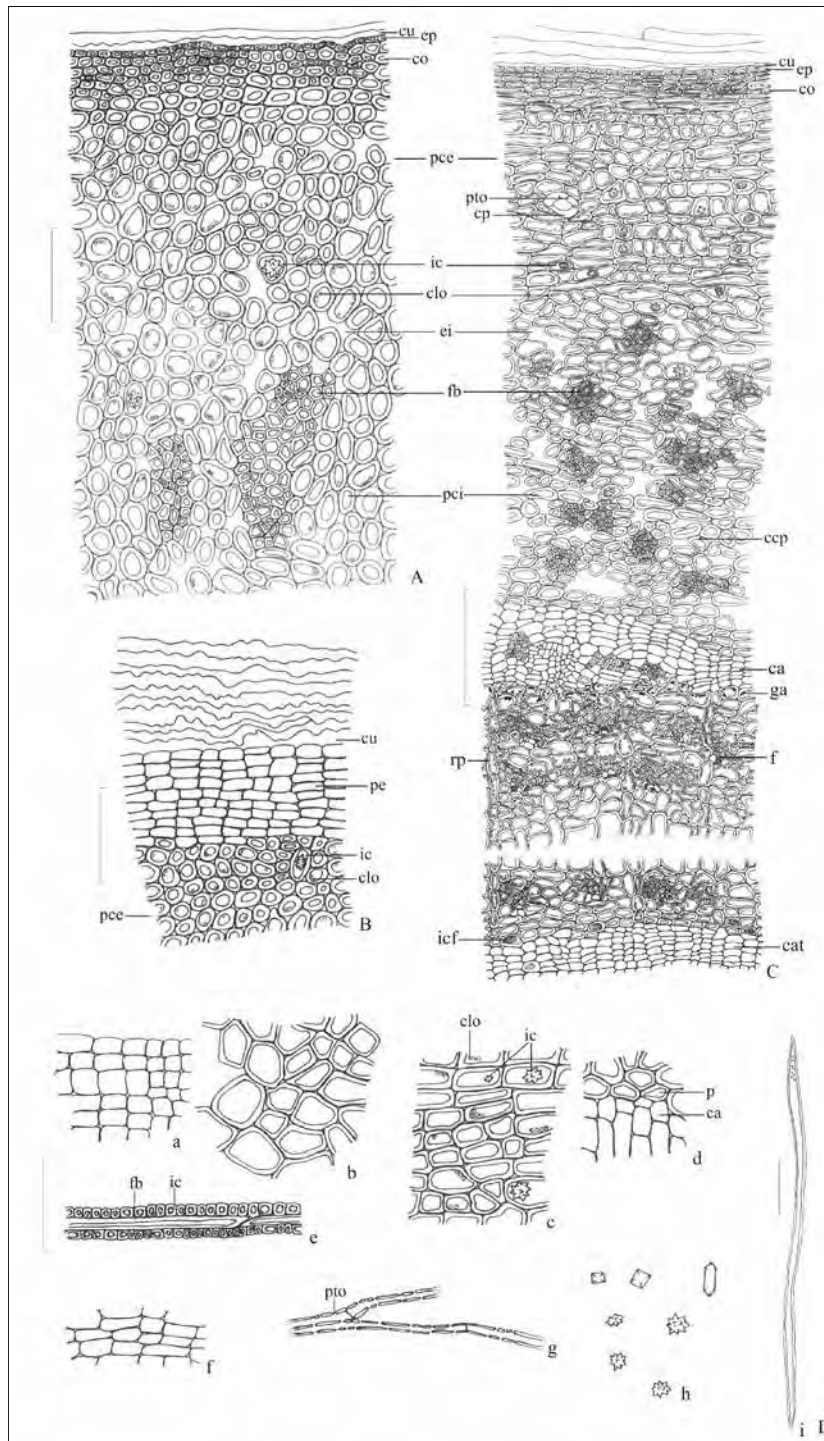


**Figura 1 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Salix alba* L.**

Explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A** y **B** a 5 mm, en **C** a **I** a 100  $\mu$ m.

**A** – aspecto general de porción de la superficie externa de la corteza, en vista frontal. **B** – aspecto general de porción de la superficie interna de la corteza, en vista frontal. **C** – detalle del súber, en la región de coloración marrón, en vista frontal. **D** – detalle del súber, en la región de coloración amarillenta, en vista frontal. **E** – porción de colénquima en sección transversal; cloroplasto (clo). **F** – detalle de porción del parénquima, mostrando idioblastos cristalíferos con monocristales, cristales prismáticos y drusas, y con compuestos fenólicos, en sección transversal; idioblasto conteniendo compuestos fenólicos (icf); cloroplasto (clo); idioblasto cristalífero (ic). **G** – detalle de porción del parénquima, mostrando agrupamiento de células pétreas, en sección transversal; cloroplasto (clo); célula pétreas (cp); idioblasto cristalífero (ic); delimitación (pto). **H** – detalle de porción del córtex, en sección longitudinal; cloroplasto (clo); fibra (fb); idioblasto cristalífero (ic); parénquima (p). **I** – detalle de porción del córtex, mostrando el parénquima y células pétreas en sección longitudinal; cloroplasto (clo); célula pétreas (cp); idioblasto cristalífero (ic); parénquima (p); delimitación (pto).





**Figura 2 – Aspectos microscópicos de la corteza y del polvo en *Salix alba* L.**

Explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **A, B y D** (a – h) a 100 µm, en **C y D** (i) a 200 µm.

**A** – detalle de porción externa del córtex, en sección transversal; cloroplasto (clo); colénquima (co); cutícula (cu); epidermis (ep); espacio intercelular (ei); idioblasto cristalífero (ic); fibra (fb); parénquima cortical externo (pce); parénquima cortical interno (pci). **B** – detalle de porción del córtex, mostrando revestimiento formado por peridermis, en sección transversal; cutícula (cu); cloroplasto (clo); idioblasto cristalífero (ic); parénquima cortical externo (pce); peridermis (pe). **C** – detalle del córtex, en sección transversal; cámbium (ca); cámbium interno (cat); cloroplasto (clo); colénquima (co); célula pétrea (cp); cutícula (cu); epidermis (ep); espacio intercelular (ei); floema (f); fibra (fb); granos de almidón (ga); idioblasto cristalífero (ic); idioblasto conteniendo compuestos fenólicos (icf); parénquima (p); parénquima cortical externo (pce); parénquima cortical interno (pci); delimitación (pto); radio parenquimático (rp). **D** – detalles del polvo. porción del súber, en vista frontal (a); porción de parénquima, en vista frontal (b); porción de parénquima, mostrando idioblastos cristalíferos, en sección transversal (c); porción de parénquima y de cámbium, en sección longitudinal (d); porción de fibras asociadas a idioblastos cristalíferos, en sección longitudinal (e); porción del cámbium, en sección transversal (f); porción de fibras agrupadas, en sección longitudinal (g); cristales de oxalato de calcio, aislados (h); fibra aislada, en sección longitudinal. (i); cloroplasto (clo); idioblasto cristalífero (ic); cámbium (ca); parénquima (p); fibra (fb); idioblasto cristalífero (ic); delimitación (pto).



## SENNA ALEXANDRINA

### *Sennae folium*

*Senna alexandrina* P.Miller - FABACEAE

La droga vegetal es constituida de los folíolos desecados conteniendo, por lo menos, 2,5% de derivados hidroxiantracénicos expresados en senósido B, y 0,6% de senósido B ( $C_{42}H_{38}O_{20}$ ; 862,74) y 0,5% de senósido A ( $C_{42}H_{38}O_{20}$ ; 862,74). No debe ser utilizada antes de un año después de la cosecha.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** La droga posee olor peculiar, sabor amargo y astringente.

#### DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Folíolos enteros, lanceolados, de ápice agudo, obtuso, raramente retuso o retuso mucronado y base aguda a obtusa, asimétrica, margen levemente revoluto, cartáceos, quebradizos, verde grisáceos a verde castaños, con parte abaxial más clara, de 0,6 cm a 5,0 cm de largo y 0,2 cm a 1,0 cm de ancho; lámina pilosa en ambas partes; tricomas tectores cónicos, geniculados, en mayor cantidad en la parte abaxial; venación camptódroma broquidódroma, las nervaduras de mayor orden llegando hasta el margen y la nervadura principal prominente en la parte abaxial. Peciolulo corto, normalmente curvo para la parte abaxial, con hasta 0,1 cm de largo y hasta 0,1 cm de ancho; parte adaxial cilíndrica o cóncava, con dos costillas laterales, parte abaxial convexa; tricomas iguales a los de la lámina, antrorsos.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Folíolo con lámina de simetría isobilateral, anfiestomática, con estomas paracíticos, anisocíticos o anomocíticos. En vista frontal, la cutícula es lisa y la epidermis presenta células poligonales de paredes anticlinales espesas y rectilíneas, además de células epidérmicas con distribución radial en torno de la base de los tricomas tectores, que son unicelulares, cónicos, geniculados, con cutícula verrugosa. En sección transversal, la cutícula es espesa y la epidermis uniestratificada, con células de diferentes formas y de paredes periclinales espesas, y con raros idioblastos cristalíferos conteniendo monocristales prismáticos y los estomas son localizados poco abajo de las demás células epidérmicas; el parénquima en empalizada es uniestratificado; aquel dirigido para la parte adaxial es continuo y formado por células bastante alargadas, ricas en cloroplastos y granos de almidón; algunas de estas células presentan mucílago, las cuales se hinchan y tiñen con adición de azul de metileno; el parénquima esponjoso posee células de formas variadas, espacios intercelulares pequeños, pocos cloroplastos, muchos idioblastos conteniendo grandes drusas y los haces secundarios son similares al principal y se distribuyen en ese tejido; el parénquima en empalizada dirigido para la parte abaxial es interrumpido en la región de la nervadura principal y está formado por células más cortas que aquellas dirigidas para la parte adaxial. En el borde de la lámina ocurre colénquima subepidérmico uniestratificado o parénquima

en empalizada, seguidos por varios idioblastos cristalíferos conteniendo monocristales prismáticos, además de haces de menor desarrollo con gran cantidad de fibras. El haz principal es colateral y presenta floema bien desarrollado y procámbium generalmente discontinuo, formado por dos capas celulares; los tejidos conductores son acompañados externamente por fibras y por idioblastos cristalíferos conteniendo monocristales prismáticos; junto a la parte abaxial hay de una a cuatro capas de colénquima anular, seguido por un clorénquima poco desarrollado, con células de pequeñas dimensiones, paredes poco espesas y pocos cloroplastos, y por un parénquima de células poligonales, con paredes espesas y pequeños espacios intercelulares. Gotas lipídicas, en pequeña cantidad, están en todos los tejidos. El peciolulo, en vista frontal, presenta cutícula lisa, epidermis con células de diferentes formas, estomas en menor densidad y tricomas en mayor cantidad que los de la lámina. En sección transversal, la cutícula es espesa, la epidermis es uniestratificada, con células poligonales pequeñas, seguida de una o dos capas de colénquima anular, parénquima cortical formado por células poligonales de paredes espesas y pocos cloroplastos y gran cantidad de idioblastos conteniendo drusas; endodermis con gran cantidad de granos de almidón; sistema vascular formado por dos pequeños haces colaterales en la región de las costillas y generalmente un único haz colateral bien desarrollado en la región central, con procámbium visible y envuelto por borde cerrado de fibras, o varios haces distribuidos en forma de anillo abierto para la parte adaxial y todos envueltos por borde de fibras, el cual presenta externamente idioblastos cristalíferos, conteniendo monocristales prismáticos de gran volumen. Gotas lipídicas están en todos los tejidos, en mayor cantidad en los vasculares.

#### DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DEL POLVO

El polvo atiende a todas las exigencias establecidas para la especie, menos los caracteres macroscópicos. Son características: coloración verde grisácea a verde amarillenta; porciones de tricomas tectores, en vista lateral; fragmentos de epidermis con estomas, en vista frontal; fragmentos de la epidermis con estomas y con tricomas, en vista frontal; porciones de epidermis mostrando la región de inserción del tricoma, en vista frontal; fragmentos de la epidermis sobre región de la nervadura principal, con estomas, en vista frontal y con cristales del tipo drusas, visibles por transparencia; fragmentos de la epidermis del peciolulo, en vista frontal; células epidérmicas, en sección transversal; idioblastos cristalíferos y agrupamientos de fibras, en sección longitudinal; porciones de elementos traqueales, en sección longitudinal; porciones del mesófilo, conforme descrito, en sección transversal; porción de los parénquimas de asimilación en sección transversal y del haz vascular, en sección longitudinal; porción de haz vascular, en sección longitudinal; cristales de los tipos monocristales prismáticos y drusas aisladas. Las siguientes estructuras, si presentes en el polvo, caracterizan presencia de impureza correspondiente a la inflorescencia: fragmento de porción de haces vasculares y de parénquima en sección longitudinal; fragmentos de elementos traqueales, con espesamiento reticulado, en sección longitudinal; porción aislada de elemento traqueal, con espesamiento helicoidal, en sección transversal; porción de xilema, en sección transversal.

## DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA IMPUREZAS

La inflorescencia, si presente como impureza, mide de 2,5 cm a 13,0 cm de largo y hasta 0,1 cm de ancho, es cilíndrica o cóncava en la parte adaxial, con dos costillas bien desarrolladas, y convexa en la parte abaxial; cicatrices de la inserción de los folíolos bien definidas.

## DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DE LAS IMPUREZAS

La inflorescencia, si presente como impureza, presenta, en vista frontal, epidermis con células alargadas o poligonales, de paredes rectilíneas, estomas y tricomas iguales a los de la lámina. En sección transversal, la cutícula es espesa y rugosa, la epidermis es uniestratificada, el colénquima es semejante al del peciólulo, el parénquima cortical está formado por células de forma y volumen variable, de paredes espesas, con espacios intercelulares evidentes, cloroplastos y idioblastos conteniendo drusas y, en su porción dirigida para la parte adaxial, presenta gran cantidad de granos de almidón; endodermis rica en granos de almidón; sistema vascular central formado por tres a ocho haces colaterales y el conjunto envuelto por borde continuo de fibras de pequeño calibre y, externamente a estas, hay idioblastos conteniendo monocristales prismáticos, iguales a los de la lámina; un haz vascular menor está en cada una de las costillas, con calota de fibras externa al floema; el parénquima medular está formado por pocas células de forma poligonal y con paredes espesas, posee pocos granos de almidón y cloroplastos, además de idioblastos conteniendo grandes drusas. En etapa de desarrollo secundario, el cámbium tiene tres a cuatro capas, el floema y el borde de fibras son bien desarrollados y el anillo xilemático puede no ser continuo. Gotas lipídicas están en el floema, en el parénquima cortical, en la endodermis y en el xilema.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** A 25 mg de la droga pulverizada (180  $\mu\text{m}$ ) añadir 50 mL de agua y 5 mL de ácido nítrico. Calentar en baño maría por 15 minutos, dejar enfriar y agitar con 40 mL de éter etílico. Desecar la fase etérea con sulfato de sodio anhidro. Transferir 5 mL para cápsula de porcelana, evaporar en baño maría hasta sequedad, enfriar y alcalinizar con hidróxido de amonio. Se desarrolla coloración rojiza.

**B.** Mediante microsublimación, se obtiene, inicialmente, gotas amarillas, las cuales toman aspecto cristalino. Cuando adicionado hidróxido de potasio etanólico a 5% (p/v) a ese sublimado, produce coloración rosa rojiza.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, con espesor de 250  $\mu\text{m}$ , como soporte, y la mezcla de acetato de etilo, alcohol n-propílico, agua y ácido acético glacial

(40:40:30:1) como fase móvil. Aplicar, separadamente, en forma de banda, 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución (1)* y 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: añadir a 0,5 g de la droga molida 5 mL de mezcla de etanol y agua (1:1). Calentar a la ebullición. Filtrar.

*Solución (2)*: disolver separadamente 2,5 mg de senósido A y 2,5 mg de senósido B en 1 mL de metanol y 1 mL de agua, calentar ligeramente, si necesario.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con ácido nítrico a 25% y calentar por 10 minutos a 120 °C. Dejar enfriar y nebulizar la placa con solución de hidróxido de potasio a 5% (p/v) hasta el apareamiento de manchas. El cromatograma obtenido con la *Solución (2)* presenta, dos manchas de coloración castaño rojiza referentes al senósido B (Rf aproximadamente 0,2) y senósido A (Rf aproximadamente 0,4). El cromatograma obtenido con la *Solución (1)* presenta manchas similares en posición y coloración a las manchas obtenidas en el cromatograma de la *Solución (2)*. El cromatograma presenta además dos otras manchas de color castaño púrpura pálido, inmediatamente arriba de las primeras, correspondientes al senósido C (Rf aproximadamente 0,5) y senósido D (Rf aproximadamente 0,45).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Material extraño (5.4.2.2).** Como máximo 2,0%, correspondiente a las inflorescencias foliares.

**Agua (5.4.2.3).** Como máximo 10,0%.

**Cenizas totales (5.4.2.4).** Como máximo 12,0%.

## DETERMINACIÓN

Derivados hidroxiantracénicos

*Proceder conforme descrito en Espectrofotometría de absorción visible* (5.2.14).

Para la extracción, pesar, exactamente, cerca de 0,15 g de la droga pulverizada (180  $\mu\text{m}$ ) en balón de fondo redondo con boca esmerilada, añadir 30 mL de agua, mezclar y pesar el conjunto. Calentar en manta de calefacción, bajo reflujo, durante 15 minutos. Dejar enfriar, pesar y restablecer el peso inicial con agua y filtrar descartando los 10 mL iniciales. Transferir 10 mL del filtrado para un embudo de separación de 50 mL, añadir una gota de ácido clorhídrico 2 M y lavar con tres porciones de 5 mL de cloroformo. Descartar la fase clorofórmica. Centrifugar la fase acuosa durante 10 minutos a 2000 rpm. Transferir 4 mL del líquido sobrenadante para balón de fondo redondo con boca esmerilada. Ajustar el pH de la solución para 7,0 a 8,0 con cerca de 80  $\mu\text{L}$  de solución de carbonato de sodio a 5% (p/v). Añadir 8 mL de solución de cloruro férrico a 10,5% (p/v). Mezclar y calentar, bajo reflujo, en baño maría durante 20 minutos. Añadir 0,4 mL de ácido clorhídrico concentrado y mantener la calefacción por 20 minutos, agitar frecuentemente, hasta disolución del precipitado. Enfriar la solución y transferir para embudo de separación de 50 mL, y extraer con 10 mL y dos veces de 7 mL de éter etílico, previamente utilizado para lavar el balón de fondo redondo. Reunir los

S

extractos etéreos y lavar con dos veces de 10 mL de agua. Transferir la capa etérea para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con éter etílico.

*Solución muestra:* evaporar 5 mL de la solución etérea, en baño maría, hasta residuo. Resuspender el residuo con 5 mL de acetato de magnesio a 0,5% (p/v) en metanol. Filtrar si necesario.

Medir la absorbancia de la *Solución muestra* en 515 nm inmediatamente después de su preparado, utilizar metanol para ajuste del cero. Calcular el tenor de derivados hidroxiantracénicos, calculado como senósido B, utilizando 240 nm como valor de absorbancia específica, según la expresión:

$$SB = \frac{A \times 0,781}{m}$$

en que

SB = derivados hidroxiantracénicos;

A = absorbancia de la *Solución muestra*;

m = masa de la muestra considerando la determinación de agua.

#### Senósido B y senósido A

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 270 nm; precolumna empaquetada con sílice octadecilsilanizada, columna de 150 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice octadecilsilanizada (4 µm), flujo de la *Fase móvil* de 0,9 mL/minuto.

*Eluyente A:* mezcla de agua y ácido trifluoroacético (100:0,08).

*Eluyente B:* acetonitrilo.

*Gradiente de la Fase móvil:* adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 12	86	14	isocrática
12 – 19	86 → 77	14 → 23	gradiente lineal
19 – 28	77 → 70	23 → 30	gradiente lineal
28 – 31	70 → 0	30 → 100	gradiente lineal
31 – 33	0	100	isocrática

*Solución muestra:* pesar exactamente, cerca de 0,2 g de la droga seca y molida (180 µm) y colocar en tubo de centrifuga. Añadir 5 mL de solución de bicarbonato de sodio 0,05% (p/v) y llevar al baño de ultrasonido durante 10 minutos. Centrifugar por 20 minutos a 2000 rpm. Separar el sobrenadante transfiriéndolo para balón volumétrico de 5 mL y completar el volumen. Filtrar el sobrenadante a través de membrana. Diluir 50 µL de la solución resultante en 150 µL de agua.

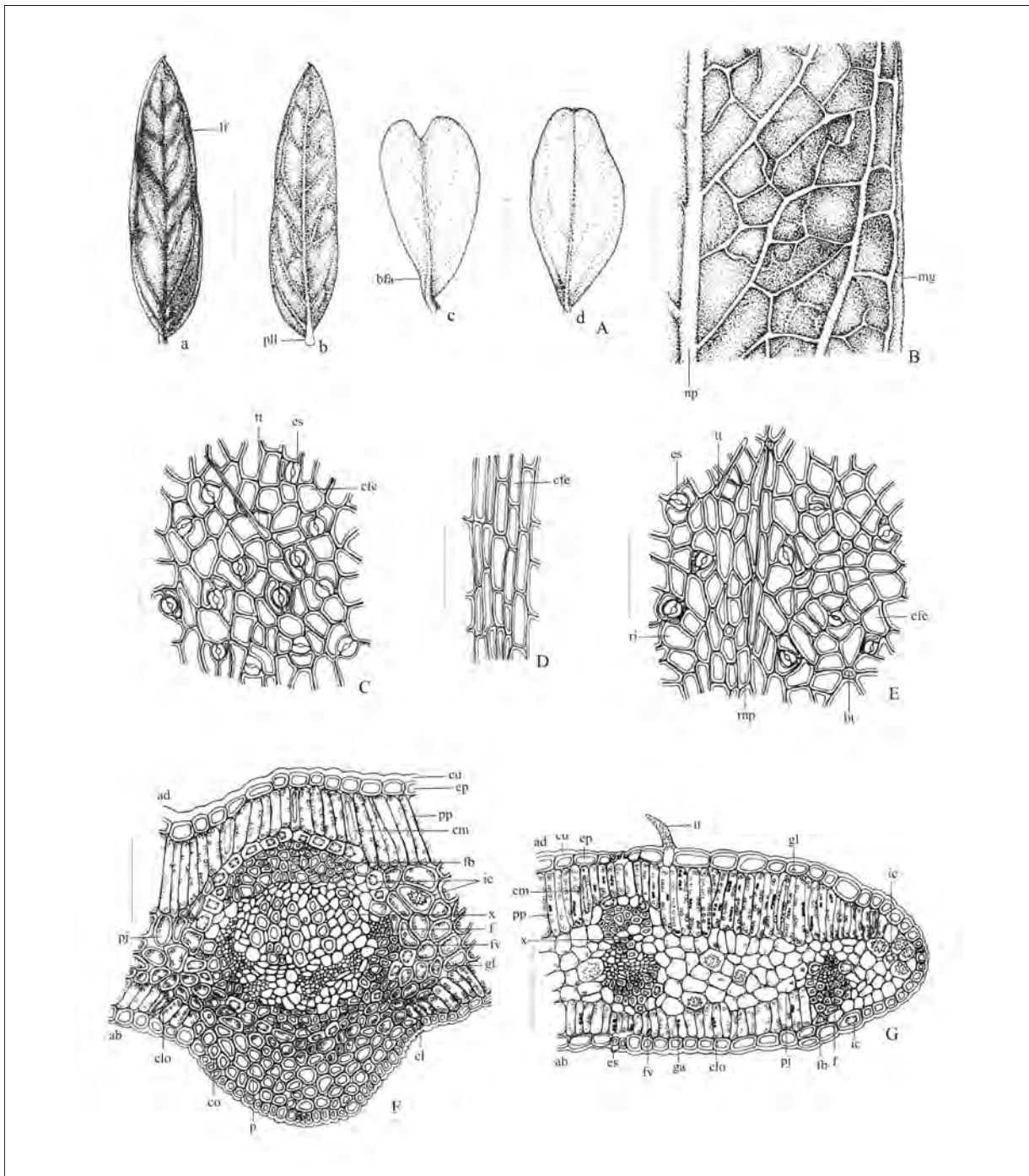
*Solución estándar stock:* disolver 10 mg de la mezcla de senósido A SQR y senósido B SQR en 10 mL de metanol.

*Soluciones para curva analítica:* diluir una alícuota de 2,5 mL de la *Solución estándar stock*, en balón volumétrico de 25 mL para obtener solución a 50 µg/mL. Diluir alícuotas de 2 mL, 2,5 mL, 3 mL, 3,5 mL, 4 mL y 4,5 mL en balón volumétrico de 5 mL, con metanol, de modo de obtener concentraciones de 20 µg/mL, 25 µg/mL, 30 µg/mL, 35 µg/mL, 40 µg/mL y 45 µg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones para curva analítica* y de la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El tiempo de retención es de aproximadamente 18,0 minutos para el senósido B y 20,7 minutos para el senósido A. Calcular el tenor de senósido B y senósido A en la muestra a partir de la ecuación de la recta obtenida con la curva analítica. El resultado es expresado por el promedio de las determinaciones en gramos de senósido B y senósido A por 100 gramos de la droga (%), considerando el tenor de agua.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipiente de vidrio bien cerrado, al abrigo de la luz y calor.

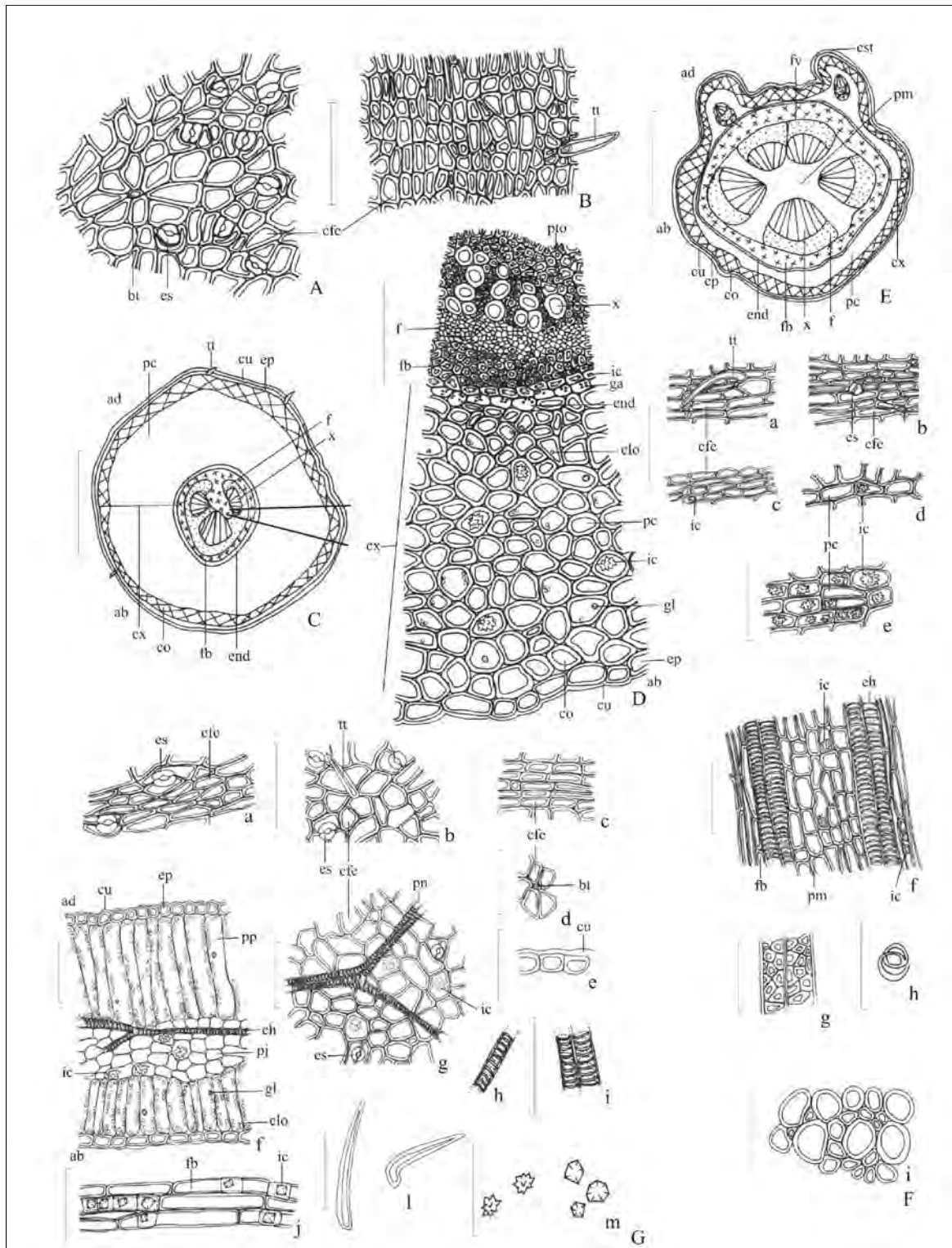


**Figura 1 – Aspectos macroscópicos y microscópicos en *Senna alexandrina* P.Miller**

Complemento de la explicación de la **Figura 1**. Las escalas corresponden en **A (a, b y d)** a 5 mm; en **A (c)** a 4 mm; en **B** a 1 mm; en **C, D, E, F y G** a 100  $\mu\text{m}$ .

**A** – aspecto general de diferentes formas de folíolos; **a** – parte adaxial de folíolo con ápice agudo: lámina foliar (lf); **b** – parte abaxial del mismo folíolo: peciólulo (pll); **c** – parte abaxial de folíolo con ápice retuso: base foliar asimétrica (bfa); **d** – parte abaxial de folíolo con ápice retuso mucronado. **B** – detalle parcial de la venación del folíolo en la región de la nervadura principal hasta el margen: margen (mg); nervadura principal (np). **C** – detalle de la epidermis dirigida para la parte adaxial, en la región intercostal, en vista frontal: tricoma tector (tt); estoma (es); célula fundamental (cfe). **D** – detalle de la epidermis dirigida para la parte adaxial, en la región de la nervadura principal, en vista frontal: célula fundamental (cfe). **E** – detalle de la epidermis dirigida para la parte abaxial, en la región intercostal y en la región de la nervadura principal, en vista frontal: célula fundamental (cfe); estoma (es); región intercostal (ri); región de la nervadura principal (mp); tricoma tector (tt). **F** – detalle de la región de la nervadura principal, en sección transversal: parte adaxial (ad); cutícula (cu); epidermis (ep); parénquima en empalizada (pp); célula conteniendo mucílago (cm); fibra (fb); idioblasto cristalífero (ic); xilema (x); floema (f); haz vascular (fv); gota lipídica (gl); clorénquima (cl); parénquima (p); colénquima (co); cloroplasto (clo); parte abaxial (ab); parénquima esponjoso (pj). **G** – detalle de la región intercostal y del borde, en sección transversal: parte adaxial (ad); cutícula (cu); epidermis (ep); tricoma tector (tt); gota lipídica (gl); idioblasto cristalífero (ic); floema (f); fibra (fb); parénquima esponjoso (pj); cloroplasto (clo); grano de almidón (ga); haz vascular (fv); estoma (es); parte abaxial (ab); xilema (x); parénquima en empalizada (pp); célula conteniendo mucílago (cm).





**Figura 2 – Aspectos microscópicos y de la microscopia del polvo en *Senna alexandrina* P. Miller**

Complemento de la explicación de la **Figura 2**. Las escalas corresponden en **A, B, D, F (a – i) y G (a – m)** a 100 µm; en **C y E** a 400 µm.

**A** – detalle de la epidermis del peciólulo dirigida para la parte adaxial, en vista frontal: base del tricoma (bt); estoma (es); célula fundamental de la epidermis (cfe). **B** – detalle de la epidermis del peciólulo dirigida para la parte abaxial, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe); tricoma tector (tt); cutícula (cu); epidermis (ep); floema (f); xilema (x); endodermis (end); fibra (fb); colénquima (co); córtex (cx); parte abaxial (ab). **D** – detalle del peciólulo, en sección transversal, conforme destacado en **C**: delimitación (pto); xilema (x); floema (f); fibra (fb); idioblasto cristalífero (ic); grano de almidón (ga); endodermis (end); cloroplasto (clo); parénquima cortical (pc); gota lipídica (gl); epidermis (ep); parte abaxial (ab); cutícula (cu); colénquima (co); córtex (cx). **E** – representación esquemática de la impureza, correspondiente a la inflorescencia, en sección transversal: parte adaxial (ad); haz vascular (fv); costilla (CST); parénquima medular (pm); córtex (cx); parénquima cortical (pc); floema (f); xilema (x); fibra (fb); endodermis (end); colénquima (co); epidermis (ep); cutícula (cu); parte abaxial (ab). **F (a – f)** – detalles del polvo de las impurezas correspondientes a la inflorescencia (**a** – detalle de porción de la epidermis con tricoma tector, en vista frontal): tricoma tector (tt); célula fundamental de la epidermis (cfe); estoma (es); idioblasto cristalífero (ic); parénquima cortical (pc); elemento traqueal, con espesamiento helicoidal, en sección longitudinal (eh); fibra (fb); parénquima medular (pm). **G** – detalles del polvo del foliolo; **a** – detalle de porción de epidermis de la lámina, bajo la región de la nervadura principal, en vista frontal: estoma (es),

célula fundamental de la epidermis (cfe); **b** – detalle de porción epidermis de la lámina, con estomas y tricoma tector, en vista frontal: tricoma tector (tt), estoma (es), célula fundamental de la epidermis (cfe); **c** – detalle de porción de la epidermis del peciólulo, dirigida para la parte abaxial, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe); **d** – detalle de porción de la epidermis de la lámina, mostrando base del tricoma tector, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe), base del tricoma (bt); **e** – detalle de porción de la epidermis de la lámina, en sección transversal: cutícula (cu); **f** – detalle de porción de la región intercostal, en sección transversal: parte adaxial (ad), cutícula (cu), epidermis (ep), parénquima en empalizada (pp), elemento traqueal, con espesamiento helicoidal, en sección longitudinal (eh); parénquima esponjoso (pj), idioblasto cristalífero (ic), gota lipídica (gl), cloroplasto (clo), parte abaxial (ab); **g** – detalle de fragmento de epidermis mostrando porción de nervadura, estomas y idioblastos cristalíferos, por transparencia, en vista frontal: célula fundamental de la epidermis (cfe), porción de nervadura (pn), idioblasto cristalífero (ic), estoma (es); **h** – detalle de porción de elemento traqueal, con espesamiento helicoidal, en sección longitudinal, aislado; **i** – detalle de porción de elementos traqueales agrupados, con espesamiento helicoidal, en sección longitudinal; **j** – detalle de porción agrupamiento de fibras asociadas a idioblastos cristalíferos, en sección longitudinal: fibra (fb), idioblasto cristalífero (ic); **l** – porciones de tricomas tectores aislados, en vista lateral; **m** – detalle de cristales aislados del tipo drusas y monocristales prismáticos.

## SUERO ANTIBOTROPICO PENTAVALENTE Immunoserum bothropicum

El suero antibotrópico pentavalente es una solución que contiene inmunoglobulinas específicas purificadas, obtenidas a partir de plasma de animales hiperinmunizados con antígeno del género *Bothrops*, compuesto por venenos de las serpientes *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops neuwiedi*. Cumple las especificaciones y pruebas prescritas en la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*. Contiene en cada mililitro inmunoglobulinas suficientes para neutralizar 5 mg de veneno de referencia de *B. jararaca*.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en la prueba A. de identificación de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de *B. jararaca*.

**B.** Atiende a los requisitos descritos en *Determinación*.

### CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito en *Características* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

### ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

Proceder conforme descrito en *Ensayos físico químicos* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito en *Pruebas de seguridad biológica* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

### DETERMINACIÓN

El ensayo de potencia de la muestra tiene como objetivo determinar la dosis neutralizante necesaria (Dosis Efectiva 50%) para proteger animales susceptibles contra los efectos letales de una dosis fija de *Veneno de referencia*.

*Veneno de referencia*: mezcla homogénea de venenos que representan la distribución geográfica de la especie *B. jararaca*. Debe ser liofilizado y mantenido a -20 °C. El veneno es estandarizado por la determinación de la Dosis Letal 50% (DL<sub>50</sub>).

*Determinación de la DL<sub>50</sub> de veneno*: reconstituir la preparación liofilizada de veneno para determinada concentración peso por volumen, con solución fisiológica a 0,85% (p/v). Efectuar diluciones en progresión geométrica con el mismo diluyente, utilizando factor de dilución constante, no superior a 1,5, e igualando los volúmenes finales. Inocular, por vía intraperitoneal, volumen de 0,5 mL por ratón de cada dilución en grupos de, por lo menos, 10 ratones albinos suizos de 18 g a 22 g. Observar los animales hasta 48 horas después de la inoculación y registrar el número de muertos en cada dilución. Calcular a DL<sub>50</sub> utilizando método estadístico comprobado. La banda de respuesta (porcentaje de muertes) debe estar entre la mayor y la menor dilución utilizada, formando la curva de regresión que debe presentar relación lineal. Los límites de confianza no deben ser amplios, indicando mejor precisión del ensayo cuanto menores sean sus límites. Expresar el resultado en microgramos de veneno por 0,5 mL.

*Determinación de la potencia del suero*: efectuar diluciones progresivas de la muestra en solución fisiológica a 0,85% (p/v), utilizando factor de dilución constante, no superior a 1,5, de manera que el volumen final después de la mezcla con la dosis desafío de veneno sea idéntico en todos los tubos de ensayo. Reconstituir y diluir el *Veneno de referencia* con solución fisiológica a 0,85% (p/v) y añadir en cada tubo volumen constante, de modo que cada dosis a ser inoculada por animal contenga 5 DL<sub>50</sub>. Homogeneizar e incubar la mezcla a 37 °C por 60 minutos. Inocular, por vía intraperitoneal, volumen de 0,5 mL por ratón, de cada mezcla, en grupos de por lo menos ocho ratones albinos suizos de 18 g a 22 g. Observar los animales hasta 48 horas después de la inoculación y registrar el número de vivos en cada mezcla. Calcular la Dosis Efectiva 50% (DE<sub>50</sub>) en microlitros, utilizando método estadístico comprobado. La banda de respuesta producida (porcentaje de supervivencia) debe estar entre la mayor y la menor dilución utilizada, formando la curva de regresión que debe presentar relación lineal. Los límites de confianza no deben ser amplios, indicando mejor precisión del ensayo cuanto menores sean sus límites. Calcular la potencia en miligramos por mililitro, según la expresión:

$$\text{Potência} \left( \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \right) = \frac{T_v - 1}{DE_{50}} \times DL_{50} \text{ do veneno}$$

en que

T<sub>v</sub> = número de DL<sub>50</sub> utilizadas por ratón en la dosis prueba de veneno.

El título de la potencia es expresado en miligramos de veneno neutralizados por 1 mL de la muestra. Podrá haber un coeficiente de variación igual a 10% en virtud de la varia-

ción inherente a las pruebas con animales de laboratorio. De este modo la potencia mínima podrá variar hasta 4,5 mg/mL.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

### SUERO ANTIBOTRÓPICO PENTAVALENTE Y ANTICROTÁLICO *Immunoserum bothropicum-crotalicum*

---

El suero antibotrópico pentavalente y anticrotálico es una solución que contiene inmunoglobulinas específicas purificadas, obtenidas a partir de plasma de animales hiperinmunizados con venenos de *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops neuwiedi* y *Crotalus durissus*. Cumple las especificaciones y pruebas prescritas en la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*. Contiene en cada mililitro, inmunoglobulinas suficientes para neutralizar 5 mg y 1,5 mg de venenos de referencia de *B. jararaca* y *C. durissus terrificus*, respectivamente.

#### IDENTIFICACIÓN

A. Proceder conforme descrito en la prueba A. de identificación de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*, utilizando como antígenos venenos de *B. jararaca* y *C. durissus terrificus*.

B. Atiende a los requisitos descritos en Determinación.

#### CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito en *Características* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

#### ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

Proceder conforme descrito en *Ensayos físico químicos* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito en *Pruebas de seguridad biológica* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

#### DETERMINACIÓN

##### **Fracción botrópica**

Determinar la potencia conforme descrito en *Determinación* de la monografía *Suero antibotrópico pentavalente*.

##### **Fracción crotálica**

Determinar la potencia conforme descrito en *Determinación* de la monografía *Suero anticrotálico*.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple el establecido en la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

### SUERO ANTIBOTRÓPICO PENTAVALENTE Y ANTLAQUÉTICO *Immunoserum bothropicum-laqueticum*

---

El suero antibotrópico pentavalente y laquélico es una solución que contiene inmunoglobulinas específicas purificadas, obtenidas a partir de plasma de animales hiperinmunizados con venenos de *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops neuwiedi* y *Lachesis muta*. Cumple con las especificaciones y pruebas prescritas en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*. Contiene en cada mililitro inmunoglobulinas suficientes para neutralizar 5 mg y 3 mg de venenos de referencia de *B. jararaca* y *L. muta*, respectivamente.

#### IDENTIFICACIÓN

A. Proceder conforme descrito en la prueba A. de identificación en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*, utilizando como antígenos venenos de *B. jararaca* y *L. muta*.

B. Atiende a los requisitos descritos en Determinación.

#### CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito en *Características* en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

#### ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

Proceder conforme descrito en *Ensayos físico químicos* en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito en *Pruebas de seguridad biológica* en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

#### DETERMINACIÓN

##### **Fracción botrópica**

Determinar la potencia conforme descrito en la monografía de *Suero antibotrópico pentavalente*.



**Fracción laquéctica**

El ensayo de potencia de la muestra tiene como objetivo determinar la dosis neutralizante necesaria (Dosis Efectiva 50%) para proteger animales susceptibles contra los efectos letales de dosis fija de veneno de referencia.

*Veneno de referencia:* mezcla homogénea de venenos que representan la distribución geográfica de la especie *L. muta*. Debe ser liofilizado y mantenido a -20 °C. El veneno es estandarizado por la determinación de la Dosis Letal 50% (DL).

*Determinación de la DL<sub>50</sub> de veneno:* proceder conforme descrito en *Determinación de la DL<sub>50</sub> de veneno* en la monografía de *Suero antibotrópico pentavalente*.

*Determinación de la potencia del suero:* proceder conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Suero antibotrópico pentavalente*.

Podrá haber un coeficiente de variación igual a 10% en virtud de la variación inherente a las pruebas con animales de laboratorio. De este modo la potencia mínima para fracción laquéctica podrá variar hasta 2,7 mg/mL.

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

Cumple lo establecido en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

---

**SUERO ANTIBOTRÓPICO  
PENTAVALENTE, ANTICROTÁLICO Y  
ANTILAQUÉTICO**  
**Immunoserum bothropicum-laqueticum-  
crotalicum**

---

El suero antibotrópico pentavalente anticrotálico y antilaquéctico es una solución que contiene inmunoglobulinas específicas purificadas, obtenidas a partir de plasma de animales hiperinmunizados con venenos de *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops neuwiedi*, *Lachesis muta* y *Crotalus durissus*. Cumple con las especificaciones y controles prescritos en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*. Contiene, en cada mililitro, inmunoglobulinas suficientes para neutralizar, por lo menos, 5 mg, 3 mg y 1,5 mg de venenos de referencia de *B. jararaca*, *L. muta* y *C. durissus terrificus*, respectivamente.

**IDENTIFICACIÓN**

A. Proceder conforme descrito en la prueba A. de identificación en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*, utilizando como antígenos venenos de *B. jararaca*, *L. muta* y *C. durissus terrificus*.

B. Atiende a los requisitos descritos en *Determinación*.

**CARACTERÍSTICAS**

Cumple las *Características* descritas en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

**ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS**

Cumple los *Ensayos físico químicos* descritos en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

**PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA**

Cumple las pruebas de *seguridad biológica* descritos en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

**DETERMINACIÓN**

Fracción botrópica

Proceder conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Suero antibotrópico pentavalente*.

**Fracción crotálica**

Proceder conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Suero anticrotálico*.

**Fracción laquéctica**

*Proceder conforme descrito en Determinación en la monografía de Suero antibotrópico pentavalente y antilaquéctico.*

**EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO**

Cumple lo establecido en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

**ETIQUETADO**

Observar la legislación vigente.

---

**SUERO ANTIBOTULÍNICO TRIVALENTE**  
**Immunoserum botulinicum**

---

El suero antibotulínico trivalente es una solución que contiene inmunoglobulinas purificadas, obtenidas a partir de plasma de animales hiperinmunizados contra toxinas tipo A, tipo B y tipo E producidas por el *Clostridium botulinum*. Cumple las especificaciones y pruebas prescritas en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*. Contiene, en cada mililitro, como mínimo, 375 UI, 275 UI y 425 UI de antitoxina para cada uno de los tipos A, B y E, respectivamente.

**IDENTIFICACIÓN**

A. Proceder conforme descrito en la prueba A. de identificación de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso*



humano, utilizando como antígenos las toxinas tipos A, B y E producidas por el *C. botulinum*.

**B.** Atiende a los requisitos descritos en *Determinación*.

### CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito en *Características* de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

### ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

Proceder conforme descrito en *Ensayos físico químicos* de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito en *Pruebas de seguridad biológica* de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

### DETERMINACIÓN

El ensayo de potencia de la muestra tiene como objetivo determinar la dosis neutralizante necesaria para proteger los animales utilizados en la prueba, contra los efectos letales de una dosis prueba de cada uno de los tipos de toxinas de referencia. La dosis del suero en prueba es comparada con la dosis de la *Antitoxina botulínica de referencia* necesaria para otorgar la misma protección.

*Antitoxinas botulínicas de referencia:* los estándares internacionales de referencia de las antitoxinas de los tipos A, B o E son distribuidos a los laboratorios de producción y control en ampollas que contienen suero equino hiperinmune liofilizado, que específicamente neutraliza la toxina botulínica del tipo a que se refiere. La equivalencia del estándar internacional en unidades internacionales es establecida periódicamente por la Organización Mundial de la Salud.

*Determinación de la dosis prueba de toxina (L+/10):* proceder conforme descrito en *Determinación de la dosis prueba de toxina (L+/10)* de la monografía de *Suero antitetánico* o extrapolando los valores para L+ o L+/100. Las mezclas (toxina+antitoxina) son incubadas a temperatura ambiente o a 22 °C ± 2 °C por 60 minutos.

*Determinación de la potencia del suero:* diluir la toxina de referencia para una dosis de L+/10, con solución de gelatina fosfatada (0,2% de gelatina disuelta en tampón fosfato pH 6,5 y autoclavada a 120 °C durante 15 minutos). En una serie de tubos de ensayo, distribuir un volumen constante de toxina botulínica diluida. Añadir volúmenes variables de la muestra. Igualar los volúmenes para 5 mL con el mismo diluyente. Homogeneizar e incubar a temperatura ambiente o a 22 °C ± 2 °C por 60 minutos. Inocular en cada ratón albino suizo o NIH de 18 g a 22 g, por vía intraperitoneal, un volumen de 0,5 mL en grupos de, como mínimo, 8 ratones por mezcla. Observar los animales hasta 96 horas después de la inoculación y registrar el número de muertos. En las mismas condiciones descritas y paralelamente, realizar la prueba con la *Antitoxina botulínica de referencia*, con el

objetivo de verificar la validez de la prueba y establecer correlación en el cálculo del título. Calcular la potencia del suero en prueba, en UI/mL, considerando la menor dilución que determina la muerte de todos los animales durante el período de observación, utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Potência} = \frac{A}{B} \times C$$

en que

A = el inverso de la menor dilución (o mayor volumen) del suero que mata todos los animales;

B = el volumen utilizado de suero diluido que mata todos los animales;

C = número total de dosis contenidas en el volumen final de cada mezcla por el título L+/10.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

## SUERO ANTICROTÁLICO

### Immunoserum crotalicum

---

El suero anticrotálico es una solución que contiene inmunoglobulinas específicas purificadas, obtenidas a partir de plasma de animales hiperinmunizados con veneno de *Crotalus durissus*. Cumple con las especificaciones y pruebas prescritas en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*. Contiene, en cada mililitro, inmunoglobulinas suficientes para neutralizar 1,5 mg de veneno de referencia de *C. durissus terrificus*.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en la prueba A. de identificación de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de *C. durissus terrificus*.

**B.** Atiende a los requisitos descritos en *Determinación*.

### CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito en *Características* de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

### ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

Proceder conforme descrito en *Ensayos físico químicos* de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito en *Pruebas de seguridad biológica* de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Determinación* de la monografía de *Suero antibotrópico pentavalente*. Preparar el *Veneno de referencia* como descrito a continuación.

*Veneno de referencia*: mezcla homogénea de venenos que representan la distribución geográfica de la especie *C. durissus terrificus*. Debe ser liofilizado y mantenido a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El veneno es estandarizado por la determinación de la Dosis Letal 50% ( $DL_{50}$ ).

Podrá haber un coeficiente de variación igual a 10% en virtud de la variación inherente a las pruebas con animales de laboratorio. De este modo la potencia mínima para fracción crotálica podrá variar hasta 1,35 mg/mL.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple el establecido en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### **SUERO ANTIDIFTERICO** **Immuneserum diphthericum**

El suero antidiftérico es una solución que contiene inmunoglobulinas purificadas, obtenidas a partir de plasma de animales hiperinmunizados contra la toxina producida por el *Corynebacterium diphtheriae*. Cumple las especificaciones y pruebas prescritas en la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*. Contiene en cada mililitro, por lo menos, 1000 UI de antitoxina.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en la prueba A. de identificación de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*, utilizando como antígeno a toxina del *C. diphtheriae*.

**B.** Atiende a los requisitos descritos en *Determinación*.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descritos en *Características* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

Proceder conforme descrito en *Ensayos físico químicos* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito en *Pruebas de seguridad biológica* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## DETERMINACIÓN

El ensayo de potencia de la muestra tiene como objetivo determinar la dosis neutralizante necesaria para proteger los animales utilizados en la prueba, contra los efectos letales de una dosis prueba de la *Toxina diftérica de referencia*. La dosis del suero a prueba es comparada con la dosis de la *Antitoxina diftérica de referencia* necesaria para darle la misma protección.

*Antitoxina diftérica de referencia*: el estándar internacional de referencia de la antitoxina diftérica es distribuido a los laboratorios de producción y control en ampollas que contienen suero equino hiperinmune liofilizado, que específicamente neutraliza la toxina diftérica. La equivalencia del estándar internacional en unidades internacionales es establecida periódicamente por la Organización Mundial de la Salud.

*Toxina diftérica de referencia*: es preparada a partir de filtrados estériles de sobrenadantes de cultivos líquidos de *C. diphtheriae*. El filtrado debe ser concentrado, purificado por métodos físicos o químicos y liofilizado. Después de la reconstitución de la toxina, añadir solución salina glicerinada y almacenar a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

*Determinación de la dosis prueba de toxina (L+)*: diluir la *Antitoxina diftérica de referencia* para 10 UI/mL, con solución fisiológica a 0,85% (p/v). Diluir la *Toxina diftérica de referencia* para concentración conocida, con solución fisiológica conteniendo peptona a 1% (p/v). En una serie de tubos de ensayo, añadir volúmenes variables de toxina y volumen constante de la *Antitoxina diftérica de referencia* diluida. Igualar los volúmenes con solución fisiológica peptonada a 1% (p/v). Homogeneizar e incubar a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 60 minutos. Inocular cada cobaya de 230 g a 250 g, por vía subcutánea, con volumen que contenga 1 UI de *Antitoxina diftérica de referencia* en grupos de, por lo menos, cuatro cobayas por mezcla. Observar los animales hasta 96 horas y registrar el número de muertos en cada dilución. El L+ (límite muerte) o dosis prueba de la toxina es la menor cantidad de toxina, que, cuando combinada con 1 UI de *Antitoxina diftérica de referencia*, provoca la muerte de los animales en el período de observación estipulado.

*Determinación de la potencia del suero*: diluir la *Toxina diftérica de referencia* con solución fisiológica tamponada conteniendo peptona a 1% (p/v) para una dosis de 10 L+. En una serie de tubos de ensayo, distribuir volúmenes variables de la muestra. Añadir 1 mL de la *Toxina diftérica de referencia* diluida. Igualar los volúmenes para 10 mL con el mismo diluyente. Homogeneizar e incubar las mezclas a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 60 minutos. Inocular una dosis de 2 mL en cada una de las cobayas de 230 g a 250 g, por vía subcutánea, en grupos de, por lo menos, cuatro cobayas por mezcla. Observar los animales hasta 96 horas después de la inoculación y registrar el número de muertos. En las mismas condiciones descritas y paralelamente, realizar la prueba con la *Antitoxina diftérica de referencia*, con el objetivo de verificar la validez de la prueba y establecer correlación en el cálculo del título. Calcular la potencia del suero en prueba, considerando la menor dilución que determina la

S

muerte de todos los animales durante el período de observación, según la expresión:

$$\text{Potência} \left( \frac{\text{UI}}{\text{mL}} \right) = \frac{\text{A}}{\text{B}} \times \text{C}$$

en que

*A* = el inverso de la menor diluición (o mayor volumen) del suero que mata todos los animales;

*B* = volumen utilizado de suero diluido que mata todos los animales;

*C* = número total de dosis contenidas en el volumen final de cada mezcla por el título L+.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### SUERO ANTIELAPÍDICO BIVALENTE Immunoserum elapidicum

El suero antielapídico bivalente es una solución que contiene inmunoglobulinas específicas purificadas, obtenidas a partir de plasma de animales hiperinmunizados con veneno de *Micrurus frontalis* y *Micrurus corallinus*. Cumple las especificaciones y pruebas descritas en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*. Contiene, en cada mililitro, inmunoglobulinas suficientes para neutralizar 1,5 mg de veneno de referencia de *M. frontalis*.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en la prueba A. de identificación de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de *M. frontalis*.

**B.** Atiende a los requisitos descritos en *Determinación*.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito en *Características* de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

Proceder conforme descrito en *Ensayos físico químicos* de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito en *Pruebas de seguridad biológica* de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Determinación* de la monografía de *Suero antibotrópico pentavalente*. Preparar el *Veneno de referencia* como descrito a continuación.

*Veneno de referencia*: mezcla homogénea de venenos que representan la distribución geográfica de la especie *Micrurus frontalis*. Debe ser liofilizado y mantenido a -20 °C. El veneno es estandarizado por la determinación de la Dosis Letal 50% (DL<sub>50</sub>).

Podrá haber un coeficiente de variación igual a 10% en virtud de la variación inherente a las pruebas con animales de laboratorio. De este modo la potencia mínima para la fracción elapídica podrá variar hasta 1,35 mg/mL.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### SUERO ANTIESCORPIONICO Immunoserum escorpionicum

El suero antiescorpiónico es una solución que contiene inmunoglobulinas específicas purificadas, obtenidas a partir de plasma de animales hiperinmunizados con antígeno del género *Tityus serrulatus*. Cumple las especificaciones y pruebas prescritas en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*. Contiene en cada mililitro inmunoglobulinas suficientes para neutralizar 1 mg de veneno de referencia de *Tityus serrulatus*.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en la prueba A. de identificación de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*. Utilizar como antígeno veneno de *T. serrulatus*.

**B.** Atiende a los requisitos descritos en *Determinación*.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito en *Características* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

Proceder conforme descrito en *Ensayos físico químicos* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito en *Pruebas de seguridad biológica* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## DETERMINACIÓN

El ensayo de potencia de la muestra tiene como objetivo determinar la dosis neutralizante necesaria (Dosis Efectiva 50%) para proteger animales susceptibles contra los efectos letales de una dosis fija de *Veneno de referencia*.

*Veneno de referencia:* mezcla homogénea de venenos que representan la distribución geográfica de la especie *Tityus serrulatus*. Debe ser liofilizado y mantenido a -20 °C. El veneno es estandarizado por la determinación de la Dosis Letal 50% (DL<sub>50</sub>).

Determinación de la DL<sub>50</sub> de veneno: *proceder conforme descrito en Determinación de la DL<sub>50</sub> de veneno de la monografía Suero antitobtrópico (pentavalente).*

*Determinación de la potencia del suero:* proceder conforme descrito en *Determinación de la potencia del suero de la monografía Suero antitobtrópico (pentavalente).*

Podrá haber un coeficiente de variación igual a 10% en virtud de la variación inherente a las pruebas con animales de laboratorio. De este modo la potencia mínima de la fracción escorpiónica podrá variar hasta 0,9 mg/mL.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## SUERO ANTILONÓMICO Immunoserum lonomicum

El suero antilonómico es una solución que contiene inmunoglobulinas específicas purificadas, obtenidas a partir de plasma de animales hiperinmunizados con extracto de *Lonomia obliqua walker*. Cumple las especificaciones y controles prescritos en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*. Contiene, en cada mililitro,

inmunoglobulinas suficientes para neutralizar 0,35 mg de veneno de referencia de *L. obliqua*.

## IDENTIFICACIÓN

A. Proceder conforme descrito en la prueba A. de identificación de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno del extracto de las cerdas de *Lonomia obliqua walker*.

B. Atiende a los requisitos descritos en Determinación.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito en *Características* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

Proceder conforme descrito en *Ensayos físico químicos* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito en *Pruebas de seguridad biológica* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## DETERMINACIÓN

El ensayo de potencia tiene como objetivo determinar la dosis neutralizante necesaria (Dosis Efectiva 50%) para proteger los animales susceptibles contra a incoagulabilidad sanguínea provocada por una dosis fija de veneno de *L. obliqua*.

*Veneno de referencia:* veneno extraído de *L. obliqua* por maceración de las cerdas con solución salina tamponada. Después de la centrifugación del extracto, el sobrenadante conteniendo el veneno es distribuido en frascos y debe ser mantenido a -20 °C. El veneno es estandarizado por la determinación de la Dosis de Incoagulabilidad 50% (DI<sub>50</sub>).

*Determinación de la DI<sub>50</sub> del veneno:* efectuar diluciones del *Veneno de referencia* con solución fisiológica a 0,85% (p/v), utilizando factor de dilución constante de 1:1 a 1:5, e igualando los volúmenes finales con el mismo diluyente. Inocular, por vía intraperitoneal, 0,5 mL por ratón, de cada dilución, en grupos de, por lo menos, seis ratones BALB/c, machos, de 18 g a 22 g. Observar los animales por dos horas después de la inoculación y colectar, con el auxilio de pipeta Pasteur, aproximadamente, 300 µL de sangre por punción del plexo retro-orbital. Transferir para tubo de ensayo y determinar el tiempo de coagulación por observación visual. El tiempo máximo de coagulación es de dos minutos. Las muestras de sangre que no forman coágulo en el intervalo de tiempo estipulado son consideradas como incoagulables. Registrar el número de animales en los cuales ocurre coagulación sanguínea y el total de animales sangrados. Calcular a DI<sub>50</sub> utilizando métodos estadísticos comprobados (Probit, Spearman & Karber, transformación angular o logit). La banda de respuesta (porcentaje de incoagulables) debe estar entre la mayor y la menor dilución utilizada en la muestra prueba, formando la curva de regresión que debe presentar relación lineal. Los límites de confianza no deben ser amplios, indicando mejor precisión del ensayo cuanto menor fueren los sus límites. Expresar el resultado en microgramos de veneno por 0,5 mL.

*Determinación de la potencia del suero:* efectuar diluciones progresivas de la muestra en solución fisiológica a 0,85% (p/v), utilizando factor de dilución constante de 1:1 a 1:5, de manera que el volumen final después de la mezcla con la dosis desafío de 3 DI<sub>50</sub> del *Veneno de referencia* sea idéntico en todos los tubos de ensayo. Homogeneizar e incubar la mezcla a 37 °C por 60 minutos. Inocular, por vía intraperitoneal, 0,5 mL por ratón, de cada mezcla, en grupos de por lo menos seis ratones BALB/c, machos, de 18 g a 22 g. Observar los animales hasta dos horas después de la inoculación y, con el auxilio de una pipeta Pasteur, colectar aproximadamente 300 µL de sangre por punción del complejo retro-orbital. Transferir para tubo de ensayo y determinar el tiempo de coagulación por observación visual. Las muestras de sangre que forman coágulo en el intervalo de hasta dos minutos son consideradas como coagulables Registrar el número de animales en los cuales ocurre coagulación sanguínea y el total de animales sangrados. Calcular la Dosis Efectiva 50% (DE<sub>50</sub>) en microlitros, utilizando método estadístico comprobado. La banda de respuesta (porcentaje de coagulables) debe estar entre la



mayor y la menor dilución utilizada en la muestra prueba formando la curva de regresión que debe presentar relación lineal. Los límites de confianza no deben ser amplios, indicando mejor precisión del ensayo cuanto menor fueren sus límites. Calcular la potencia, en miligramos por mililitro, según la expresión:

$$\text{Potência} \left( \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \right) = \frac{T_v - 1}{DE_{50}} \times DI_{50}$$

en que

$$\text{Potencia (mg/mL)} = (T_v - 1) / (DE_{50}) \times DI_{50}$$

$T_v$  = número de  $DI_{50}$  utilizada por ratón en la dosis prueba de veneno.

El título de la potencia es expresado en miligramos de veneno neutralizados por mL de la muestra. Podrá haber un coeficiente de variación igual a 10% en virtud de la variación inherente a las pruebas con animales de laboratorio. De este modo la potencia mínima podrá variar hasta 0,32 mg/mL.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### SUERO ANTILOXOSCÉLICO TRIVALENTE Immunoserum loxoscelicum

El suero antiloxoscélico es una solución que contiene inmunoglobulinas específicas purificadas, obtenidas a partir de plasma de animales hiperinmunizados con antígeno del género *Loxosceles*, compuesto por venenos de las arañas *Loxosceles gaucho*, *Loxosceles intermedia* y *Loxosceles laeta*. Cumple las especificaciones y controles prescritos en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*. Cada mililitro contiene inmunoglobulinas suficientes para neutralizar 15 dosis mínimas necrosantes (DMN) de veneno de referencia de *L. intermedia*.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en la prueba A. de identificación de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de *L. intermedia*.

**B.** Atiende a los requisitos descritos en *Determinación*.

#### CARACTERÍSTICAS

Cumple las *Características* descritas en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

#### ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

Cumple los *Ensayos físico químicos* descritos en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Cumple las pruebas de *seguridad biológica* descritos en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

#### DETERMINACIÓN

El ensayo de potencia tiene como objetivo determinar la dosis neutralizante necesaria para proteger animales susceptibles contra los efectos dermonecroticos de una Dosis Mínima Necrosante (DMN) del *Veneno de referencia*.

*Veneno de referencia*: veneno extraído de *L. intermedia*, el cual debe ser liofilizado o cristalizado y mantenido a -20 °C. El veneno es estandarizado por la determinación de la DMN, que es la menor cantidad de veneno capaz de provocar, en hasta 72 horas, una necrosis de aproximadamente un centímetro de diámetro, por inyección intradérmica en la parte interna de la oreja de conejo.

*Determinación de la DMN de veneno*: reconstituir la preparación liofilizada o cristalizada de veneno para determinada concentración (p/v) con solución fisiológica a 0,85% (p/v). Efectuar diluciones en progresión geométrica con el mismo diluyente, iniciando con una dosis de 3 mg de veneno y utilizando factor de dilución constante, no superior a 1,5.

Inocular, en dos conejos albinos de 1,8 kg a 2,3 kg, por vía intradérmica, un volumen de 0,1 mL de cada dilución en la parte interna de las dos orejas de cada conejo. Observar los animales hasta 72 horas después de la inoculación, registrar el apareamiento de dermonecrosis y medir las lesiones. La DMN es calculada según la expresión:

$$DMN = \frac{(A + B)}{2}$$

en que

$DMN$  = Dosis Mínima Necrótica (cm);  $A$  = promedio entre los diámetros máximos en los cuatro puntos inoculados;

$B$  = promedio entre los diámetros mínimos en los cuatro puntos inoculados.

El resultado es expresado por la menor cantidad en mg de veneno capaz de provocar una lesión dermonecrotica de aproximadamente 1 cm de diámetro.

*Determinación de la potencia del suero*: efectuar diluciones de la muestra en solución fisiológica a 0,85% (p/v), de forma de determinar la mayor dilución que neutraliza 1 DMN del *Veneno de referencia*, utilizando un factor de dilución constante, no superior a 1,5. Reconstituir y diluir el *Veneno de referencia* con solución fisiológica a 0,85% (p/v), de modo que cada dosis de 0,1 mL a ser inoculada por animal contenga 1 DMN. Inyectar, por vía intradérmica, la dosis de 0,1 mL de esta dilución del *Veneno de*

*referencia* en la parte interna de una de las orejas de cada uno de tres conejos. En seguida, administrar 1 mL de suero diluido en la vena marginal de la oreja opuesta a aquella en que fue inoculado el veneno. En paralelo, realizar un control del veneno a través de la inoculación de 1 DMN por oreja en, por lo menos, un conejo más. Observar los animales hasta 72 horas después de la inoculación cuanto al apareamiento de dermonecrosis. Registrar la mayor dilución del suero que no provoca necrosis.

El título de la potencia es expresado en DMN de veneno neutralizado por mililitro del suero.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

## SUERO ANTIRRÁBICO

---

El suero antirrábico es una solución que contiene inmunoglobulinas específicas purificadas, obtenidas a partir de plasma de animales hiperinmunizados contra el virus rábico. En la inmunización de los animales son utilizadas cepas de virus fijo inactivado o no, replicadas en cultivo de células distintas de aquellas utilizadas en la preparación de la vacuna rabia de uso humano. Cumple las especificaciones y controles

prescritos en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*. Contiene en cada mililitro, por lo menos, 200 UI.

## IDENTIFICACIÓN

Los métodos de Determinación pueden ser utilizados.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito en *Características* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

Proceder conforme descrito en *Ensayos físico químicos* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito en *Pruebas de seguridad biológica* de la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## DETERMINACIÓN

Método de sueroneutralización en ratones

El ensayo de potencia de la muestra tiene como objetivo determinar la dosis neutralizante necesaria (Dosis Efectiva 50%) para proteger ratones contra los efectos letales de una dosis desafío de virus rábico. Para evaluación comparativa de la potencia de la muestra, se utiliza suero equino liofilizado de referencia, calibrado en unidades internacionales, por el suero estándar internacional distribuido por la Organización Mundial de la Salud.

*Virus desafío*: cepa CVS (challenge virus standard), de Dosis Letal 50% ( $DL_{50}$ ) conocida.

*Determinación de la  $DL_{50}$* : efectuar diluciones decimales seriales de virus con solución de agua destilada conteniendo 2% (v/v) de suero normal de origen animal o 0,75% (p/v) de albumina bovina. Homogeneizar e inocular, por vía intracerebral, un volumen de 30  $\mu$ L de cada dilución en grupos de, como mínimo, 10 ratones albinos suizos de 10 g a 15 g. Observar los animales durante 14 días. Calcular a  $DL_{50}$  por método estadísticamente comprobado, utilizando el número en cada grupo que muera o desarrolle síntomas de rabia entre el día 5° y 14°. La banda de respuesta producida (porcentaje de muertes) debe estar entre la mayor y la menor dilución utilizada, formando la curva de regresión que debe presentar una relación lineal.

*Determinación de la potencia del suero*: efectuar diluciones seriales de la muestra, con el mismo diluyente descrito en la *Determinación de la  $DL_{50}$* , utilizando factor de dilución constante, no superior a 2, hasta que sea alcanzada dilución en que, supuestamente, no haya neutralización. Transferir para tubos de ensayo un volumen constante de cada una de las cuatro últimas diluciones. Preparar dilución de *Virus desafío* para que contenga 100  $DL_{50}$  a 500  $DL_{50}$  iniciales, utilizar el mismo diluyente. Añadir en cada uno de los cuatro tubos ya conteniendo suero, el mismo volumen de la dilución de desafío, de manera que sean obtenidas diluciones duplicadas de virus que contenga 50  $DL_{50}$  a 250  $DL_{50}$  de la muestra en prueba. Homogeneizar las mezclas. Proceder de manera idéntica para el suero de referencia. Paralelamente, para determinar el número real de  $DL_{50}$  utilizado como desafío, preparar cuatro diluciones decimales sucesivas con el mismo diluyente, a partir de la dilución utilizada como desafío. Distribuir un volumen constante de diluyente en cada uno de cuatro tubos de ensayo y transferir para los mismos, iniciando por la dilución desafío, el mismo volumen de cada una de las diluciones seriadas de virus. Homogeneizar, obteniendo diluciones dobladas del virus desafío. Incubar las mezclas de sueros más virus y virus más diluyente en baño maría a  $37 \pm 0,5$  °C, durante 90 minutos. Inocular, por vía intracerebral, un volumen de 30  $\mu$ L de cada mezcla en grupos de, por lo menos, ocho ratones albinos suizos de 10 g a 15 g. Observar los animales de cada grupo durante 14 días y registrar los números de animales que mueran o presenten síntomas de rabia en el período de 5 a 14 días después del desafío.

Calcular las Dosis Efectivas 50% ( $DE_{50}$ ) de la muestra y del suero de referencia, así como a  $DL_{50}$  del virus desafío, por método estadísticamente comprobado. La banda de respuesta producida (porcentaje de supervivencia) debe estar entre la mayor y la menor dilución utilizada en la mues-

tra prueba y estándar, formando la curva de regresión que debe presentar una relación lineal. La potencia es determinada según la expresión:

$$\text{Potência} \frac{\text{UI}}{\text{mL}} = \frac{\text{DE}_{50} \text{ da amostra em testex conc. em } \frac{\text{UI}}{\text{mL}} \text{ do soro de referencia}}{\text{DE}_{50} \text{ do soro de referencia}}$$

La potencia estimada debe ser de, por lo menos, 200 UI/mL y los límites de confianza no deben estar abajo de 25% o arriba de 400% de la actividad determinada.

### Método de sueroneutralización de virus rábico en células BHK21

Pre diluir los sueros de referencia y muestra prueba para la concentración aproximada de 1 UI/mL y hacer diluciones en serie en la razón 2, usando medio Eagle-MEM con 2,5% de suero fetal bovino. Colocar 50 µL de cada una de esas diluciones en microplaca de poliestireno de 96 orificios y añadir el mismo volumen de una dilución de virus fijo CVS-11 en células BHK21, para obtener de 30 a 300 dosis formadoras de focos fluorescentes 50% (DFF<sub>50</sub>) después de la mezcla con los sueros. En la misma placa hacer una titulación del virus CVS-11 con 4 diluciones seriadas en la base 10, siendo la primera igual a la dilución adicionada a los sueros prueba y de referencia. Incubar la microplaca con las mezclas de suero y virus en estufa con 5% de CO<sub>2</sub> a 37 °C durante 90 minutos. En seguida, añadir cada orificio 100 µL de una suspensión conteniendo 3,7 x 10<sup>4</sup> células BHK21 en medio Eagle MEM con 2,5% de suero fetal bovino. En dos orificios colocar apenas el medio de cultivo y las células para control de las mismas. Incubar nuevamente la microplaca a 37 °C en estufa con 5% de CO<sub>2</sub> durante 22 horas. Lavar las células con solución salina tamponada con fosfatos pH 8,0 y fijarlas con acetona a 80% enfriada a -20 °C por 15 minutos. Añadir una inmunoglobulina anti nucleocápsido rábico conjugada con isotiocianato de fluoresceína y mantener a 37 °C durante 30 minutos. Lavar las placas 2 veces en solución salina tamponada con fosfato pH 8,0. Observar 8 campos en cada orificio de la microplaca en microscopio de fluorescencia invertido con aumento de 200 veces. Considerar positivo el campo que contenga uno o más focos fluorescentes.

Calcular las Dosis Efectivas 50% (DE<sub>50</sub>) de la muestra y del suero de referencia, así como la DL<sub>50</sub> del virus desafío, por método estadísticamente comprobado. La banda de respuesta producida (porcentaje de focos fluorescentes) debe estar entre la mayor y la menor dilución utilizada en la muestra prueba y estándar, formando la curva de regresión que debe presentar una relación lineal y el análisis estadístico demuestre una inclinación significativa de las líneas dosis/respuesta y sin desvíos significativos de linealidad y paralelismo. La potencia es determinada según la expresión:

$$\text{Potência} \frac{\text{UI}}{\text{mL}} = \frac{\text{DE}_{50} \text{ da amostra em testex conc. em } \frac{\text{UI}}{\text{mL}} \text{ do soro de referencia}}{\text{DE}_{50} \text{ do soro de referencia}}$$

La potencia estimada debe ser de, por lo menos, 200 UI/mL y los límites de confianza no deben estar abajo de 80% o arriba de 125% de la actividad determinada.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## SUERO ANTITETANICO

### Immunoserum tetanicum ad usum humanum

El suero antitetánico es una solución que contiene inmunoglobulinas purificadas, obtenidas a partir de plasma de animales hiperinmunizados contra la toxina producida por el *Clostridium tetani*. Cumple las especificaciones y pruebas prescritas en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*. Contiene en cada mililitro, por lo menos, 1000 UI de antitoxina.

## IDENTIFICACIÓN

A. Proceder conforme descrito en la prueba A. de identificación de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*, utilizando como antígeno a la toxina de *C. tetani*.

B. Atiende a los requisitos descritos en *Determinación*.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito en *Características* de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

Proceder conforme descrito en *Ensayos físico químicos* de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito en *Pruebas de seguridad biológica* de la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## DETERMINACIÓN

El ensayo de potencia de la muestra tiene como objetivo determinar la dosis neutralizante necesaria para proteger los animales utilizados en la prueba, contra los efectos letales de una dosis prueba de la *Toxina tetánica de referencia*. La dosis del suero a prueba es comparada con la dosis de la *Antitoxina tetánica de referencia* necesaria para darle la misma protección.

*Antitoxina tetánica de referencia*: el estándar internacional de referencia de la antitoxina tetánica es distribuido a los laboratorios de producción y control en ampollas que contienen suero equino hiperinmune liofilizado, que específicamente neutraliza la toxina tetánica. La equivalencia del estándar internacional en unidades internacionales es establecida periódicamente por la Organización Mundial de la Salud.

**Toxina tetánica de referencia:** es preparada a partir de filtrados estériles de sobrenadantes de cultivos líquidos de *C. tetani* incubados durante cinco a siete días. El filtrado debe ser concentrado, purificado por métodos físicos o químicos y liofilizado. Después de la reconstitución, añadir solución salina glicerinada y almacenar a -20 °C.

**Determinación de la dosis prueba de toxina (L+/10):** diluir la antitoxina de referencia para 1 UI/mL, con solución fisiológica a 0,85% (p/v). Diluir la toxina para una determinada concentración, en solución fisiológica conteniendo peptona a 1% (p/v). En una serie de tubos de ensayo, añadir volúmenes variables de toxina y un volumen constante de la antitoxina de referencia diluida. Igualar los volúmenes con el mismo diluyente de la toxina. Homogeneizar e incubar a 37 °C por 60 minutos. Inocular en cada ratón albino suizo de 17 g a 22 g, por vía subcutánea, un volumen que contenga 0,1 UI de antitoxina de referencia en grupos de, por lo menos, 10 ratones por mezcla. Observar los animales hasta 96 horas después de la inoculación y registrar el número de muertes por mezcla. El L+/10 (límite muerte por 10) o dosis prueba de la toxina es la menor cantidad de toxina que, cuando combinada con 0,1 UI de antitoxina de referencia, provoca la muerte de los animales en el período de observación estipulado.

**Determinación de la potencia del suero:** diluir la *Toxina tetánica de referencia* con solución fisiológica tamponada conteniendo peptona a 1% (p/v) para una dosis de 10 L+/10. A una serie de tubos de ensayo, distribuir volúmenes variables de la muestra. Añadir 1 mL de la toxina tetánica de referencia diluida. Igualar los volúmenes para 2 mL con el mismo diluyente. Homogeneizar e incubar las mezclas a 37 °C por 60 minutos. Inocular en cada ratón albino suizo de 17 g a 22 g, por vía subcutánea, un volumen de 0,2 mL en grupos de, por lo menos, 10 ratones por mezcla. Observar los animales hasta 96 horas después de la inoculación y registrar el número de muertos. En las mismas condiciones descritas y paralelamente, realizar la prueba con la *Anti-toxina tetánica de referencia*, con el objetivo de verificar la validez de la prueba y establecer correlación en el cálculo del título. Calcular la potencia del suero a prueba, en UI/mL, considerando la menor dilución que determina la muerte de todos los animales durante el período de observación, utilizando a siguiente ecuación:

$$\text{Potência} = \frac{A}{B} \times C$$

en que

A = el inverso de la menor dilución (o mayor volumen) del suero que mata todos los animales;

B = el volumen utilizado de suero diluido que mata todos los animales;

C = número total de dosis contenidas en el volumen final de cada mezcla por el título L+/10.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Sueros hiperinmunes para uso humano*.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## SUEROS HIPERINMUNES PARA USO HUMANO

### Immunosera ad usum humanum

Los sueros hiperinmunes son preparaciones conteniendo inmunoglobulinas purificadas, de origen animal, que neutralizan específicamente toxinas bacterianas, bacterias, virus o componentes tóxicos del veneno de una o más especies de animales ponzoñosos. Un conservante adecuado puede ser adicionado y el producto final es presentado bajo forma líquida o liofilizada. El producto líquido es límpido, incoloro o ligeramente amarillento, no presentando grumos o partículas. El suero liofilizado consiste de polvo blanco o ligeramente amarillento que, una vez reconstituido, presenta las mismas características de las preparaciones líquidas.

Las inmunoglobulinas purificadas son obtenidas por tratamiento enzimático y precipitación fraccionada, o por otros procedimientos químicos o físicos, de plasmas de animales sanos inmunizados con los antígenos específicos. Durante el proceso de inmunización, los animales no deben ser tratados con penicilina o estreptomina.

Para asegurar la calidad del producto en las diversas fases de procesamiento, deben ser realizadas pruebas de esterilidad, pH, proteínas, actividad o potencia por métodos *in vitro* o *in vivo*.

Antes del envasado, muestras del producto son sometidas a las determinaciones siguientes.

**Cloruro de sodio.** 0,70% (p/v) a 0,90% (p/v).

**Fenol.** Como máximo 0,35% (p/v).

**Nitrógeno y proteínas.** Como máximo 0,30% (p/v) de nitrógeno no proteico. Como máximo 15% (p/v) de proteínas.

**Potencia.** Es determinada de acuerdo con los procedimientos indicados en las monografías respectivas.

**Sólidos totales.** Como máximo 20%.

**Sulfato de amonio.** Como máximo 0,20% (p/v).

La preparación es distribuida asépticamente en ampollas o frascos ampolla. La liofilización del producto cuando requerida debe asegurar concentración de agua no superior a 3% del producto final.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Basada en la reacción *in vitro* de antígeno anticuerpo por *Inmunodifusión doble radial (Ouchterlone)*. Preparar gel de agar a 1% (p/v) y distribuir en lámina para microscopio, de modo que resulte en capa fina. Colocar en estufa

S



a 37 °C, sin secar. Añadir 4 mL de agar en la lámina y colocar a la temperatura de 2 °C a 8 °C en cámara húmeda por una hora. Hacer orificios en el gel, manteniendo la misma distancia entre el orificio central y los periféricos. Llenar el orificio central con solución del antígeno específico y los periféricos con la muestra a ser probada, en diluciones variables. Llenar uno de los orificios con suero normal equino para control negativo. Incubar a 37 °C por 24 horas en cámara húmeda y realizar la lectura en lámpara para contraste. Observar la presencia de línea de precipitación, reacción de identidad entre los componentes analizados.

**B.** Atiende a los requisitos descritos en *Determinación*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba.

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Cloruro de sodio.** En Erlenmeyer de 50 mL, añadir 10 mL de la muestra diluida a 10% (v/v) en agua bidestilada. Añadir, con agitación, tres gotas de difenilcarbazona azul de bromofenol SR y, posteriormente, algunas gotas de ácido nítrico 0,20 M SV, hasta que la solución se torne amarillo verdosa. Efectuar ensayo en blanco. Titular con nitrato de mercurio (II) 0,01 M SV, hasta el punto de cambio, en que una coloración violeta indica el punto final. Cada mL de nitrato de mercurio (II) 0,01 M SV equivale a 0,585 ng de cloruro de sodio. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado. Entre 0,70% (p/v) y 0,90% (p/v).

**Fenol.** Como máximo 0,35% (p/v). Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Diluir la muestra de modo que la concentración de fenol esté entre 5 ppm y 30 ppm. Añadir 5 mL de tampón borato pH 9,0, 5 mL de 4-aminoantipirina a 0,10% (p/v) y 5 mL de ferricianuro de potasio a 5% (p/v). En paralelo, preparar blanco y una curva de calibración de fenol con concentraciones variando de 5 ppm a 30 ppm. Proceder a las lecturas de las absorbancias (5.2.14) de la muestra, de los estándares y del blanco a un largo de onda de 546 nm, 10 minutos después del término de la reacción. Utilizar la lectura de los estándares para hacer la curva analítica y determinar la concentración de fenol en la muestra por interpolación gráfica o regresión lineal. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**B.** Añadir 1 mL de la muestra en un balón volumétrico y completar el volumen para 200 mL con agua destilada. De esta solución, tomar 5 mL y transferir para un balón volumétrico de 25 mL. Añadir 3 mL de tampón borato pH 9,0, 2,5 mL 4-aminoantipirina a 0,15% (p/v) y 0,5 mL de ferricianuro de potasio a 5% (p/v). Agitar y completar el volumen con agua destilada. En paralelo, preparar el blanco y una curva de calibración de fenol con concentraciones variando de 0,6 µg a 3,9 µg de fenol por mililitro. Proceder

las lecturas de las absorbancias (5.2.14) de la muestra, de los estándares y del blanco a un largo de onda de 495 nm, de 20 a 40 minutos después del término de la reacción. Utilizar la lectura de los estándares para hacer una curva analítica y determinar la concentración de fenol en la muestra por interpolación gráfica o regresión lineal.

**Nitrógeno proteico y proteínas.** Proceder conforme descrito en *Determinación de nitrógeno por el método Kjeldahl (5.3.3.2)*. Como máximo 0,3% (p/v) de nitrógeno no proteico y 15% (p/v) de proteínas. Para determinar la concentración de proteínas, multiplicar el resultado de nitrógeno proteico por 6,25. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Sólidos totales.** En pesafiltro previamente tarado, pesar exactamente 1 g de la muestra en duplicado y colocar en la capela de extracción sobre placa de calefacción, hasta la evaporación del líquido. Transferir el pesafiltro con la muestra para estufa a 105 °C y dejar por 1 hora. Transferir la muestra desecada para desecador, dejar por 30 minutos y pesar. Repetir el procedimiento de desecación hasta peso constante. Calcular el porcentaje de sólidos totales según la expresión:

$$\% \text{ de sólidos totales} = B \times 100 C$$

en que

B = diferencia entre el pesafiltro desecado y el pesafiltro vacío;

C = peso de la muestra.

Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado. Como máximo 20%.

**Sulfato de amonio.** Diluir la muestra a 1% (v/v) con agua bidestilada y transferir 10 mL de la solución para tubo de Nessler. Transferir 1 mL de solución stock de sulfato de amonio a 0,6% (p/v) para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con agua bidestilada. Diluir la solución en proporciones 1:2, 1:3, 1:4 y transferir 10 mL de cada dilución para tres tubos de Nessler. Añadir 1 mL de reactivo de Nessler a cada uno de los tubos conteniendo la muestra y los estándares y comparar el color. La intensidad del color de la muestra es igual o menor que la de la solución estándar diluida 1:3. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado. Como máximo 0,2% (p/v).

**Humedad residual.** Es determinada cuando el producto es presentado bajo la forma liofilizada. Transferir 80 mg de la muestra para un pesafiltro previamente desecado y tarado. Mantener por tres horas en atmósfera de pentóxido de fósforo anhidro, bajo presión no superior a 5 mm de mercurio, a la temperatura de 60 °C. El pesafiltro conteniendo la muestra es enfriado por 20 minutos en desecador conteniendo gel de sílice e inmediatamente pesado. La etapa de calefacción y enfriamiento es repetida hasta la obtención de peso constante. El valor de la humedad residual es el promedio del porcentual de pérdida de peso, por lo menos, de tres evaluaciones de la muestra. El método volumétrico

para determinación de agua (5.2.20.1) también puede ser utilizado. Como máximo 3%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba. Utilizar solamente el método de filtración por membrana, que debe tener porosidad nominal no mayor que 0,45 mm.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Cumple la prueba. Inyectar 1 mL/kg y no reutilizar los animales utilizados en la prueba.

## DETERMINACIÓN

Para la determinación de la potencia, proceder conforme descrito en la monografía específica. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envase.

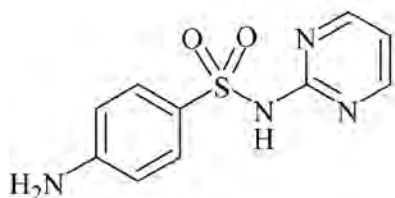
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

La temperatura y el plazo de validez son los indicados por el fabricante del suero, teniendo como base evidencias experimentales, aprobadas por la autoridad del control nacional.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### SULFADIAZINA Sulfadiazinum



$C_{10}H_{10}N_4O_2S$ ; 250,28  
sulfadiazina; 08116

4-Amino-*N*-2-pirimidinil-bencenosulfonamida  
[68-35-9]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o blanco amarillento, inodoro. Oscurece lentamente por la exposición a la luz.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, muy poco soluble en etanol y acetona, insoluble en cloroformo. Fácilmente soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos y soluble en ácido clorhídrico 3 *M*.

## Constantes físico químicas.

Banda de fusión (5.2.2): 252 °C a 256 °C, con descomposición.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de sulfadiazina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (1)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**C.** Disolver 50 mg de la muestra en 2 mL de ácido clorhídrico SR con calefacción. Enfriar en baño de hielo y añadir 2 mL de nitrito de sodio SR. Diluir con 2 mL de agua helada y añadir 1 mL de 2-naftol SR. Se produce precipitado anaranjado.

**D.** Calentar, con cuidado, en llama directa o en baño de arena, 50 mg de la muestra en tubo de ensayo seco. Se desarrolla coloración castaño rojiza, y los vapores que se desprenden no modifican el papel de acetato de plomo humedecido.

**E.** Calentar 1 g de la muestra, suavemente, en tubo de ensayo, sobre llama suave, hasta que sublime. Con bastón de vidrio, recolectar algunos miligramos del sublimado y mezclar en tubo de ensayo con 1 mL de resorcinol a 5% (p/v) en etanol a 90% (v/v). Añadir 1 mL de ácido sulfúrico y agitar. Se produce inmediatamente coloración roja oscura. Diluir la mezcla, cuidadosamente, con 25 mL de agua helada y añadir exceso de amoníaco 6 *M*. Se desarrolla coloración azul o azul rojiza.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 1 g de la muestra en mezcla de 5 mL de hidróxido de sodio SR y 20 mL de agua. La solución obtenida es límpida (5.2.25).

**Acidez.** Calentar 1 g de la muestra con 50 mL de agua exenta de dióxido de carbono a 70 °C durante 5 minutos. Enfriar rápidamente a 20 °C y filtrar. Como máximo 0,2 mL de hidróxido de sodio 0,1 *M* es gastado para neutralizar 25 mL del filtrado, utilizando fenolftaleína SI como indicador.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de cloroformo, metanol e hidróxido de amonio (30:12:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: solución a 100 µg/mL de la muestra en mezcla de tolueno y dimetilformamida (2:1).

*Solución (2)*: solución a 100 µg/mL de sulfadiazina SQR en mezcla de tolueno y dimetilformamida (2:1).

**Solución (3):** solución a 2 µg/mL de sulfanilamida en mezcla de tolueno y dimetilformamida (2:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y dejar secar al aire. Nebulizar con ácido clorhídrico 1 M en metanol y, en seguida, con nitrito de sodio a 1% (p/v) en etanol a 90% (v/v). Aguardar de 3 a 5 minutos y nebulizar con diclorhidrato de N-(1-naftil)etilendiamina a 0,5% (p/v) en etanol a 90% (v/v). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la Solución (1), diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la Solución (3) (2,0%).

**Arsénico (5.3.2.5).** Proceder conforme descrito en *Método visual*. Como máximo 0,0002% (2 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Hervir 1 g en mezcla de 10 mL de ácido nítrico SR y 5 mL de agua destilada. Proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para cloruros*. Como máximo 0,035% (350 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Disolver 1 g de la muestra, con calefacción, en mezcla de 10 mL de ácido clorhídrico SR y 5 mL de agua. Proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para sulfatos*. Como máximo 0,12% (1200 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulaciones por diazotación (5.3.3.1)*, *Método 2*. Cada mL de nitrito de sodio 0,1 M SV equivale a 25,028 mg de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en hidróxido de sodio 0,1 M, y diluir con el mismo solvente hasta concentración de 0,001% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones en 254 nm, utilizando hidróxido de sodio 0,1 M para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**C.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible (5.2.14)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra y transferir para balón volumétrico de 200 mL con auxilio de 30 mL de hidróxido de sodio 0,1 M. Agitar hasta disolución, completar el volumen con agua y homogeneizar. Realizar diluciones sucesivas en agua hasta concentración de 0,005% (p/v). Preparar solución

estándar a 0,25% (p/v) en mezcla de agua e hidróxido de sodio 0,1 M (85:15). Realizar diluciones sucesivas en agua hasta concentración de 0,005% (p/v). Transferir 2 mL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra* para balones volumétricos de 25 mL. Añadir, cada balón, 1 mL de ácido clorhídrico 2 M y 1 mL de nitrito de sodio a 0,1% (p/v). Agitar y dejar en reposo por 2 minutos. Añadir 1 mL de sulfamato de amonio a 0,5% (p/v), agitar y dejar en reposo por 2 minutos. Añadir 1 mL de diclorhidrato de N-(1-naftil)etilendiamina SR, agitar y dejar en reposo por 10 minutos. Completar los volúmenes con agua. Preparar blanco en paralelo. Medir las absorbancias de las soluciones en 540 nm, utilizando el blanco para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes opacos, bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiséptico.

## SULFADIAZINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad de polvo equivalente a 0,5 g de sulfadiazina y triturar en mortero con 5 mL de cloroformo. Filtrar y descartar el filtrado. Triturar el residuo con 10 mL de hidróxido de amonio 6 M por cinco minutos, añadir 10 mL de agua y filtrar. Calentar el filtrado hasta eliminar todo el amoníaco y enfriar. Añadir ácido acético 6 M hasta reacción distintamente ácida. Se forma precipitado de sulfadiazina. Filtrar y lavar el precipitado con agua fría. Secar el residuo a 105 °C por una hora. El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximo de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas, que los observados con sulfadiazina SQR.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 400 nm, de solución a 0,001% (p/v) del residuo obtenido en la prueba A. de identificación en etanol, exhibe máximos y mínimos solamente en los largos de onda de solución similar de sulfadiazina SQR.

**C.** La mancha principal obtenida con la Solución (1), obtenida en *Sustancias relacionadas* corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la Solución (2).

**D.** Disolver 50 mg del residuo obtenido en la prueba A. de identificación en 2 mL de ácido clorhídrico a 10% (p/v),

S

con calefacción. Enfriar en baño de hielo y añadir 2 mL de nitrito de sodio a 10% (p/v). Diluir con 10 mL de agua helada y añadir 2 mL de 2-naftol SR. Se forma precipitado anaranjado.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba. Proceder conforme descrito en el método A. de *Determinación*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL  
*Aparatos:* palas, 75 rpm *Tiempo:* 90 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuotas del medio de disolución, filtrar. Diluir en solución de hidróxido de sodio 0,1 M hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias de las soluciones en 254 nm (5.2.14), utilizando solución de hidróxido de sodio 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de sulfadiazina SQR en la concentración de 0,0005 % (p/v) preparada en el mismo solvente.

*Tolerancia:* no menos que 70% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  se disuelven en 90 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

Sustancias relacionadas. Proceder como descrito en Sustancias relacionadas en la monografía de Sulfadiazina. Preparar la Solución (1) utilizando el residuo obtenido en la prueba A. de identificación.

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 3%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ultravioleta a 257 nm; columna de 300 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano, mante-

nida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* mezcla de agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (87:12:1).

*Solución muestra:* pesar y pulverizar no menos que 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo, exactamente pesada, equivalente a 0,1 g de sulfadiazina para balón volumétrico de 100 mL, añadir 75 mL de hidróxido de sodio 0,025 M, dejar en ultrasonido por 10 minutos, completar el volumen con el mismo solvente, mezclar y filtrar.

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de sulfadiazina SQR en solución de hidróxido de sodio 0,025 M, para obtener solución en torno de 1 mg/mL.

Inyectar réplicas de 10  $\mu$ L de la *Solución estándar*. El factor de cola no es mayor que 1,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu$ L de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

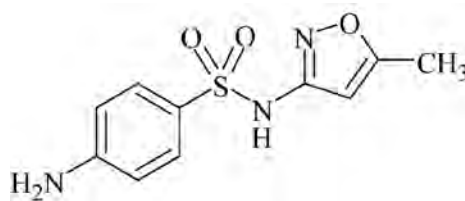
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## SULFAMETOXAZOL Sulfamethoxazolium



$C_{10}H_{11}N_3O_3S$ ; 253,28  
sulfametoxazol; 08134  
4-Amino-N-(5-metil-3-isoxazolil)benzenosulfonamida  
[723-46-6]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona, ligeramente soluble en etanol, poco



soluble en éter etílico. Fácilmente soluble en soluciones diluidas de hidróxido de sodio.

### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 168 °C a 172 °C.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de sulfametoxazol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución de la muestra a 0,001% (p/v) preparada con hidróxido de sodio 0,1 M, exhibe máximos y mínimos idénticos a los observados en el espectro de solución similar de sulfametoxazol SQR. La lectura de absorbancia de la muestra en 257 nm no difiere en más que 2% de absorbancia del sulfametoxazol SQR.

**C.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

**D.** Disolver 0,1 g de la muestra en 2 mL de ácido clorhídrico 2 M. La solución obtenida responde a la reacción de amina aromática primaria (5.3.1.1).

### ENSAYOS DE PUREZA

**Alcalinidad.** Añadir 25 mL de agua a 1,25 g de muestra finamente pulverizada. Calentar a 70 °C por 5 minutos.

Enfriar en agua helada por cerca de 15 minutos y filtrar. A 20 mL del filtrado, añadir 0,1 mL de azul de bromotimol SI. No más que 0,3 mL de hidróxido de sodio 0,1 M es necesario para cambiar el color del indicador.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de amoníaco, agua, nitrometano y dioxano (3:5:40:50), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* transferir 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 5 mL. Disolver en mezcla de amoníaco y metanol (2:48) y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución (2):* diluir 1 mL de la *Solución (1)* para 5 mL en mezcla de amoníaco y metanol (2:48).

*Solución (3):* transferir 20 mg de sulfametoxazol SQR para balón volumétrico de 5 mL, disolver en 3 mL de mezcla de amoníaco y metanol (2:48) y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución (4):* diluir 1,25 mL de la *Solución (2)* para 50 mL en mezcla de amoníaco y metanol (2:48).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar a 105 °C. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal no debe ser más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución (4)* (0,5%).

**Sulfanilamida y Ácido sulfanílico.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de etanol, *n*-heptano, cloroformo y ácido acético glacial (25:25:25:7), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de las *Soluciones (1)* y (3) y 25 µL de la *Solución (2)*, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* transferir 0,1 g de sulfametoxazol SQR para balón volumétrico de 10 mL. Disolver en 0,1 mL de hidróxido de amonio y completar el volumen con metanol.

*Solución (2):* disolver 20 mg de sulfanilamida SQR y 20 mg de ácido sulfanílico en 10 mL de hidróxido de amonio y completar el volumen para balón volumétrico de 100 mL con metanol. Transferir 2 mL de la solución para balón volumétrico de 50 mL, añadir 10 mL de hidróxido de amonio y completar el volumen con metanol.

*Solución (3):* transferir 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 10 mL. Disolver en 0,1 mL de hidróxido de amonio y completar el volumen con metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar al aire. Pulverizar la placa con reactivo de Erlich modificado. Los factores de retención (Rf) son: 0,7 para el sulfametoxazol, 0,5 para la sulfanilamida y 0,1 para el ácido sulfanílico. La *Solución (3)* no debe presentar mancha superior a 0,2% para sulfanilamida y ácido sulfanílico, obtenida en el cromatograma de la *Solución (2)*.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa, a 105 °C, por 4 horas, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones por diazotación (5.3.3.1)*, Método 2. Disolver, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra en mezcla de 20 mL de ácido acético glacial y 40 mL de agua y añadir 1,5 mL de ácido clorhídrico. Enfriar a 15 °C. Titular inmediatamente con nitrito de sodio 0,1 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de nitrito de sodio 0,1 M SV equivale a 25,330 mg de C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibacteriano

## SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIMA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 93,0% y, como máximo, 107,0% de la cantidad declarada de sulfametoxazol ( $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ ) y trimetoprima ( $C_{14}H_{18}N_4O_3$ ).

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Filtrar la capa acuosa reservada en el método **A.** de *Determinación*. Añadir, gota a gota, cantidad suficiente de ácido clorhídrico 2 M para acidificar y extraer con 50 mL de éter etílico. Lavar la capa etérea con 10 mL de agua, mezclar con 5 g de sulfato de sodio anhidro, filtrar y evaporar el filtrado hasta sequedad. Disolver el residuo en volumen mínimo de carbonato de sodio anhidro a 5% (p/v), añadir, gota a gota, ácido clorhídrico M hasta precipitación y filtrar. Lavar el precipitado con agua y secar a 105 °C, hasta peso constante. El espectro de absorción en infrarrojo (**5.2.14**) del residuo, previamente desecado, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de sulfametoxazol SQR.

**B.** Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de trimetoprima para embudo de separación, añadir 30 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y agitar. Extraer con cuatro porciones de 50 mL de cloroformo, lavando cada extracto con dos porciones de 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y con 10 mL de agua. Agitar con 5 mg de sulfato de sodio anhidro, filtrar y secar a 105 °C, hasta peso constante. El espectro de absorción en el infrarrojo (**5.2.14**) del residuo, previamente desecado, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de trimetoprima SQR.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (**5.2.17.1**), utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de cloroformo, alcohol isopropílico y dietilamina (60:50:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 4 mg de trimetoprima para balón volumétrico de 10 mL, añadir 8 mL de metanol. Dejar en ultrasonido por 15 minutos y agitar mecánicamente por 15 minutos. Completar volumen con metanol. Homogeneizar y filtrar.

*Solución (2):* preparar solución a 0,4 mg/mL de trimetoprima SQR en metanol.

*Solución (3):* preparar solución a 2 mg/mL de sulfametoxazol SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). Las manchas referentes al sulfametoxazol y trimetoprima obtenidas con la *Solución (1)* corresponden en posición, color e intensidad a aquellas obtenidas con la *Solución (2)* y la *Solución (3)*.

**D.** Los tiempos de retención de los picos principales del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **C** de *Determinación*, corresponden a aquellos de los picos principales de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba. Proceder conforme descrito en el método **C.** de *Determinación*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* ácido clorhídrico 0,1 M, 900 mL  
*Aparatos:* palas, 75 rpm *Tiempo:* 60 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, utilizar alícuota del medio de disolución como *Solución muestra* y proceder conforme descrito en el método **C.** de *Determinación*, realizando diluciones, si necesario.

*Tolerancia:* no menos que 70% (Q) de la cantidad declarada de sulfametoxazol ( $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ ) y trimetoprima ( $C_{14}H_{18}N_4O_3$ ) se disuelven en 60 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

Agua (5.2.20.1). Como máximo 3,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

A. Proceder conforme descrito en Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14). Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de trimetoprima para balón volumétrico de 25 mL, disolver en hidróxido de sodio 0,1 M y completar el volumen con el mismo solvente. Transferir cuantitativamente la solución para embudo de separación, extraer con cuatro porciones de 50 mL de cloroformo, lavando cada extracto con 20 mL de hidróxido de sodio 0,1 M. Reservar la capa acuosa para la prueba A. de identificación. Reunir los extractos clorofórmicos y extraer con cuatro porciones de 60 mL de ácido acético M. Reunir los extractos ácidos, lavarlos con 5 mL de cloroformo y diluir el extracto acuoso para 250 mL con ácido acético M. Transferir 10 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL, añadir 10 mL de ácido acético M y completar el volumen con agua. Preparar solución estándar de trimetoprima SQR a 0,002% (p/v) utilizando ácido acético 0,1 M como solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 271 nm, utilizando ácido acético 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de trimetoprima (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando A (1%, 1 cm) = 204, en 271 nm.

B. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Disolver cantidad de polvo equivalente a 0,5 g de sulfametoxazol y proceder conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Sulfametoxazol*.

C. Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezclar 1400 mL de agua, 400 mL de acetoni-trilo y 2 mL de trietilamina en balón volumétrico de 2000 mL. Ajustar el pH para 5,9 ± 0,1 con hidróxido de sodio 0,2 M o ácido acético glacial. Completar el volumen con agua.

*Solución muestra*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,16 g de sulfametoxazol y 32 mg de trimetoprima para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 70 mL de metanol. Dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente y filtrar. Transferir 5 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con la *Fase móvil*. Homogeneizar.

*Solución estándar*: preparar una solución para obtener concentración de sulfametoxazol SQR a 1,6 mg/mL y de trimetoprima SQR a 0,32 mg/mL en metanol. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con la *Fase móvil*, obteniendo solución conteniendo sulfametoxazol a 160 µg/mL y trimetoprima a 32 µg/mL.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención relativos son de 1,0 para trimetoprima

y 1,8 para sulfametoxazol. La resolución entre los picos de sulfametoxazol y trimetoprima no es menor que 5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de sulfametoxazol (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S) y de trimetoprima (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

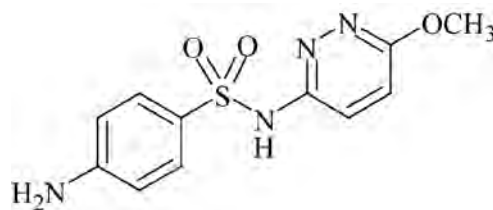
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegido de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## SULFAMETOXIPIRIDAZINA Sulfamethoxypyridazinum



C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S; 280,30

sulfametoxipiridazina; 08136

4-Amino-N(6-metoxi-3-piridazinil)-bencenosulfonamida [80-35-3]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco a blanco amarillento, inodoro o casi inodoro, sabor, al principio, insípido, pasando a amargo.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, soluble en acetona, poco soluble en etanol. Fácilmente soluble en soluciones diluidas de ácidos minerales e hidróxidos alcalinos.

## Constantes físico químicas.

*Banda de fusión* (5.2.2): 182°C a 183°C.

## IDENTIFICACIÓN

A. El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de sulfametoxipiridazina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Responde a la reacción de amina aromática primaria (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez.** Calentar 1 g de la muestra en 50 mL de agua exenta de dióxido de carbono en torno de 70 °C por cinco minutos, enfriar a 20 °C y filtrar. La toma de 25 mL del filtrado requiere para neutralización, como máximo, 0,35 mL de hidróxido de sodio 0,1 M.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones por diazotación (5.3.3.1), Método 2*. Cada mL de nitrito de sodio 0,1 M SV equivale a 28,03 mg de  $C_{11}H_{12}N_4O_3S$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

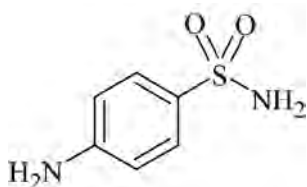
#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antibacteriano.

### SULFANILAMIDA Sulfanilamidum



$C_6H_8N_2O_2S$ ; 172,20  
sulfanilamida; 08141 4-Aminobenzenosulfonamida  
[63-74-1]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_6H_8N_2O_2S$ , con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o blanco amarillento.

**Solubilidad.** Poco soluble en agua, fácilmente soluble en acetona, ligeramente soluble en etanol, prácticamente in-

soluble en cloruro de metileno. Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 164,5 °C a 166 °C.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de sulfanilamida SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Disolver 5 mg de la muestra en 10 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. La solución, sin acidificación, responde a las reacciones para amina aromática primaria (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez.** Calentar a cerca de 70 °C, durante 5 minutos, 1 g de la muestra en 50 mL de agua destilada, recientemente hervida. Enfriar en baño de hielo por 15 minutos y filtrar. Añadir 0,1 mL de azul de bromotimol SI en 20 mL del filtrado. Como máximo 0,1 mL de hidróxido de sodio 0,02 M es gastado para neutralizar la muestra.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones por diazotación (5.3.3.1), Método 2*. Cada mL de nitrito de sodio 0,1 M SV equivale a 17,22 mg de  $C_6H_8N_2O_2S$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

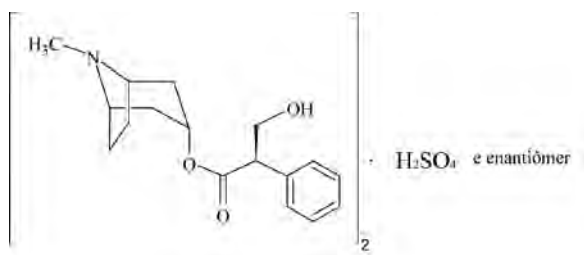
Antibacteriano.

S



## SULFATO DE ATROPINA

### Atropini sulfas



$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ ; 676,82

$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ ; 694,83

sulfato de atropina; 00935

Sulfato del éster (3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]

oct-3-ílico del ácido  $\alpha$ -(hidroximetil)bencenoacético (1:2)  
[55-48-1]

Sulfato del éster (3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ílico del ácido  $\alpha$ -(hidroximetil)bencenoacético hidratado (1:2:1)

[5908-99-6]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,0% de  $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ , con relación a la sustancia anhidra.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Cristales incoloros o polvo cristalino blanco, inodoro, eflorescente al aire seco, lentamente alterado por la luz. Funde en temperatura no inferior a 187 °C, determinada inmediatamente después de desecación de la muestra a 120 °C por 4 horas.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, fácilmente soluble en etanol y en glicerina y prácticamente insoluble en éter etílico y cloroformo.

#### IDENTIFICACIÓN

Las pruebas de identificación C., D., y E. pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas A., B., y F. La prueba de identificación A. puede ser omitida si fueren realizadas las pruebas B., C., D., E. y F.

**A.** Disolver 50 mg de la muestra en 25 mL de ácido clorhídrico 0,01 M, añadir 2 mL de hidróxido de sodio M y extraer con dos porciones de 10 mL de éter etílico. Secar el extracto etéreo con sulfato de sodio anhidro, filtrar, lavar con 5 mL de éter etílico y evaporar el filtrado en temperatura ambiente. Secar el residuo bajo gel de sílice, utilizando presión reducida. Paralelamente, realizar el mismo procedimiento utilizando 50 mg de sulfato de atropina SQR. El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximo de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de sulfato de atropina SQR.

**B.** Proceder conforme descrito en *Sustancias relacionadas*. La mancha principal obtenida con la Solución (1) co-

responde en color, tamaño e intensidad a aquella obtenida con la Solución (4).

**C.** A 1 mg de la muestra, añadir 0,2 mL de ácido nítrico humeante y evaporar hasta sequedad en baño maría. Disolver el residuo en 2 mL de acetona y añadir 0,1 mL de solución de hidróxido de potasio a 3% (p/v) en metanol. Se produce coloración violeta.

**D.** Disolver aproximadamente 25 mg de la muestra en 5 mL de agua, acidificar con ácido clorhídrico 2 M y añadir 1 mL de yodobismutato de potasio acuoso. Se forma, inmediatamente, precipitado anaranjado o rojo anaranjado.

**E.** A 1 mL de solución acuosa a 5% (p/v) de la muestra, añadir 1 mL de agua y 0,5 mL de solución de yodo 0,1 M. Se forma precipitado pardo.

**F.** La solución acuosa a 5% (p/v) responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,2. Determinar en solución a 2% (p/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de acetona, agua y solución concentrada de amonio (90:7:3), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu$ L de cada una de las soluciones descritas a continuación:

*Solución (1):* solución a 2% (p/v) de la muestra en metanol.

*Solución (2):* solución a 0,02% (p/v) de la muestra en metanol.

*Solución (3):* solución a 0,01% (p/v) de la muestra en metanol.

*Solución (4):* solución a 2% (p/v) de sulfato de atropina SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar a temperatura de 100 °C a 105 °C, por 15 minutos. Dejar enfriar y nebulizar con yodobismutato de potasio diluido SR hasta apareamiento de las manchas. Ninguna mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la Solución (1) es más intensa que la mancha obtenida con la Solución (2) y no más que una mancha es más intensa que aquella obtenida con la Solución (3).

**Apo-atropina.** Preparar solución a 0,1% (p/v) en ácido clorhídrico 0,01 M. Medir la absorbancia en 245 nm (5.2.14), utilizando el mismo solvente para ajuste del cero. El valor de la absorbancia es de, como máximo, 0,4 (0,5%).

**Hiosciamina.** Disolver 1,25 g, exactamente pesados, en agua, para volumen final de 25 mL. Determinar el ángulo de rotación (5.2.8) de la solución, a 25 °C. La rotación observada, en grados, multiplicada por 200 y dividida por

el largo (en mm) del tubo polarimétrico usado, está entre  $-0,60^\circ$  y  $+0,05^\circ$ .

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 4,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la sustancia. Como máximo 0,2%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver cerca de 1 g de la muestra desecada, exactamente pesada, en 50 mL de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinar el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 67,682 mg de  $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Midriático y adyuvante de anestésicos generales.

## SULFATO DE ATROPINA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Utilizar volumen de la muestra equivalente a 10 mg de sulfato de atropina, añadir 4 mL de hidróxido de sodio *M* y extraer con dos porciones de 10 mL de éter etílico. Secar el extracto etéreo con sulfato de sodio anhidro, filtrar, lavar con 5 mL de éter etílico y evaporar el filtrado en temperatura ambiente. Secar el residuo bajo gel de sílice, utilizando presión reducida. Paralelamente, realizar el mismo procedimiento utilizando 50 mg de sulfato de atropina SQR. El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximo de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de sulfato de atropina SQR.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de cloroformo, acetona y dietilamina (50:40:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5  $\mu$ L de cada una de las soluciones descritas a continuación.

*Solución muestra:* evaporar un volumen de la solución inyectable conteniendo el equivalente a 5 mg de sulfato de

atropina, hasta sequedad, en baño maría. Triturar el residuo con 1 mL de etanol, dejar en reposo y utilizar el sobrenadante.

*Solución estándar:* solución de sulfato de atropina SQR a 0,5% (p/v) en etanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar a  $105^\circ\text{C}$  durante 20 minutos. Dejar enfriar y nebulizar con yodobismutato de potasio diluido SR. La mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución muestra* corresponde en tamaño, color y posición a la mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución estándar*.

**C.** Evaporar hasta la sequedad volumen de la solución inyectable equivalente a 1 mg de sulfato de atropina. Añadir al residuo 0,2 mL de ácido nítrico humeante y evaporar hasta la sequedad en baño maría. Se forma residuo amarillo. Después de enfriar, añadir 2 mL de acetona y 0,2 mL de solución de hidróxido de potasio a 3% (p/v) en metanol. Se desarrolla coloración violeta.

**D.** Responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba. **pH (5.2.19).** 3,0 a 6,5.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 55,6 UE/ mg de sulfato de atropina.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 300 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m o 10  $\mu$ m), mantenida a temperatura ambiente; flujo de *Fase móvil* de 2 mL/minuto.

*Tampón acetato:* disolver el equivalente a 6,8 g de acetato de sodio en agua, añadir 2,9 mL de ácido acético glacial y completar el volumen con agua para 1000 mL.

*Fase móvil:* transferir 5,1 g de hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio para balón volumétrico de 1000 mL, añadir 50 mL de acetonitrilo y completar el volumen con *Tampón acetato*. Ajustar el pH para  $5,5 \pm 0,1$  con hidróxido de sodio 5 *M*.

*Solución muestra:* transferir el volumen de la muestra equivalente a cerca de 2 mg de sulfato de atropina para balón volumétrico de 25 mL, completar el volumen con agua y homogeneizar.

**Solución estándar:** disolver cantidad exactamente pesada de sulfato de atropina SQR y diluir con agua de modo de obtener concentración equivalente a 80 µg/mL de sulfato de atropina.

**Solución de resolución:** diluir un volumen de solución acuosa de ácido *p*-hidroxibenzoico 2,5 µg/mL con cuatro volúmenes de la *Solución estándar*.

Inyectar 100 µL de la *Solución de resolución*. El tiempo de retención del ácido *p*-hidroxibenzoico es cerca de 1,6 veces superior al del sulfato de atropina. La resolución entre los picos del ácido *p*-hidroxibenzoico y del sulfato de atropina no es inferior a 2,2. Inyectar réplicas de 100 µL de la *Solución muestra*. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos obtenidos no es superior a 1,5%

**Procedimiento:** inyectar separadamente, 100 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$  en la solución inyectable a partir de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## SULFATO DE BARIO

### Barii sulfas

BaSO<sub>4</sub>; 233,39  
sulfato de bario; 08162  
Sal de bario del ácido sulfúrico (1:1)  
[7727-43-7]

Contiene, por lo menos, 97,5% y, como máximo, 100,5% de BaSO<sub>4</sub>.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, blanco, denso o cristales. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua y en solventes orgánicos. Levemente soluble en ácidos y en soluciones alcalinas.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Mezclar 0,5 g de la muestra, 2 g de carbonato de sodio anhidro y 2 g de carbonato de potasio anhidro. Calentar la mezcla en crisol hasta completa fusión. Añadir agua caliente y filtrar. Acidificar el filtrado con ácido clorhídrico. Responde las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

**B.** Lavar el residuo obtenido en la prueba A. de identificación con agua. Disolver en ácido acético 5 M. Responde las reacciones del ion bario (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,5 a 10,0. Determinar en suspensión acuosa de la muestra a 10% (p/p).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Calentar a la ebullición 8,33 g de la muestra con 50 mL de ácido acético 4% (v/v) por 10 minutos. Diluir para 50 mL con agua y filtrar. Utilizar 12 mL del filtrado. Preparar la solución estándar utilizando la solución de plomo (2 ppm de Pb). Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfuros.** En Erlenmeyer de 500 mL añadir 10 g de la muestra y 100 mL de ácido clorhídrico 0,5 M. Fijar un papel de filtro en la parte superior del Erlenmeyer. Humedecer el área central del papel de filtro con 0,15 mL de acetato de plomo SR. Hervir suavemente la mezcla por 10 minutos. Cualquier oscurecimiento producido en el papel de filtro no es más intenso que aquel producido por el estándar conteniendo 5 µg de sulfuro en 100 mL de ácido clorhídrico 0,5 M y tratado de manera similar. Como máximo 0,00005% (0,5 ppm).

**Sustancias solubles en ácido.** Enfriar la mezcla obtenida en *Sulfuros* y añadir agua hasta restituir el volumen inicial. Filtrar en papel de filtro previamente lavado con mezcla de 10 mL de ácido clorhídrico 0,5 M y 90 mL de agua. Si necesario, filtrar nuevamente las primeras porciones hasta obtener un filtrado claro. Evaporar 50 mL del filtrado hasta sequedad, en baño maría, y añadir dos gotas de ácido clorhídrico y 10 mL de agua caliente. Filtrar nuevamente en papel de filtro, preparado como descrito arriba y lavar el papel de filtro con 10 mL de agua caliente, recolectando el filtrado en recipiente tarado. Evaporar el filtrado conjuntamente con los lavados hasta sequedad, en baño maría. Secar el residuo en estufa a 105 °C, por 1 hora. Como máximo 0,3% (15 mg).

**Sales de bario solubles.** Añadir 10 mL de agua al residuo obtenido en *Sustancias solubles en ácido*. Filtrar en papel de filtro previamente lavado con 100 mL de ácido clorhídrico 0,5 M y añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico M. Cualquier turbidez desarrollada dentro de 30 minutos no es más intensa que aquella producida por el estándar conteniendo 50 µg de bario en 10 mL de agua y 0,5 mL de ácido sulfúrico M tratado de manera similar. Como máximo 0,001% (10 ppm).

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,6 g de la muestra en crisol de platino previamente tarado. Añadir 10 g de carbonato de sodio anhidro y homogeneizar. Fundir hasta la obtención de líquido viscoso claro y calentar por 30 minutos más. Enfriar, colocar el crisol en matraz de 500 mL, añadir 250 mL de agua, agitar y calentar el conjunto para retirar lo sólido fundido. Recoger el crisol y lavar con agua, coleccionando las aguas de lavado en el matraz. Lavar el interior

del crisol con 2 mL de ácido acético 5 M y, en seguida, lavar con agua, colectando nuevamente las porciones en el matraz. Continuar a calentar el matraz, bajo agitación, hasta que lo sólido fundido se desintegre. Enfriar en baño de hielo. Dejar en reposo hasta decantación de lo sólido. Filtrar el sobrenadante en papel de filtro (Whatman n° 40 o equivalente), evitando que el precipitado pase para el papel de filtro. Lavar el precipitado con dos porciones de 10 mL de solución enfriada de carbonato de sodio anhidro a 2% (p/v), agitar y aguardar la decantación del sólido. Filtrar el sobrenadante, utilizando el mismo papel de filtro, sin transferir el precipitado. Lavar el papel de filtro con 5 porciones de 1 mL ácido clorhídrico SR y, en seguida, lavar con agua, recolectando el filtrado en el matraz conteniendo el precipitado de carbonato de bario. Añadir al matraz 100 mL de agua, 5 mL ácido clorhídrico, 10 mL de acetato de amonio a 40% (p/v), 25 mL de dicromato de potasio a 10% (p/v) y 10 g de urea. Cubrir el matraz con vidrio de reloj y calentar a 85 °C por, por lo menos, 16 horas. Filtrar todavía caliente, utilizando embudo de vidrio sinterizado de porosidad fina y previamente tarado. Transferir todo el precipitado, con auxilio de un bastón de vidrio con la punta de goma. Lavar el precipitado con dicromato de potasio a 0,5% (p/v) y, en seguida, lavar con 20 mL de agua. Secar a 105 °C por 2 horas, enfriar y pesar. La masa de cromato de bario obtenida multiplicada por 0,9213 equivale a la masa de BaSO<sub>4</sub>.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Agente diagnóstico para medio de contraste.

### SULFATO DE CALCIO Calcii sulfas

CaSO<sub>4</sub>; 136,14  
CaSO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O; 172,17  
sulfato de calcio; 08164  
sulfato de calcio dihidratado; 08165  
Sal de calcio del ácido sulfúrico (1:1)  
[7778-18-9]  
Sal de calcio del ácido sulfúrico hidratado (1:1:2)  
[10101-41-4]

El sulfato de calcio es anhidro o dihidratado. Contiene, como mínimo, 98,0% y, como máximo, 101,0 % de CaSO<sub>4</sub>, en relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ion calcio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Agitar durante 5 minutos 1,5 g de la muestra con 15 mL de agua exenta de dióxido de carbono. Dejar en reposo durante 5 minutos y filtrar. A 10 mL del filtrado añadir 0,1 mL de fenoltaleína SI y 0,25 mL de hidróxido de sodio 0,01 M. Se desarrolla coloración roja. Añadir 0,30 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. La solución se torna incolora. Añadir 0,2 mL de rojo de metilo SI. Se desarrolla coloración naranja rojiza.

**Arsénico (5.3.2.5).** Disolver, calentando a 50 °C durante 5 minutos, 1 g de la muestra en 50 mL de ácido clorhídrico a 10% (v/v). Enfriar y proceder conforme descrito en *Método visual* utilizando 5 mL de esa solución. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Utilizar *Método I*. Disolver 0,1 g de la muestra en 8 mL de ácido clorhídrico 3 M. Utilizar 1 mL de *Solución estándar de hierro (10 ppm Fe)*. Como máximo 0,01% (100 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Mezclar 2 g de la muestra con 20 mL de agua, añadir 25 mL de ácido clorhídrico 3 M, y calentar a la ebullición para total disolución de la muestra. Enfriar y añadir hidróxido de amonio hasta pH 7,0. Filtrar, reducir el volumen del filtrado a 25 mL y filtrar nuevamente, si necesario, para obtener solución. Como máximo 0,001% (10 ppm)

**Pérdida por desecación (5.2.10).** Determinar en temperatura mínima de 250 °C, hasta peso constante. Para la forma dihidratada la pérdida está comprendida entre 19,0% y 23,0 %. Para la forma anhidra, como máximo 1,5%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,15 g de la muestra y disolver en 120 mL de agua. Proceder conforme descrito en *Titulaciones complejométricas (5.3.3.4)* para *Calcio*, utilizando edetato disódico 0,1 M SV. Cada mL de edetato disódico 0,1 M SV equivale a 13,614 mg de CaSO<sub>4</sub>.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar legislación vigente.

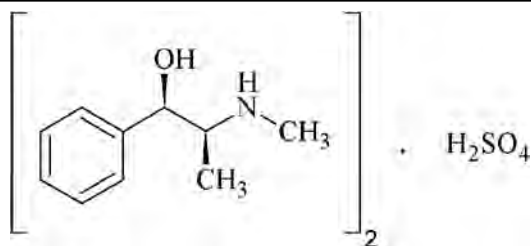
## CATEGORÍA

Adyuvante.



## SULFATO DE EFEDRINA

### Ephedrini sulfas



(C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 428,54  
sulfato de efedrina; 03311  
Sulfato de (αR)-α-[(1S)-1-(metilamino)etil]  
bencenometanol (1:2)  
[134-72-5]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, con relación a sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físico químicas.** Polvo fino o cristales blancos, inodoro y oscurece cuando expuesto a la luz. Temperatura de fusión (5.2.2): cerca de 245 °C, con descomposición.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua y poco soluble en etanol.

#### Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** -32° a -30°, en relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 5% (p/v) en agua.

#### IDENTIFICACIÓN

La prueba de identificación A. puede ser omitida si fueren realizadas las pruebas B., C. y D.

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas observadas en espectro de sulfato de efedrina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 400 nm, de una solución a 0,1% (p/v) en agua, exhibe máximos y mínimos idénticos a los observados en el espectro de solución similar de sulfato de efedrina SQR.

**C.** Disolver 10 mg en 1 mL de agua, añadir 0,1 mL de sulfato cúprico SR y 1 mL de hidróxido de sodio a 20% (p/v). Produce coloración rojo púrpura. Añadir 1 mL de éter etílico y agitar bien. La capa etérea se torna púrpura y la del agua se torna azul.

**D.** Responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Disolver 1 g en 20 mL de agua destilada y añadir 1 gota de rojo de metilo SI. Si la solución se torna roja o rosa, debe cambiar para amarilla por la adición de, como máximo, 0,2 mL de hidróxido de sodio 0,02 M. Si se queda amarilla debe cambiar para roja por la adición de, como máximo, 0,1 mL de ácido sulfúrico 0,04 M.

**Cloruros.** Como máximo 0,15%.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 3 horas. Como máximo 2,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la sustancia. Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Transferir cerca de 0,3 g de la muestra, exactamente pesada, para un embudo de separación y disolver en 10 mL de agua, añadir 3 g de cloruro de sodio y 5 mL de hidróxido de sodio M. Extraer con cuatro porciones de 25 mL de cloroformo. Agitar los extractos cloroformícos reunidos con 10 mL de solución saturada de cloruro de sodio y filtrar a través de algodón embebido con cloroformo. Extraer la capa acuosa con 10 mL de cloroformo y reunir al extracto cloroformíco. Añadir rojo de metilo SI y titular con ácido perclórico 0,1 M SV. Preparar un blanco para la corrección necesaria. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 21,426 mg de (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

#### EMBALAJE Y ALMACENAJE

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Adrenérgico (broncodilatador).

## SULFATO DE EFEDRINA

### SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Mezclar 1 mL de la muestra con 5 mL de etanol, y evaporar en baño maría. El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas observadas en el espectro de sulfato de efedrina SQR, preparado de manera idéntica.

B. Responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba. **pH (5.2.19).** 4,5 a 7,0.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 1,7 UE/ mg de sulfato de efedrina.

### DETERMINACIÓN

Transferir cuantitativamente el equivalente a 250 mg de sulfato de efedrina para un embudo de separación. Añadir 10 mL de agua, 3 g de cloruro de sodio, 5 mL de hidróxido de sodio *M* y extraer con cuatro porciones de 25 mL de cloroformo. Reunir los extractos clorofórmicos y agitar con 10 mL de la solución saturada de cloruro de sodio y filtrar a través de algodón embebido con cloroformo. Separar las fases y añadir 10 mL de cloroformo a la fase acuosa. Reunir los extractos clorofórmicos, añadir rojo de metilo SI y titular con ácido perclórico 0,1 *M* SV en dioxano. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 21,426 mg de  $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$ .

## SULFATO DE ESTREPTOMICINA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Sulfato de estreptomicina polvo para solución inyectable es el polvo estéril de sulfato de estreptomicina para ser reconstituido en agua para inyección. Contiene, por lo menos 90,0% y, como máximo 115,0% de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{39}N_7O_{12}$ .

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver 10 mg del polvo en 5 mL de agua, añadir 1 mL de hidróxido de sodio *M* y calentar en baño maría por 5 minutos. Enfriar, añadir 2 mL de una solución de sulfato férrico amoniacal a 2% (p/v) en ácido sulfúrico 0,5 *M*. Se produce coloración violeta.

**B.** Disolver 0,1 g del polvo de la muestra en 2 mL de agua, añadir 1 mL de una solución de 1-naftol a 10% (p/v) en etanol y 2 mL de solución acuosa de hipoclorito de sodio a 2% (p/v). Se produce coloración rojiza.

C. Responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 5,0 a 8,0. Determinar después de reconstitución con diluyente.

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba. **Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 100 mg de la

muestra. Desecar en estufa a 60 °C, bajo presión reducida (no excediendo 5 mmHg), por tres horas. Como máximo 5,0%.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba. Emplear el método de filtración por membrana.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Contiene, como máximo, 0,25 UE/mg de estreptomicina.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**Nota:** para realización de las pruebas a continuación, utilizar muestreo mínimo de 10 frascos.

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción no visible (5.2.14)*. Preparar solución muestra y solución estándar a 0,2% (p/v) en agua. Transferir 5 mL de cada la solución para balones volumétricos de 25 mL. Añadir a cada balón 1 mL de hidróxido de sodio *M* y calentar por 4 minutos en baño maría hirviendo. Enfriar en agua helada hasta la temperatura ambiente. Añadir, a cada balón, 2 mL de solución de sulfato férrico amoniacal a 2% (p/v) en ácido sulfúrico 0,5 *M*. Completar el volumen con agua, homogeneizar y dejar en reposo por 10 minutos. Preparar el blanco en paralelo, adicionando 5 mL de agua en balón volumétrico de 25 mL y proceder conforme descrito anteriormente a partir de "Añadir a cada balón 1 mL...". Medir las absorbancias en 520 nm (5.2.14), utilizando blanco para ajuste del cero. Calcular la potencia en µg/mL de estreptomicina  $C_{12}H_{39}N_7O_{12}$  en la muestra, a partir de las lecturas obtenidas y de la potencia del estándar.

**B.** Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico por difusión en agar (5.5.3.3.1)*, después reconstituir el contenido de los frascos conforme indicado por el productor.

*Microorganismo: Bacillus subtilis* ATCC 6633

*Solución estándar:* disolver cantidad, exactamente pesada, de sulfato de estreptomicina SQR en *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* para obtener solución a 1 mg/mL. Diluir sucesivamente con la *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* para

obtener soluciones en la banda de concentración adecuada a la curva analítica.

**Solución muestra:** pesar cantidad equivalente de la muestra y diluir, sucesivamente, con la *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* para obtener solución conteniendo 1 mg/mL de base. Diluir con la *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)* para obtener soluciones en las faixas de concentraciones 2,0 µg/mL, 1,0 µg/mL y 0,5 µg/mL.

**Procedimiento:** añadir 20 mL de medio base número 5 en cada placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo número 5 y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico por difusión en agar (5.5.3.3.1)*. Calcular la cantidad, en mg de estreptomycin ( $C_{12}H_{39}N_7O_{12}$ ) en el polvo para solución inyectable, a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

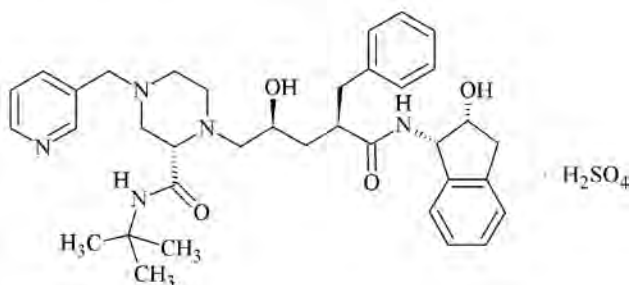
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticamente cerrados, protegidos de la humedad y la temperatura ambiente.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### SULFATO DE INDINAVIR Indinaviri sulfas



$C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4$ ; 711,87

sulfato de indinavir; 04883

Sulfato de 2,3,5-tridesoxi-*N*-[(1*S*,2*R*)-2,3-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il]-5-[(2*S*)-2-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-4-(3-piridinilmetil)-1-piperazinil]-2-(fenilmetil)-*D*-eritro-pentonamida (1:1)

[157810-81-6]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,5% de  $C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4$  y, por lo menos, 13,2% y, como máximo, 14,4% de sulfato, en relación a la sustancia anhidra y libre de etanol.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo amorfo, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, soluble en metanol, muy poco soluble en acetonitrilo y hexano.

## Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 150 °C a 154 °C, con descomposición.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** entre +122° y +129°, en solución acuosa a 1% (p/v), en relación a la sustancia anhidra y libre de etanol. Realizar la lectura a 25 °C en el largo de onda de 365 nm.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de sulfato de indinavir SQR.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución de la muestra a 0,004% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, exhibe máximos en 210 nm y 260 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de sulfato de indinavir SQR.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**D.** La solución de la muestra a 0,5% (p/v) responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Conteúdo de etanol.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo a gas provisto de detector de ionización de llama; columna cromatográfica de 30 m de largo y 0,25 mm de diámetro interno, llenada con polietilenoglicol, con espesor de la película de 0,25 µm; temperatura de la columna de 45 °C, temperatura del inyector de 260 °C y temperatura del detector de 280 °C; utilizar nitrógeno como gas de arrastre; flujo del gas de arrastre de 10 mL/minuto. Al final de cada corrida la temperatura de la columna es aumentada para 230 °C y mantenida por 18 minutos.

**Solución muestra:** transferir, exactamente, cerca de 0,2 g de la muestra para balón volumétrico de 10 mL, disolver en dimetilsulfóxido y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar.

**Solución estándar:** transferir, exactamente, cerca de 6,5 mL de etanol absoluto para balón volumétrico de 100 mL, completar el volumen con dimetilsulfóxido y homogeneizar. Transferir 5 mL de la solución resultante para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con dimetilsulfóxido. Homogeneizar.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 1 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de etanol en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*. Entre 5,0% y 8,0%.

**Pureza cromatográfica.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la fase móvil de 1 mL/minuto.

**Eluyente A:** disolver 0,54 g de fosfato de potasio monobásico y 2,79 g de fosfato de potasio dibásico en 2000 mL de agua.

**Eluyente B:** acetonitrilo.

**Diluyente:** mezcla del *Eluyente A* y *Eluyente B* (50:50).

**Gradiente de la fase móvil:** adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 40	80 → 30	20 → 70	gradiente lineal
40 – 45	30	70	isocrática
45 – 47	30 → 80	70 → 20	gradiente lineal
47 – 52	80	20	isocrática

**Solución prueba:** transferir, exactamente, cerca de 50 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL y disolver en 70 mL de *Diluyente*. Completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar, obteniendo solución a 500 µg/mL.

**Solución estándar:** preparar solución de sulfato de indinavir SQR a 500 µg/mL en *Diluyente*.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no es menor que 4000 platos teóricos/metro. El factor de retención para el pico relativo al indinavir está comprendido entre 3 y 6. El factor de cola no es mayor que 2,0.

**Procedimiento:** inyectar 20 µL de la *Solución prueba*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. No considerar los picos relativos a los solventes. El área de cualquier pico individual, excepto la del pico principal, no es superior a 0,1% del área total de los picos obtenidos. La suma de las áreas de todos los picos, excepto la del pico principal, no es superior a 0,5% del área total de los picos obtenidos.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 1,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

### Sulfato

Pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra, transferir para matraz y disolver en 60 mL de mezcla de metanol y agua (50:50). Utilizar electrodo específico para plomo y electrodo de referencia adecuado. Titular con nitrato de plomo 0,1 M SV determinando el punto final potenciométrica-mente. Cada mL de nitrato de plomo 0,1 M SV equivale a 9,604 mg de sulfato.

### Sulfato de indinavir

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 260 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantenida a 40 °C; flujo de la fase móvil de 1 mL/minuto.

**Tampón fosfato de dibutilamônio:** disolver 3 g de ácido fosfórico y 1,7 mL de dibutilamina en 900 mL de agua. Ajustar el pH en (6,5 ± 0,05) con hidróxido de sodio M.

**Fase móvil:** mezcla de *Tampón fosfato de dibutilamônio* y acetonitrilo (55:45).

**Solución muestra:** transferir, exactamente, cerca de 58 mg de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, añadir 70 mL de *Fase móvil*. Agitar mecánicamente por 15 minutos y dejar en ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con *Fase móvil*. Homogeneizar.

**Solución estándar:** preparar solución de sulfato de indinavir SQR a 0,58 mg/mL en *Fase móvil*, equivalente a 0,5 mg de indinavir por mililitro.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no es menor que 4000 platos teóricos/metro. El factor de cola no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 1,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>36</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, protegido de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.



## CLASE TERAPÉUTICA

Antirretroviral.

**SULFATO DE MAGNESIO  
HEPTAIDRATADO**  
**Magnesii sulfas heptahydricus**

MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O; 246,47  
sulfato de magnesio heptahidratado; 08168  
Sal de magnesio del ácido sulfúrico hidratado (1:1:7)  
[10034-99-8]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de MgSO<sub>4</sub> con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, cristalino, o cristales incoloros brillantes, de sabor amargo y salino.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, muy soluble en agua caliente, prácticamente insoluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ion magnesio (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 5 g de la muestra en agua y diluir para 50 mL con el mismo solvente. La solución obtenida es límpida (5.2.25) e incolora (5.2.12).

**Acidez o alcalinidad.** A 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* añadir una gota de rojo de fenol SI. No más que 0,2 mL de ácido clorhídrico 0,01 M o hidróxido de sodio 0,01 M es necesario para cambiar el color del indicador.

**Arsénico (5.3.2.5).** Determinar en 15 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Proceder conforme descrito en *Método espectrofotométrico, Método I* como máximo 0,0002% (2 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Determinar en 1,2 g de la muestra. Como máximo 0,03% (300 ppm).

**Hierro (5.3.2.4).** Determinar en 5 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Proceder conforme descrito en *Método I* utilizando 10 mL de *Solución estándar de hierro (1 ppm Fe)*. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Pesar, exactamente, cerca de 1 g de la muestra y transferir para crisol previamente calcinado, enfriado en desecador y tarado. Desecar en es-

tufa a 105 °C, por 2 horas, y entonces incinerar en mufla a 400 °C, hasta peso constante. Entre 48,0% y 52,0%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones complejométricas (5.3.3.4)* para *Magnesio*. Pesar, exactamente, cerca de 0,45 g de la muestra. Cada mL de edetato disódico 0,1 M SV equivale a 12,036 mg de MgSO<sub>4</sub>.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

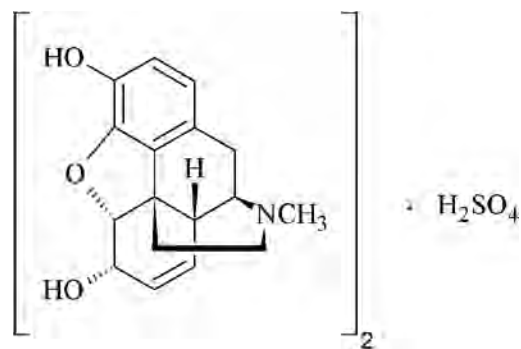
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPEUTICA

Laxante osmótico; utilizado en terapia electrolítica

**SULFATO DE MORFINA**  
**Morphini sulfas**



(C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 668,75  
(C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O; 758,83  
sulfato de morfina; 06114

sulfato de morfina pentahidratado; 09532

Sulfato de (5α,6α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-17-metil-morfinano-3,6-diol (1:2)

[64-31-3]

Sulfato de (5α,6α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-17-metil-morfinano-3,6-diol hidratado (1:2:5)

[6211-15-0]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo 102,0% de (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> con relación a sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco, inodoro.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, ligeramente soluble en etanol, muy poco soluble en tolueno, insoluble en cloroformo y éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

**Poder rotatorio específico (5.2.8):**  $-107^\circ$  a  $-110^\circ$ , en relación a la sustancia anhidra. Determinar en solución a 2% (p/v) en agua.

## IDENTIFICACIÓN

La prueba de identificación A. puede ser omitida si fueren realizadas las pruebas B., C., D., y E. Las pruebas de identificación B., C. y D. pueden ser omitidas si fueren realizadas las pruebas A. y E.

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra desecada a  $145^\circ\text{C}$  por una hora, y dispersa en bromuro de potasio, presenta máximo de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de sulfato de morfina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 250 nm a 300 nm, de la solución muestra a 0,01% (p/v)

preparada en agua, exhibe máximo de absorción en 285 nm idéntico al espectro de solución similar de sulfato de morfina SQR.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra* obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**D.** En cápsula de porcelana, añadir a 1 mg de la muestra, 0,5 mL de solución de formaldehído. Se desarrolla coloración púrpura que se torna violeta.

**E.** Responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

**F.** Responde a las reacciones de alcaloide (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 2% (p/v) de la muestra en agua es clara.

**Acidez.** A 10 mL de la solución descrita en *Aspecto de la solución*, añadir 0,05 mL de rojo de metilo SI. No son necesarios más que 0,2 mL de hidróxido de sodio 0,02 M para desarrollar coloración amarilla.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de amoníaco, acetona, etanol, agua y tolueno (2,5:32,5:24,5:10,5:35) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa 10 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas descritas a continuación.

*Solución (1):* Solución a 20 mg/mL de la muestra en mezcla de agua y etanol (1:1).

*Solución (2):* Disolver 25 mg de fosfato de codeína en 5 mL de la *Solución (1)*, diluir 0,2 mL para 10 mL en mezcla de agua y etanol (1:1).

*Solución (3):* Diluir 0,1 mL de la *Solución (1)* en 20 mL en mezcla de agua y etanol (1:1).

*Solución (4):* Diluir 2 mL de la *Solución (3)* en 5 mL en mezcla de agua y etanol (1:1).

*Solución (5):* Diluir 2 mL de la *Solución (3)* en 10 mL en mezcla de agua y etanol (1:1).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con yodobismutato de potasio SR y dejar secar al aire por 15 minutos. Nebulizar con peróxido de hidrógeno 3% (p/v) SR. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%). Cualquier mancha secundaria obtenida con la *Solución (1)* no puede ser más intensa que la obtenida con la *Solución (3)* (0,5%) y no más que dos manchas pueden ser más intensas que la obtenida con la *Solución (4)* (0,2%). La prueba no es válida a no ser que la mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (2)* muestre dos manchas claramente separadas y que la mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (5)* sea claramente visible.

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 0,2 g de la muestra. Entre 10,4% y 13,4%.

**Cenizas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulación en medio no acuoso* (5.3.4.5). Pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra, disolver en 120 mL de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 66,880 mg de  $(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4), utilizando cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 284 nm; columna de 300 mm y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano; flujo de la *Fase móvil* 1,5 mL/minuto.

*Fase móvil:* disolver, exactamente, cerca de 0,73 g de heptanosulfonato de sodio y, 720 mL de agua. Añadir 280 mL de metanol y 10 mL de ácido acético glacial.

*Solución muestra:* disolver cantidad, exactamente pesada, de la muestra en la *Fase móvil*, para obtener solución conteniendo 0,24 mg/mL.

S

**Solución estándar:** disolver cantidad, exactamente pesada, de sulfato de morfina SQR en la *Fase móvil*, para obtener solución conteniendo 0,24 mg/mL.

Los tiempos de retención relativos son cerca de 1,0 minuto para el sulfato de morfina. El desvío estándar relativo para las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 25 µL de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*; registrar los cromatogramas y medir el área media de los picos. Calcular el tenor de  $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$  en la solución muestra a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Analgésico opioide.

## SULFATO DE MORFINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 92,5% y, como máximo 107,5% de la cantidad declarada de  $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Pesar el equivalente a 20 mg de sulfato de morfina, añadir 5 mL de agua y agitar. Filtrar, y añadir al filtrado 0,05 mL de cloruro férrico SR. Se desarrolla coloración azul.

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Pesar el equivalente a 10 mg de sulfato de morfina y añadir 10 mL de agua. Filtrar, y añadir a 5 mL del filtrado, 0,15 mL de ferricianuro de potasio a 1% (p/v) y 0,05 mL de cloruro férrico SR. Se desarrolla inmediatamente coloración verde que cambia rápidamente para azul.

**C.** El triturado de los comprimidos debe responder las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba. Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

**Medio de disolución:** tampón fosfato pH 6,5, 900 mL *Aparatos:* palas, 50 rpm *Tiempo:* 45 minutos

**Procedimiento:** después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y filtrar. Proceder como descrito en el método **B.** de *Determinación*, salvo que el volumen de inyección deberá ser de 200 µL. Calcular la cantidad de  $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$  disuelta en el medio, comparando los cromatogramas obtenidos con el de la solución de sulfato de morfina SQR, en la concentración de 0,0033% (p/v), preparada en el mismo solvente.

**Tolerancia:** no menos que 70% (Q) de la cantidad declarada de  $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de etanol a 70% (v/v), tolueno, acetona, amoníaco 13,5 M (35:35:32,5:2,5) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa 50 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas descritas a continuación.

**Solución (1):** pesar el equivalente a 25 mg de sulfato de morfina a fin de obtener una solución a 1 mg/mL de la muestra en etanol.

**Solución (2):** disolver cantidad suficiente de sulfato de codeína SQR en la *Solución (1)* a fin de obtener una solución de sulfato de codeína a 1 mg/mL. Retirar una alícuota de esta solución y disolver en etanol, a fin de obtener una solución de sulfato de codeína a 0,005 mg/mL.

**Solución (3):** transferir una alícuota de 2 mL de la *Solución (2)* y diluir en 5 mL de etanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Nebulizar con yoduro de potasio y subnitrito de bismuto SR y dejar secar al aire por 15 minutos. Nebulizar con peróxido de hidrógeno a 3% (p/v). La mancha correspondiente a la codeína y a la morfina presenta coloración gris azulada y rosa respectivamente. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, no es más intensa que aquella de la codeína obtenida con la *Solución (2)* (0,5%). Cualquier otra mancha secundaria obtenida no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (0,5%) y no más que dos manchas son más intensas que la obtenida con la *Solución (3)* (0,2%). La prueba no es válida a no ser que la mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (2)* muestre dos manchas claramente separadas.

S

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 0,1 g de sulfato de morfina para 25 mL de agua y 5 mL de hidróxido de sodio *M*. Añadir 1 g de sulfato de amonio y agitar mecánicamente hasta completa disolución. si necesario dejar en ultrasonido por 10 minutos. Añadir 20 mL de etanol y extraer con cantidades sucesivas de 40, 20, 20, y 20 mL de una mezcla de cloroformo y etanol (3:1). Lavar cada extracto con los mismos 5 mL de agua, filtrar y evaporar el solvente del filtrado. Disolver el residuo obtenido en 10 mL de ácido clorhídrico 0,05 *M* SV, hervir, enfriar y añadir 15 mL de agua. Titular el exceso de ácido clorhídrico con hidróxido de sodio 0,05 *M* SV, utilizando rojo de metilo SI, como indicador. Cada mL de ácido clorhídrico 0,05 *M* SV equivale a 18,970 mg de  $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ .

**B.** Proceder conforme descrito en el método B. de *Determinación* de la monografía *Sulfato de morfina*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Disolver cantidad exactamente pesada de sulfato de morfina en la *Fase móvil*, para obtener solución conteniendo 0,3 mg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de sulfato de morfina SQR en la *Fase móvil*, para obtener solución conteniendo 0,3 mg/mL.

El tiempo de retención es cerca de 6 minutos para el sulfato de morfina. El desvío estándar relativo para las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0 %.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### SULFATO DE MORFINA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo 110,0% de la cantidad declarada de  $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de acetona, metanol e hidróxido de amonio (50:50:1) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa 20 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en mezcla de metanol y agua (1:1), para obtener solución a 0,05% (p/v).

*Solución (2):* disolver cantidad exactamente pesada de sulfato de morfina SQR en mezcla de metanol y agua (1:1), para obtener solución a 0,05% (p/v).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar con la luz ultravioleta de bajo largo de onda (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra* obtenida en el método de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

**C.** Evaporar hasta la sequedad, en baño maría, un volumen equivalente a 5 mg de sulfato de morfina. Disolver el residuo así obtenido en 5 mL de agua y añadir 0,15 mL de ferricianuro de potasio a 1% (p/v) y 0,05 mL de cloruro férrico SR. Se desarrolla cloración gris azulada, que cambia rápidamente para azul.

**D.** Responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** *Cumple la prueba.*

**pH (5.2.19).** 2,5 a 6,5.

## ENSAYO DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en la prueba de *Sustancias relacionadas* de la monografía de *Sulfato de morfina comprimidos*. Aplicar, separadamente, a la placa 10 µL de cada una de las soluciones recientemente preparadas descritas a continuación.

*Solución (1):* diluir el volumen de la solución inyectable en mezcla de etanol y agua (1:1) para obtener una solución de sulfato de morfina a 1% (p/v).

*Solución (2):* disolver cantidad suficiente de sulfato de codeína SQR en la *Solución (1)*, obteniendo una solución de sulfato de codeína a 10 mg/mL. Retirar una alícuota de esta solución y disolver en mezcla de etanol y agua (1:1) obteniendo una solución de sulfato de codeína a 0,05 mg/mL.

*Solución (3):* retirar una alícuota de 2 mL de la *Solución (2)* y diluir en 5 mL de mezcla de etanol y agua (1:1).

La prueba sólo es válida, si el cromatograma obtenido con la *Solución (2)* presenta dos manchas nítidamente separadas. Desconsiderar cualquier mancha que posea factor de retención (Rf) menor que 0,1.



## PRUEBA DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba. Utilizar el método de inoculación directa o filtración en membrana.

**Pirógeno (5.5.2.1).** Cumple la prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Cumple la prueba. Como máximo 14,29 EU/mg de sulfato de morfina.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Sulfato de morfina*. Preparar las soluciones como descrito a continuación.

*Solución muestra:* transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 25 mg de sulfato de morfina para balón volumétrico de 100 mL, utilizando *Fase móvil* como solvente, para obtener una concentración final de 0,25 mg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de sulfato de morfina SQR en la *Fase móvil*, para obtener una solución con concentración final de 0,25 mg/mL.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

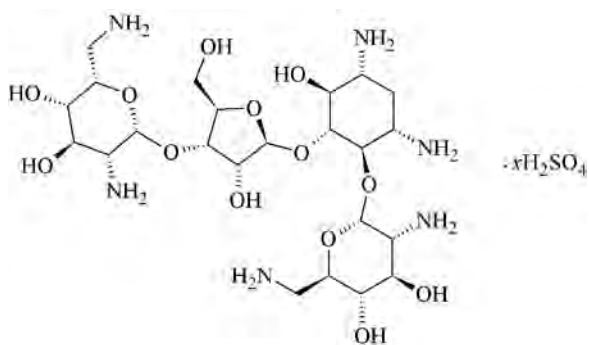
En recipientes de vidrio tipo I, en local fresco y protegido de la luz. Evitar congelamiento.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### SULFATO DE NEOMICINA

Neomycini sulfas



$C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot xH_2SO_4$ ; 614,64 (base)  
sulfato de neomicina; 06284  
Sulfato de neomicina  
[1405-10-3]

Sulfato de neomicina es una mezcla de sulfatos de sustancias producidas por *Streptomyces fradiae* siendo el su principal componente el sulfato de 2-desoxi-4-O- (2,6-diamino-2,6-dideoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosil)-5-O-[3-O-(2,6-diamino-2,6-dideoxi- $\beta$ -L-idopiranosil)- $\beta$ -D-ribofuranosil]-D-estreptamina (neomicina B). Presenta potencia de, por lo menos, 0,6 mg/mg de neomicina, en relación a la sustancia desecada

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco amarillento, higroscópico.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, muy poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en acetona, cloroformo y éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** +53,5° a +59,0°, en relación a la sustancia desecada. Determinar en solución acuosa a 10% (p/v).

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice H, como soporte, y mezcla de metanol, hidróxido de amonio, cloroformo y agua (6:3:2:1), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5  $\mu$ L de una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* preparar solución a 20 mg/mL de la muestra en agua.

*Solución (2):* preparar solución a 20 mg/mL de sulfato de neomicina SQR en agua.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, secar al aire caliente. Nebulizar la placa con ninhidrina a 1% (p/v) en 1-butanol y calentar a 105 °C por dos minutos. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** La *Solución (1)* obtenida en el método **A.** de identificación a 5% (p/v) en agua responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,0 a 7,5. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Sustancias relacionadas 1.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de cloruro de metileno, hidróxido de amonio y metanol (10:20:20), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* preparar solución a 25 mg/mL de la muestra en agua.

*Solución (2):* preparar solución a 0,5 mg/mL de neamina SQR en agua.

*Solución (3):* mezclar a 0,5 mL de la *Solución (1)* con 0,5 mL de la *Solución (2)*.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar entre 100 °C y 105 °C por 10 minutos. Nebulizar con solución de cloruro estañoso y ninhidrina y calentar a 100 °C por 15 minutos. Nebulizar nuevamente con la misma solución y calentar a 110 °C por 15 minutos. Cualquier mancha correspondiente a la neamina obtenida en la cromatografía con la Solución (1) no es más intensa que aquella obtenida con la Solución (2) (2%). La prueba solamente es válida si el cromatograma obtenido con la Solución (3) presenta dos manchas principales bien definidas.

**Sustancias relacionadas 2.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de metanol y cloruro de sodio 20% (p/v) (20:80), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* preparar solución a 8 mg/mL de la muestra en agua.

*Solución (2):* preparar solución a 1,2 mg/mL de sulfato de frameticina SQR en agua.

*Solución (3):* mezclar 5 mL de la *Solución (2)* con 25 mL de agua.

*Solución (4):* preparar solución a 8 mg/mL de sulfato de neomicina SQR en agua.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar entre 100 °C y 105 °C por 10 minutos y nebulizar con ninhidrina etanólica acética SR. Calentar entre 100 °C y 105 °C por 15 minutos. La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (4)*. La mancha con Rf menor (impureza neomicina C) del que la mancha principal no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (2)* (15%), pero es más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución (3)* (3%). La prueba solamente es válida si el cromatograma obtenido con *Solución (4)* presenta mancha con Rf menor que el de la mancha principal.

**Sulfato.** Disolver, exactamente, cerca de 0,25 g de muestra en 100 mL de agua y ajustar para pH 11,0 con solución concentrada de amoníaco. Añadir 10 mL de cloruro de bario 0,1 M SV y aproximadamente 0,5 mg de púrpura de ftaleína. Titular con edetato disódico 0,1 M SV. Añadir 50 mL de etanol cuando la coloración comience a cambiar y continuar la titulación hasta que la coloración violeta azulada desaparezca. Efectuar ensayo en blanco y hacer correcciones necesarias. Cada mL de cloruro de bario 0,1 M SV equivale a 9,606 mg de sulfato (SO<sub>4</sub>). Contiene, por lo menos 27% y, como máximo, 31% de sulfato (SO<sub>4</sub>), con relación a la sustancia desecada.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,1 g de la muestra. Desecar en estufa a vacío a 60 °C, a la una presión que no exceda 5 mm de mercurio, durante tres horas. Como máximo 8,0%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1,0 g de la muestra. Como máximo 1%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Sulfato de neomicina estéril, a muestra cumple con los pruebas de Esterilidad y Endotoxinas bacterianas. Sulfato de neomicina a ser esterilizada durante el proceso de preparación de formas farmacéuticas parenterales, a muestra cumple la prueba de Endotoxinas bacterianas.

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba. Emplear método de filtración por membrana.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** como máximo 1,30 UE/ mg de neomicina.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico por difusión en agar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros.

Microorganismo: *Staphylococcus epidermidis ATCC 12228* o *Staphylococcus aureus ATCC 6538P*.

Medios de cultivo: solución fisiológica estéril para estandarización de inóculo y medio de cultivo número 11 para capa base y para preparación del inóculo.

*Solución muestra:* pesar, exactamente, el equivalente a 25 mg de neomicina y transferir para balón volumétrico de 25 mL con auxilio de *Tampón fosfato de potasio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solución 2)*. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Diluir, sucesivamente, hasta concentración de 0,5 µg/mL, 1 µg/mL y 2 µg/mL, utilizando la *Solución 2* como diluyente, cuando se utilice el microorganismo *Staphylococcus epidermidis ATCC 12228* o hasta concentración de 5 µg/mL, 10 µg/mL y 20 µg/mL, utilizando *Solución 2* como diluyente, cuando se utilice el microorganismo *Staphylococcus aureus ATCC 6538P*.

*Solución estándar:* pesar, exactamente, el equivalente a 25 mg de neomicina SQR y transferir para balón volumétrico de 25 mL con auxilio de la *Solución 2*. Completar el volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Diluir, sucesivamente, hasta concentraciones de 0,5 µg/mL, 1 µg/mL y 2 µg/mL, utilizando la *Solución 2* como diluyente, cuando se utilice el microorganismo *Staphylococcus epidermidis ATCC 12228* o hasta concentración de 5 µg/mL, 10 µg/mL y 20 µg/mL, utilizando *Solución 2* como diluyente cuando se utilice el microorganismo *Staphylococcus aureus ATCC 6538P*.

*Procedimiento:* añadir 20 mL de medio de cultivo número 11 en cada placa, esperar solidificar, añadir 5 mL de inóculo a 1% y proceder conforme descrito en *Ensayo microbiológico por difusión en agar (5.5.3.3.1)*. Calcular el tenor en µg de neomicina en la muestra a partir de la potencia del estándar y de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar* y con la *Solución muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz. Cuando la sustancia es destinada a la producción de parenterales, el rótulo debe indicar si el producto es estéril o si debe ser esterilizado durante el proceso.

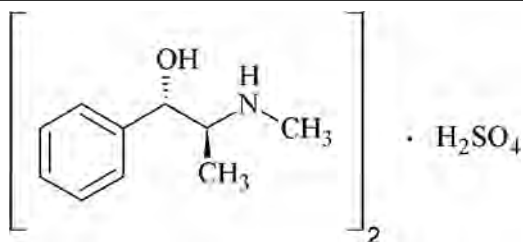
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibiótico.

### SULFATO DE PSEUDOEFEDRINA Pseudoephedrini sulfas



$(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$ ; 428,54  
sulfato de pseudoefedrina; 07522  
Sulfato de  $(\alpha S)$ - $\alpha$ -[(1*S*)-1-(metilamino)etil]-  
bencenometanol (1:2)  
[7460-12-0]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 100,5% de  $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$  con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en agua, fácilmente soluble en etanol y éter etílico.

**Constantes físico químicas.**

*Banda de fusión* (5.2.2). 174 °C a 179 °C.

*Poder rotatorio específico* (5.2.8). +56,0° a +59,0°, en relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 5 % (p/v) en agua.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los

mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de sulfato de pseudoefedrina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 a 400 nm, de solución a 0,05% (p/v) en agua, exhibe máximo en 257 nm, calculado como sustancia desecada no difiriendo en más de 3%.

**C.** Responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**pH** (5.2.19). 5,0 a 6,5. Determinar en solución acuosa a 5% (p/v).

**Metales pesados** (5.3.2.3). Tratar una solución de 1 g de la muestra en 20 mL de etanol a 50% (v/v) con 5 mL de solución de hidróxido de sodio a 5% (p/v) y cinco gotas de sulfuro de sodio SR. Utilizar *Solución estándar de plomo* (10 ppm Pb) en el preparado del estándar. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación** (5.2.9). Determinar en 2 g de la muestra, y estufa a 105 °C, bajo presión reducida, por 2 horas. Como máximo 2,0%.

**Cenizas sulfatadas** (5.2.10). Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Disolver 0,15 g de la muestra en 50 mL de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente. Realizar ensayo en blanco y hacer los ajustes necesarios. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 42,854 mg de sulfato de pseudoefedrina  $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

**D.** Disolver cantidad de la muestra equivalente a 4 mg de salbutamol en 10 mL de agua y filtrar. El filtrado obtenido responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

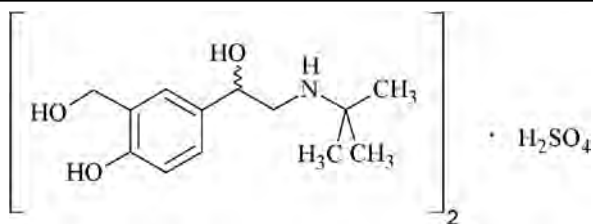
## CLASE TERAPÉUTICA

Descongestionante.

S

## SULFATO DE SALBUTAMOL

### Salbutamoli sulfas



$(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ ; 576,70

sulfato de salbutamol; 07867

Sulfato de  $\alpha^1$ -[[1,1-dimetiletil]amino]metil]-4-hidroxi-1,3-benzenodimetanol (1:2)

[51022-70-9]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ , con relación a la sustancia anhidra.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, poco soluble en etanol, éter etílico y cloroformo.

#### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 157 °C a 158 °C.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de sulfato de salbutamol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 400 nm, de solución de la muestra a 0,008% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M, exhibe máximo de absorción en aproximadamente 276 nm. La absorbancia en 276 nm es de 0,44 a 0,51.

**C.** Disolver 10 mg de la muestra en 50 mL de tetraborato sódico a 2% (p/v). Añadir 1 mL de 4-aminoantipirina a 3% (p/v), 10 mL de ferricianuro de potasio a 2% (p/v) y 10 mL de cloroformo. Agitar y dejar separar las capas. La capa clorofórmica desarrolla coloración rojo anaranjada.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** La solución a 1% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono es límpida (5.2.25).

**Acidez o alcalinidad.** Transferir 0,25 g de la muestra para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua libre de dióxido de carbono. Añadir a 10 mL de esa solución, 0,15 mL de rojo de metilo SI y 0,2 mL de hidróxi-

do de sodio 0,01 M. La solución se torna amarilla. No más que 0,4 mL de ácido clorhídrico 0,01 M es necesario para cambiar el color para rojo.

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte, y mezcla de metil isobutil cetona, alcohol isopropílico, acetato de etilo, agua e hidróxido de amonio (50:45:35:18:3), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 50  $\mu$ L de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en metanol y diluir con el mismo solvente, de modo de obtener solución a 20 mg/mL.

**Solución (2):** disolver cantidad exactamente pesada de sulfato de salbutamol SQR en metanol y diluir con el mismo solvente, para obtener solución a 0,1 mg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Exponer a los vapores de yodo. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la Solución (1), diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la Solución (2) (0,5%) y la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias presentes no es mayor que 2,0%.

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de muestra. Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,9 g de la muestra, transferir para Erlenmeyer de 250 mL y disolver en 50 mL de ácido acético glacial. Añadir dos gotas de azul de oracet B SI y titular con ácido perclórico 0,1 M SV. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 57,670 mg de  $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antiasmático.



## SULFATO DE SALBUTAMOL SOLUCIÓN ORAL

Contiene sulfato de salbutamol equivalente a, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de salbutamol ( $C_{13}H_{21}NO_3$ ). Contienen agentes conservantes y edulcorantes. La solución oral puede contener azúcar.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción visible (**5.2.14**), en la banda de 400 nm a 800 nm, de la solución muestra obtenida en el método A. de *Determinación*, exhibe máximo en 605 nm, idéntico al observado en el espectro de la solución estándar.

**B.** Utilizar volumen de la solución oral equivalente a 4 mg de salbutamol. Disolver en 10 mL de agua y filtrar. El filtrado responde a las reacciones del ion sulfato (**5.3.1.1**).

**C.** A un volumen de la solución oral equivalente a 10 mg de salbutamol añadir 50 mL de tetraborato sódico a 2% (p/v) en agua. Proseguir conforme descrito en la prueba C. de identificación de la monografía de *Sulfato de salbutamol*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba.

**pH (5.2.19).** 3,3 a 5,0.

### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

### DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible (5.2.14)*. Proteger las soluciones de la luz. Transferir volumen de la solución oral equivalente a 8 mg de salbutamol para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 70 mL de agua. Dejar en ultrasonido por 5 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. Transferir 2 mL de esa solución para embudo de separación de 250 mL conteniendo 80 mL de agua. Añadir 4 mL de bicarbonato de sodio a 5% (p/v), 4 mL de sulfato de *NN*-dimetil-*p*-fenilendiamina a 0,1% (p/v) y 4 mL de ferricianuro de potasio a 8% (p/v). Agitar y dejar en reposo por 20 minutos, en la ausencia de luz. Extraer con 2 porciones de 10 mL de cloroformo, recolectar los extractos en balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo procedimiento. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 605 nm, utilizando cloroformo para ajuste

del cero. Calcular la cantidad de salbutamol ( $C_{13}H_{21}NO_3$ ) en la solución oral a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Sulfato de salbutamol comprimidos*. Preparar *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* transferir volumen de la solución oral equivalente a 6 mg de salbutamol para balón volumétrico de 200 mL. Añadir 150 mL de *Diluyente*. Agitar. Completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución a 30 µg de salbutamol por mililitro. Homogeneizar y filtrar.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de salbutamol ( $C_{13}H_{21}NO_3$ ) en la solución oral a partir de las respuestas obtenidas para la *Solución estándar y Solución muestra*.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## SULFATO DE SODIO Natrii sulfas

$Na_2SO_4$ ; 142,04

$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ ; 322,19

sulfato de sodio; 08173

Sal de sodio del ácido sulfúrico (2:1)

[7757-82-6]

Sal de sodio del ácido sulfúrico hidratado (2:1:10)

[7727-73-3]

Contiene, por lo menos 98,5% y, como máximo, 101% de  $Na_2SO_4$ , calculado en la base anhidra.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o cristales transparentes incoloros; sabor salino levemente amargo. Higroscópico.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Una solución 1:20 responde al prueba para el ion sulfato (**5.3.1.1**).

**B.** Una solución 1:20 responde al prueba para el ion sodio (**5.3.1.1**).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** A 10 mL de una solución conteniendo 1 g en 20 mL de agua, añadir una gota de azul de bromotimol SI. Son necesarios, como máximo, 0,5 mL de ácido clorhídrico 0,01 M o 0,5 mL de hidróxido de sodio 0,01 M para cambiar el color de la solución.

**Cloruro (5.3.2.1).** Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 2 g en 10 mL de agua, añadir 2 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y completar el volumen para 25 mL. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Desecar a 105 °C por 4 horas. Para la forma decahidratada, la pérdida está comprendida entre 51% y 57%. Para la forma anhidra, como máximo 0,5%.

## DETERMINACIÓN

Pesar el equivalente a 0,4 g de la muestra anhidra o desecada y disolver en 200 mL de agua y añadir 1 mL de ácido clorhídrico. Calentar hasta ebullición y, gradualmente, añadir pequeñas porciones, con agitación constante, de una solución en exceso de cloruro de bario (cerca de 8 mL). Calentar la mezcla en baño maría por 1 hora. Dejar decantar, filtrar el precipitado y lavar con agua hasta que las aguas de lavado estén libres de cloruros. Secar, calcinar y pesar. La masa de sulfato de bario obtenida multiplicado por 0,6086 representa el equivalente de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes herméticos, con temperatura no superior a 30 °C.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Laxante.

---

**SULFATO FERROSO**  
**Ferrosi sulfas**


---

$\text{FeSO}_4$ ; 151,91

sulfato ferroso; 08176

Sal de hierro (2+) del ácido sulfúrico (1:1)  
[7720-78-7]

Contiene, por lo menos, 86,0% y, como máximo, 90,0% de  $\text{FeSO}_4$ .

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco a amarillo grisáceo.  
**Solubilidad.** Soluble en agua, insoluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ion ferroso (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias insolubles.** Disolver 2 g de la muestra en 20 mL de ácido sulfúrico a 1% (v/v), calentar hasta ebullición y dejar en baño maría, en matraz cubierto, por 1 hora. Filtrar y lavar con ácido sulfúrico a 1% (v/v). Secar el filtro a 105 °C. Como máximo 1 mg de residuo (0,05%).

**Ion férrico.** Disolver, en Erlenmeyer con tapa, 5 g de la muestra en mezcla de ácido clorhídrico y agua libre de dióxido de carbono (1:10) y añadir 3 g de yoduro de potasio. Tapar el frasco y dejar en reposo, protegido de la luz, por 5 minutos. Titular el yodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M SV, utilizando 0,5 mL de almidón SI como indicador, adicionado próximo al final de la titulación. Preparar ensayo en blanco omitiendo la adición de la muestra. La diferencia entre las titulaciones representa la cantidad de yodo liberado por el ion férrico. Como máximo 4,5 mL de tiosulfato de sodio 0,1 M SV son gastados (0,5%).

**Cobre.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción atómica (5.2.13.1)*, utilizar el *Método II*. Transferir 2 g de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, disolver en ácido nítrico a 5% (v/v) y completar el volumen con el mismo solvente. Paralelamente, transferir 0,393 g de sulfato cúprico pentahidratado para balón volumétrico de 100 mL, disolver en agua y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución estándar de cobre (1000 ppm Cu). Diluir esa solución en ácido nítrico a 5% (v/v), para obtener las soluciones estándar. Medir las absorbancias de las soluciones en 324,7 nm. Como máximo 0,005% (50 ppm).

**Manganeso.** Disolver 1 g de la muestra en 40 mL de agua, añadir 10 mL de ácido nítrico y hervir hasta que cese la liberación de humo rojo. Añadir 0,5 g de peroxodisulfato de amonio y hervir por 10 minutos. Eliminar cualquier coloración rosa, eventualmente formada, adicionando, gota a gota, sulfito de sodio a 5% (p/v). Calentar a la ebullición hasta desaparición del olor de dióxido de azufre. Añadir 10 mL de agua, 5 mL de ácido fosfórico y 0,5 g de peryodato de sodio, calentar a la ebullición por 1 minuto y enfriar a temperatura ambiente. La solución obtenida no es más intensamente colorida que la solución estándar preparada en las mismas condiciones, utilizando 1 mL de permanganato de potasio 0,02 M SV y las mismas cantidades de reactivos.

**Sulfato básico.** Disolver 2 g de la muestra en mezcla de 7,5 mL de agua libre de dióxido de carbono y 0,5 mL de ácido sulfúrico 0,5 M. La preparación es levemente turbia.

**Zinc.** A 5 mL de la solución prueba obtenida en *Metales pesados*, añadir 1 mL de ferrocianuro de potasio SR, diluir para 13 mL, con agua, y dejar en reposo por 5 minutos. Cualquier turbidez producida no es más intensa que aquel-

la obtenida por la mezcla de 10 mL de solución estándar de zinc (10 ppm Zn), 2 mL de ácido clorhídrico 7 M y 1 mL de ferrocianuro de potasio SR. como máximo 0,05% (500 ppm).

**Arsénico (5.3.2.5).** Disolver 1 g de la muestra en 10 mL de agua y 15 mL de ácido clorhídrico estaño SR. Destilar 20 mL de esa solución. Al destilado, añadir 0,15 mL de agua de bromo SR, retirar el exceso de bromo con 0,15 mL de cloruro de estaño (II) SR y diluir para 75 mL, con agua. Utilizar 25 mL de la solución obtenida y proceder conforme descrito en *Método visual*. Como máximo 0,0003% (3 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 1 g de la muestra en 10 mL de ácido clorhídrico 7 M, añadir 2 mL de peróxido de hidrógeno concentrado y hervir hasta que el volumen sea reducido para 5 mL. Dejar enfriar, diluir con ácido clorhídrico 7 M para 20 mL y extraer con tres porciones de 20 mL de mezcla de metil isobutil cetona, recientemente destilada, y ácido clorhídrico 7 M (100:1). Dejar en reposo, separar la fase acuosa y evaporar hasta mitad del volumen. Dejar enfriar y diluir para 25 mL, con agua, obteniendo la solución prueba. Neutralizar 7,5 mL de la solución prueba con amoníaco SR y diluir para 15 mL con agua. Utilizar 12 mL de esta solución y proceder conforme descrito en *Método I*. como máximo 0,005% (50 ppm).

#### DETERMINACIÓN

Disolver, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra en mezcla de agua y ácido sulfúrico M (30:20). Titular con sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV, utilizar ferroina SI como indicador. Cada mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV equivale a 15,190 mg de  $\text{FeSO}_4$ .

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antianémico.

### SULFATO FERROSO COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad especificada de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . Los comprimidos deben ser revestidos.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar la cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de hierro elemental con 20 mL de agua y filtrar. Responde a las reacciones del ion ferroso (5.3.1.1).

**B.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Agitar la cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de hierro elemental con 20 mL de ácido clorhídrico SR y filtrar. Responde a las reacciones del ion sulfato. (5.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

#### DETERMINACIÓN

Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir una cantidad de polvo equivalente a 0,5 g de sulfato ferroso para un matraz conteniendo una mezcla de 20 mL de ácido sulfúrico M y 80 mL de agua recientemente hervida y enfriada. Filtrar inmediatamente la solución. Lavar el filtro y el precipitado con pequeñas porciones de la mezcla. Reunir el filtrado y las aguas de lavado, añadir ortofenantrolina SI y titular inmediatamente con sulfato cérico 0,1 M SV. Cada mL de sulfato cérico 0,1 M equivale a 27,80 mg de sulfato ferroso heptahidratado ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ).

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. En el rótulo deben estar especificadas las cantidades de sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4$ ) y de hierro elemental (Fe) por comprimido.

### SULFATO FERROSO HEPTAIDRATADO Ferrosi sulfas heptahydricus

$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; 278,01 Fe; 55,85

sulfato ferroso heptahidratado; 08177

Sal de hierro (2+) del ácido sulfúrico heptahidratado (1:1:7)

[7782-63-0]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 105,0% de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino verde claro o cristales verde azulados, inodoros, de sabor astringente, fluorescentes al aire seco. Se oxida rápidamente en contacto con aire húmedo, formando sulfato férrico básico amarillo amarronado.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución obtenida en *Aspecto de la solución* responde a las reacciones del ion ferroso (5.3.1.1).

**B.** La solución obtenida en *Aspecto de la solución* responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 2,5 g de la muestra en agua exenta de dióxido de carbono, añadir 0,5 mL de ácido sulfúrico *M* y diluir para 50 mL con agua. La preparación obtenida no es más opalescente que la *Suspensión de referencia II* (5.2.25).

**pH (5.2.19).** 3,0 a 4,0. Determinar en solución de la muestra a 5% (p/v) en agua exenta de dióxido de carbono.

**Arsénico (5.3.2.5).** Transferir 1 g de la muestra para balón de fondo redondo de 100 mL provisto de sistema de destilación. Añadir 40 mL de ácido sulfúrico 4,5 *M*, 2 mL de bromuro de potasio a 30% (p/v) y conectar inmediatamente el balón al sistema de destilación. Añadir perlas de vidrio, calentar el balón en llama suave hasta disolución de la muestra y destilar hasta obtener 25 mL de destilado. Transferir el destilado para frasco generador de arsina y lavar el condensador y demás partes del sistema de destilación con pequeñas porciones de agua, acrecentando las aguas de lavado al frasco generador de arsina. Agitar el frasco con movimientos circulares, añadir agua de bromo SR hasta obtener coloración ligeramente amarillenta y diluir con agua a 35 mL. Proceder conforme descrito en *Método espectrofotométrico, Método I*. Como máximo 0,0003% (3 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Determinar en 1,2 g de la muestra, utilizando 1 mL de ácido clorhídrico estándar (HCl 0,01 *M* SV), para el preparado del estándar. Como máximo 0,03% (300 ppm).

**Ion férrico.** Transferir 5 g de la muestra para Erlenmeyer con tapa y disolver con mezcla de 10 mL de ácido clorhídrico y 100 mL de agua exenta de dióxido de carbono. Añadir 3 g de yoduro de potasio, tapar y dejar en reposo al abrigo de la luz por 5 minutos. Titular el yodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 *M* SV utilizando, como indicador, 0,5 mL de almidón SI, adicionado próximo al punto final. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Como máximo 4,5 mL de tiosulfato de sodio 0,1 *M* SV son gastados en la titulación (0,5%).

**Manganeso.** Disolver 1 g de la muestra en 40 mL de agua, añadir 10 mL de ácido nítrico y calentar a la ebullición hasta el desprendimiento de vapores rojos. Añadir 0,5 g de peroxodisulfato de amonio y calentar a la ebullición por 10 minutos. Eliminar cualquier coloración rosa que eventualmente se forme adicionando, gota a gota, solución de sulfato de sodio a 5% (p/v). Calentar a la ebullición hasta desaparecimiento del olor de dióxido de azufre. Añadir 10 mL de agua, 5 mL de ácido fosfórico y 0,5 g de peryodato de sodio, calentar a la ebullición por 1 minuto y enfriar a tem-

peratura ambiente. La solución obtenida no es más intensamente colorida que el estándar preparado en las mismas condiciones, utilizando 1 mL de permanganato de potasio 0,02 *M* SV y las mismas cantidades de reactivos (0,1%).

**Zinc.** Disolver 1 g de la muestra en 10 mL de ácido clorhídrico SR, añadir 2 mL de peróxido de hidrógeno concentrado y calentar a la ebullición hasta reducir el volumen para 5 mL. Enfriar, diluir para 20 mL con ácido clorhídrico SR, transferir para embudo de separación y agitar por 3 minutos con tres porciones de 20 mL de metil isobutil cetona saturada con ácido clorhídrico (preparada agitando 100 mL de metil isobutil cetona recién destilada con 1 mL de ácido clorhídrico SR). Dejar en reposo, separar la capa acuosa y reducir su volumen a la mitad en baño maría. Enfriar, transferir cuantitativamente para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua. A 5 mL de esta solución, añadir 1 mL de ferrocianuro de potasio SR y diluir para 13 mL con agua. Después de 5 minutos, cualquier turbidez desarrollada no es más intensa que aquella producida por la mezcla de 10 mL de solución estándar de zinc (10 ppm Zn), 2 mL de ácido clorhídrico SR y 1 mL de ferrocianuro de potasio SR. Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Disolver 2 g de la muestra en mezcla de 1 mL de ácido sulfúrico SR y 40 mL de agua. Añadir 0,05 g de clorhidrato de hidroxilamina, calentar a la ebullición por 1 minuto. Enfriar a temperatura ambiente, transferir cuantitativamente para balón volumétrico de 50 mL con auxilio de agua y completar el volumen con el mismo solvente (*Solución A*). Transferir 30 mL de la *Solución A* para tubo de Nessler de 50 mL y ajustar el pH entre 3,0 y 4,0 con hidróxido de amonio 6 *M* o ácido acético *M*. Añadir 2 mL de tampón acetato pH 3,5, diluir con agua para 40 mL y homogeneizar. Para el preparado del estándar, transferir 15 mL de la *Solución A* para tubo de Nessler de 50 mL, diluir para 25 mL con agua, ajustar el pH entre 3,0 y 4,0 con hidróxido de amonio 6 *M* o ácido acético *M*, añadir 2 mL de tampón acetato pH 3,5, 3 mL de *Solución estándar de plomo* (10 ppm Pb), diluir para 40 mL con agua y homogeneizar. Añadir al estándar y a la muestra 10 mL de sulfuro de hidrógeno SR, completar los volúmenes con agua y homogeneizar. Dejar en reposo por 2 minutos. Observar los tubos de arriba para abajo, sobre fondo blanco. Cualquier coloración castaña desarrollada en la preparación muestra no es más intensa que la desarrollada en la preparación estándar. como máximo 0,005% (50 ppm).

## DETERMINACIÓN

Disolver, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra en mezcla de 25 mL de ácido sulfúrico *M* y 25 mL de agua exenta de dióxido de carbono. Añadir 2 gotas de ferroina SI y titular inmediatamente con sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV hasta cambio de naranja rojizo para verde pálido. Cada mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV equivale a 27,801 mg de sulfato ferroso heptahidratado ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) y a 5,585 mg de hierro elemental (Fe).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.



## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antianémico.

**SULFATO FERROSO SOLUCIÓN ORAL**

Contiene sulfato ferroso heptahidratado equivalente a, como mínimo, 94,0% y, como máximo, 106,0% de la cantidad declarada de hierro elementar (Fe).

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Responde a las reacciones del ion ferroso (5.3.1.1).

**B.** Responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba.

**pH (5.2.19).** 1,8 a 5,3.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Transferir volumen, exactamente medido, de la solución oral equivalente a cerca de 0,125 g de hierro elementar (Fe) para Erlenmeyer, añadir 80 mL de agua exenta de dióxido de carbono y 20 mL de ácido sulfúrico *M*. Añadir dos gotas de ferroina SI y titular inmediatamente con sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV hasta cambio de naranja rojizo para verde pálido. Cada mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV equivale a 5,585 mg de hierro elementar (Fe).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados. Proteger de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente. En el rótulo deben estar especificadas las cantidades de sulfato ferroso heptahidratado (FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O) y de hierro elementar (Fe) por mililitro de la solución oral.

**SULFURO DE SELENIO**  
**Selenii disulfidum**

SeS<sub>2</sub>; 143,09 Se; 78,96

sulfuro de selenio; 08182 Sulfuro de selenio [7488-56-4]

Contiene, por lo menos, 52,0% y, como máximo, 55,5% de selenio (Se).

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo naranja o castaño rojizo.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua y prácticamente insoluble en solventes orgánicos.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Hervir 50 mg de muestra con 5 mL de ácido nítrico por 30 minutos. Diluir a 50 mL con agua y filtrar. Para cada 5 mL del filtrado añadir 10 mL de agua y 5 g de urea. Calentar hasta ebullición, dejar enfriar y añadir 2 mL de solución de yoduro de potasio a 0,8% (p/v). Una coloración amarilla es producida y oscurece rápidamente (presencia de selenio). Esta solución es utilizada para la prueba de identificación.

**B.** Dejar la solución obtenida en la prueba A. de identificación en reposo por 10 minutos y filtrar. El filtrado obtenido responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Compuestos de selenio solubles.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible (5.2.14)*.

**Solución muestra:** pesar 10 g de muestra, añadir 100 mL de agua y revolver. Dejar bajo agitación constante por una hora y filtrar. Para cada 10 mL del filtrado añadir 2 mL de ácido fórmico, completar para 50 mL con agua y ajustar, con ácido fórmico, el pH en 2,5 ± 0,5. Añadir 2 mL de 3,3'-tetrahidrocloruro de diaminobenzidina SR. Dejar en reposo por 45 minutos y ajustar, con amoníaco 6 M, el pH entre 6,5 ± 0,5. Agitar la solución por un minuto con 10 mL de tolueno y permitir la separación de las fases. Descartar la fase acuosa.

**Solución estándar:** utilizar 10 mL de una solución de ácido selenioso conteniendo 0,5 µg/mL de selenio. Proceder conforme la preparación de la solución muestra a partir de la adición de 2 mL de ácido fórmico.

Determinar las absorbancias de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra* en 420 nm. Utilizar blanco con la misma composición de la solución muestra. La absorbancia de la *Solución muestra* no es mayor que la de la *Solución estándar*. Como máximo 0,0005% (5 ppm).

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 100 mg de la muestra, añadir 25 mL de ácido nítrico humeante y calentar en baño maría por una hora. Dejar enfriar, transferir para un balón volumétrico de 250 mL conteniendo 100 mL de agua y completar para el volumen de 250 mL con agua. Transferir 50 mL de la solución, añadir 25 mL de agua y 10 g de urea y calentar hasta ebullición. Dejar enfriar, añadir 3 mL de almidón SI, 10 mL de solución de yoduro de potasio a 10%

(p/v) y titular inmediatamente con solución volumétrica de tiosulfato de sodio 0,1 M SV. Realizar prueba en blanco. Cada mL de tiosulfato de sodio 0,1 M equivale a 1,974 mg de Se.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antifúngico.

# SULFITO DE SODIO

## Natrii sulfis

Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>; 126,04

sulfito de sodio; 08187

Sal de sodio del ácido sulfuroso (2:1)

[7757-83-7]

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 100,5% de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco e inodoro.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua y muy poco soluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** La solución a 5% (p/v) responde a las reacciones del ion sodio (5.3.1.1).

**B.** La solución a 0,9% (p/v) responde a las reacciones del ion sulfito (5.3.1.1).

**C.** Disolver 5 g de la muestra en agua y completar el volumen para 100 mL con el mismo solvente. A una alícuota de 5 mL añadir 0,5 mL de yodo 0,05 M. La solución resultante es incolora y responde a las reacciones del ion sulfato (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 10 g de la muestra en 25 mL de agua y añadir cuidadosamente 15 mL de ácido clorhídrico. Calentar hasta ebullición. Enfriar y completar el volumen para 100 mL con agua. La preparación obtenida es límpida (5.2.25) e incolora (5.2.12).

**Selenio.** A 3 g de muestra añadir 10 mL de solución de formaldehído y, cuidadosamente, 2 mL de ácido clorhídrico. Calentar en baño maría por 20 minutos. Caso se desarrolle coloración rosa, esta no debe ser más intensa que la de una solución estándar preparada, simultáneamente y en

las mismas condiciones, con 1 g de la muestra adicionada de 0,2 mL de solución estándar de selenio (100 ppm Se). Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Tiosulfatos.** Disolver 2 g de la muestra con 100 mL de agua. Añadir 10 mL de solución de formaldehído y 10 mL de ácido acético. Aguardar 5 minutos. Añadir 0,5 mL de almidón SI y titular con yodo 0,05 M SV. Realizar ensayo en blanco. La diferencia entre los volúmenes gastados en las titulaciones no es mayor que 0,15 mL.

**Zinc.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción atómica* (5.2.13.1), utilizar el *Método I*. Como máximo 0,0025% (25 ppm).

*Solución muestra:* diluir 2 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* a 10 mL con agua.

*Soluciones de referencia:* preparar las soluciones de referencia utilizando solución estándar de zinc (100 ppm Zn), diluyendo con agua, cuando necesario.

Medir la absorbancia en 213,9 nm utilizando lámpara de cátodo hueco como fuente de radiación y llama de aire acetileno.

**Hierro (5.3.2.4).** Utilizar el *Método I*. Determinar en 10 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución*. Proceder conforme descrito en *Ensayo límite para hierro*, empleando 10 mL de *Solución estándar de hierro* (1 ppm de Fe). Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Transferir 20 mL de la solución obtenida en *Aspecto de la solución* para tubo de Nessler de 50 mL. Completar el volumen a 25 mL con agua y proceder conforme descrito en *Ensayo límite para metales pesados*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

## DETERMINACIÓN

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Pesar, exactamente, cerca de 0,25 g de la muestra y transferir para Erlenmeyer conteniendo 50 mL de yodo 0,05 M SV. Agitar hasta completa disolución. Titular el exceso de yodo con tiosulfato de sodio 0,1 M SV, utilizando 1 mL de almidón SI, como indicador. Realizar ensayo en blanco. Cada mL de yodo 0,05 M SV equivale a 6,302 mg de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>.

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

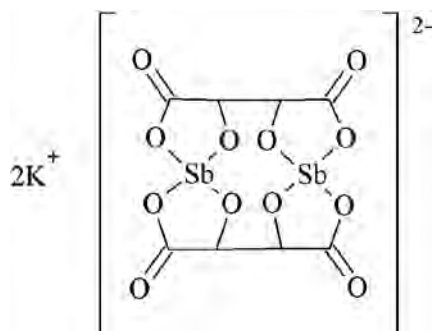
Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Antioxidante.



## TARTRATO DE ANTIMONIO Y POTASIO



$C_8H_4K_2O_{12}Sb_2$ ; 613,83

$C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$ ; 667,87

tartrato de antimonio y potasio; 00352

bis[ $\mu$ -[(2R,3R)-2,3-Di(hidroxi-*kO*)butanodioato(4-)-*kO*<sup>1</sup>: *kO*<sup>4</sup>]]di-antimonato(2-) de potasio (1:2)

[11071-15-1]

bis[ $\mu$ -[(2R,3R)-2,3-Di(hidroxi-*kO*)butanodioato(4-)-*kO*<sup>1</sup>: *kO*<sup>4</sup>]]di-antimonato(2-) de potasio hidratado (1:2:3)  
[28300-74-5]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 103,0% de  $C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$ .

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o incoloro, cristalino. **Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver una pequeña cantidad de un sal de tartrato en dos gotas de peryodato de sodio a 5% (p/v). Añadir una gota de ácido sulfúrico 0,5 *M* y después de 5 minutos, añadir algunas gotas de ácido sulfuroso, seguido de algunas gotas de fucsina decolorada SR. Ocurre formación de coloración rosa en 15 minutos.

**B.** Cuando calentado a la incandescencia, hay quema con liberación de olor de azúcar quemado, llevando a un residuo oscuro. Cuando este residuo es llevado a la llama, esta presenta coloración violeta.

**C.** Disolver 1 g de muestra en 20 mL de agua. Acidificar la solución con ácido clorhídrico y añadir sulfuro de hidrógeno SR. Hay formación de un precipitado anaranjado, soluble en hidróxido de sodio 0,05 *M*.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Disolver 1 g de muestra en 50 mL de agua libre de compuestos orgánicos y titular con ácido clorhídrico 0,01 *M* o con hidróxido de sodio 0,01 *M* en pH 4,5. No es necesario más que 2 mL.

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar el *Método II*. Disolver 0,1 g de muestra en 5 mL de ácido clorhídrico. Añadir 10 mL de una solución recién preparada de 20 g de cloruro estañoso en 30 mL de ácido clorhídrico. Transferir para un tubo de comparación de coloración y dejar en reposo por 30 mi-

nutos. La superficie blanca formada no es más intensa que la producida cuando es utilizada una solución equivalente conteniendo 15  $\mu$ g de arsénico. Como máximo 0,015% (150 ppm).

**Plomo (5.3.2.12).** Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 2 g de muestra. Desecar en estufa, a 105 °C hasta peso constante. Como máximo 2,7%.

### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra y disolver en 50 mL de agua. Añadir 5 g de tartrato sodio y potasio, 2 g de borato de sodio, 3 mL de almidón yodado SI y titular inmediatamente con yodo 0,1 *M* SV hasta el apareamiento de coloración azul persistente. Cada mL de yodo 0,1 *M* SV equivale a 16,70 mg de  $C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

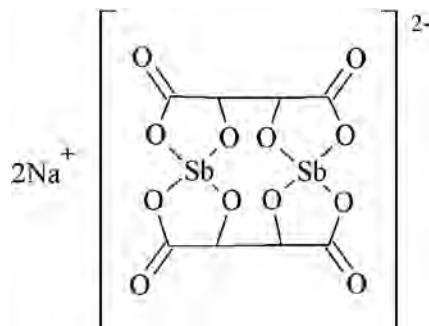
### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CLASE TERAPÉUTICA

Antiparasitario

## TARTRATO DE ANTIMONIO Y SODIO



$C_8H_4Na_2O_{12}Sb_2$ ; 581,61

tartrato de antimonio y sodio; 09845

bis[ $\mu$ -[(2R,3R)-2,3-Di(hidroxi-*kO*)butanodioato(4-)-*kO*<sup>1</sup>: *kO*<sup>4</sup>]]di-antimonato(2-) de sodio (1:2)  
[34521-09-0]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_8H_4Na_2O_{12}Sb_2$  con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o incoloro, cristalino.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua.



## IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver una pequeña cantidad de una sal de tartrato en dos gotas de peryodato de sodio a 5% (p/v). Añadir una gota de ácido sulfúrico 0,5 M y después de 5 minutos, añadir algunas gotas de ácido sulfuroso, seguido de algunas gotas de fucsina decolorada SR. Hay formación de coloración rosa en 15 minutos.

**B.** Responde a las reacciones del ion antimonio (5.3.1.1).

**C.** Responde a las reacciones del ion sodio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Disolver 1 g de muestra en 50 mL de agua libre de dióxido de carbono y titular con ácido clorhídrico 0,01 M o con hidróxido de sodio 0,01 M en pH 4,5. No es necesario más que 2 mL.

**Arsénico (5.3.2.5).** Pesar 0,375 g de muestra y proseguir conforme descrito en *Ensayo límite para arsénico, Método II*. Como máximo 0,0008% (8 ppm).

**Plomo (5.3.2.12).** Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 2 g de muestra. Desecar en estufa, a 105 °C hasta peso constante. Como máximo 6%.

## DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra y disolver en 50 mL de agua. Añadir 5 g de tartrato de sodio y potasio, 2 g de borato de sodio, 3 mL de almidón yodado SI y titular inmediatamente con yodo 0,1 M SV hasta el apareamiento de coloración azul persistente. Cada mL de yodo 0,1 M SV equivale a 14,54 mg de  $C_8H_4Na_2O_{12}Sb_2$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

### TARTRATO DE METOPROLOL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 95,0% y, como máximo, 105,0% de la cantidad declarada de  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar y pulverizar los comprimidos. Transferir cantidad de polvo equivalente a 40 mg de tartrato de metoprolol para embudo de separación. Añadir 25 mL de agua y 4 mL de hidróxido de amonio diluido (1:3). Extraer con 20 mL

de cloroformo, filtrando el extracto cloroformo obtenido a través de sulfato de sodio anhidro previamente humedecido con cloroformo. Evaporar el cloroformo hasta sequedad, congelar el residuo a -18 °C por 30 minutos y dejar alcanzar la temperatura ambiente. El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) del residuo, disperso en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de tartrato de metoprolol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) de la solución muestra obtenida en el método A. de *Determinación*, exhibe máximos y mínimos idénticos a los observados en el espectro de la solución de tartrato de metoprolol SQR.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* fluido gástrico simulado (sin enzima), 900 mL

*Aparatos:* cestas, 100 rpm *Tiempo:* 30 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir en el *Medio de disolución* hasta concentración adecuada. Medir las absorbancias en 275 nm (5.2.14), utilizando el *Medio de disolución* para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$  disuelta en el medio, comparando las lecturas obtenidas con la de la solución de tartrato de metoprolol SQR en la concentración de 0,01% (p/v), preparada en el medio de disolución.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$  se disuelven en 30 minutos.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patógenos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 75 mg de tartrato de metoprolol para balón volumétrico de 200 mL y añadir 150 mL de etanol absoluto. Homogeneizar y dejar en baño de ultrasonido por 15 minutos. Completar el volumen con etanol absoluto, homogeneizar y filtrar. Transferir 20 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con etanol absoluto y homogeneizar. Preparar solución estándar en las mismas condiciones. Medir las absorbancias de las soluciones en 274 nm, utilizando etanol absoluto para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$  en los comprimidos, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (3  $\mu$ m a 10  $\mu$ m), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvil:* disolver 961 mg de 1-pentanosulfonato de sodio monohidratado y 82 mg de acetato de sodio anhidro en una mezcla de 550 mL de metanol y 470 mL de agua, añadir 0,57 mL de ácido acético glacial y homogeneizar.

*Diluyente:* preparar una mezcla de metanol y ácido clorhídrico 0,1 M (1:1).

*Solución muestra:* pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 50 mg de tartrato de metoprolol para balón volumétrico de 50 mL, añadir 30 mL de *Diluyente* y dejar en ultrasonido por 30 minutos. Completar el volumen con el *Diluyente*, homogeneizar y filtrar. Diluir hasta la concentración de 0,5 mg/mL, utilizando *Fase móvil* como solvente.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de tartrato de metoprolol SQR en *Diluyente*, de modo de obtener solución a 1 mg/mL. Diluir hasta la concentración de 0,5 mg/mL, utilizando *Fase móvil* como solvente.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20  $\mu$ L de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

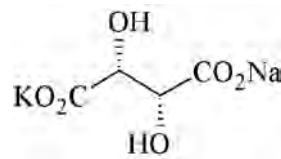
En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## TARTRATO DE POTASIO Y SODIO

### Kalii natrii tartras



$C_4H_4KNaO_6$ ; 210,16

$C_4H_4KNaO_6 \cdot 4H_2O$ ; 282,22

tartrato de potasio y sodio; 09846

Sal de sodio y potasio del ácido (2R,3R)-2,3-diidroxibutanodióico (1:1:1)

[304-59-6]

Sal de sodio y potasio del ácido (2R,3R)-2,3-diidroxibutanodióico hidratado (1:1:1:4)

[6381-59-5]

Contiene por lo menos, 99,0% y como máximo 102,0% de  $C_4H_4KNaO_6$  calculado en la base anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco o incoloro, cristales transparentes.

**Solubilidad.** Muy soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** En 10 mL de una solución a 5% (p/v), añadir 10 mL de ácido acético 6 M. Un precipitado blanco cristalino se forma dentro de 15 minutos.

**B.** Responde a las reacciones del ion tartrato (5.3.1.1).

**C.** Responde a las reacciones del ion potasio (5.3.1.1).

**D.** Responde a las reacciones del ion sodio (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Acidez o alcalinidad.** Disolver 5 g de la muestra en 100 mL de agua. A 5 mL de esa solución añadir 0,1 mL de fenoltaleína SI. Son necesarios como máximo, 0,5 mL de ácido clorhídrico 0,01 M o de hidróxido de sodio 0,01 M para cambiar el color del indicador.

**Amoníaco (5.3.2.6).** En 5 mL de la solución obtenida en el ensayo *Acidez o alcalinidad* realizar *Ensayo límite para amoníaco*. Como máximo 0,004% (40 ppm).

**Bario y oxalatos.** A 5 mL de la solución obtenida en el ensayo *Acidez o alcalinidad*, añadir 3 mL de la sulfato de calcio SR. Dejar en reposo por 5 minutos. Cualquier opalescencia en la preparación no es más intensa que la obtenida con la mezcla de 3 mL de sulfato de calcio SR y 5 mL de agua destilada.

**Calcio (5.3.2.7).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Como máximo 0,02% (200 ppm).

**Cloruro (5.3.2.1).** Como máximo 0,01% (100 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar en 4,8 g de la muestra. Utilizar 0,5 mL de ácido sulfúrico estándar. Como máximo 0,005% (50 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm)

**Agua (5.2.20.1).** Entre 21,0% y 27,0%

## DETERMINACIÓN

Pesar exactamente, cerca de 2 g de la muestra en un crisol de porcelana tarado y llevar a ignición lentamente en el inicio hasta que la sal sea carbonizada, protegiendo la sal carbonizada de la llama todo el tiempo. Enfriar el crisol colocarlo en un matraz de vidrio y quebrar la masa carbonizada con un bastón de vidrio. Sin retirar el bastón de vidrio o el crisol, añadir 50 mL de agua y 50 mL de ácido sulfúrico 0,25 M SV, cubrir el matraz y hervir la solución por 30 minutos. Filtrar y lavar con agua caliente hasta que el último lavado sea neutro al papel tornasol. Enfriar el filtrado y los lavados. Titular el exceso del ácido con hidróxido de sodio 0,5 M SV usando como indicador una mezcla de 10 mL de rojo de metilo SI y 10 mL de cloruro de metiltioninio SR1. Efectuar prueba en blanco. Cada mL de ácido sulfúrico 0,25 M SV equivale a 52,54 mg de  $C_4H_4KNaO_6$ .

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes cerrados

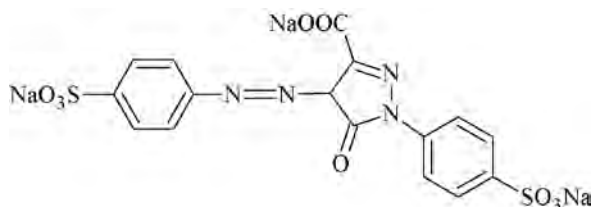
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente

## CATEGORÍA

Catártico.

## TARTRACINA



$C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$ ; 534,36 CI 19140

Sal sódico del ácido 4,5-dihidro-5-oxo-1-(4-sulfofenil)-4-[2-(4-sulfofenil)diazenil]-1H-pirazol-3-carboxílico (3:1) [1934-21-0]

Contiene, por lo menos, 85% de  $C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$ .

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, naranja, brillante e higroscópico. Solución acuosa amarillenta.

**Solubilidad.** Soluble en agua, metanol y glicerol. Poco soluble en etanol. Insoluble en éter etílico, acetona, aceite mineral y grasas.

## IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en ultravioleta y visible (5.2.14), en la banda de 200 nm a 700 nm, de solución a 0,001% (p/v) en acetato de amonio 0,02 M (pH 5,6), exhibe máximos en 426 nm, 257 nm y 203 nm y mínimos en 311 nm y 221 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de tartracina SQR.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Colorantes subsidiarios.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de 1-butanol, etanol, agua, hidróxido de amonio (50:25:25:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente a placa, 2  $\mu$ L de cada una de las soluciones recientemente preparadas como descrito a continuación:

*Solución (1):* 0,25 g de muestra en 10 mL de hidróxido de sodio 0,5 M.

*Solución (2):* 0,05 g de tartracina estándar en 10 mL de hidróxido de sodio 0,5 M.

*Solución (3):* diluir la *Solución (2)* para obtener una solución a 0,05 mg/mL, con el mismo diluyente.

*Solución (4):* diluir la *Solución (1)* para obtener una solución a 0,25 mg/mL, con el mismo diluyente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ambiente y luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color e intensidad aquella obtenida con la *Solución (2)*. Las manchas secundarias obtenidas con la *Solución (1)* no deben ser más intensas que aquellas obtenidas con la *Solución (3)* y la *Solución (4)*. (1%).

Alternativamente puede ser empleada mezcla de 1-butanol, agua, ácido acético glacial (20:12:5) como fase móvil. En lugar de gel de sílice G puede ser usado papel cromatográfico, utilizándose las condiciones anteriormente descritas y observando las manchas también por transparencia.

**Plomo, cobre, estaño, zinc.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción atómica (5.2.13)*. Pesar 2 g de la muestra, usar crisol de sílice y quemar, suavemente, sobre tela de amianto ( $\pm 350$  °C); llevarlo a la mufla durante 12 horas, sin pasar la temperatura de 450 °C. Retirar el crisol y enfriar. Mezclar el residuo con cerca de 2 mL de agua y añadir dos gotas de nitrato de magnesio a 50% (p/v). Secar sobre placa calefactora y retornar a la mu-

fla durante 3 a 4 horas, o hasta que el residuo esté blanco, o amarillento. En seguida, enfriar, gotear 1 a 2 mL de ácido nítrico y 1 mL de agua y calentar sobre placa calefactora hasta que casi se seque. Disolver los nitratos metálicos con 5 mL de agua. Si necesario, centrifugar. Llevar al espectrofotómetro de absorción atómica, calibrado previamente y realizar la lectura de la concentración de cada uno de los metales. Como máximo 0,001% (10 ppm) de plomo, 0,002% (20 ppm) de cobre, 0,025% (250 ppm) de estaño y 0,005% (50 ppm) de zinc.

**Cloruros y sulfatos.** Pesar 0,5 g de la muestra, disolver en 200 mL de agua, acidificar con 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) y titular con nitrato de plata 0,1 M SV en potenciómetro con electrodo combinado de plata. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Pesar 0,5 g de la muestra y disolver con 100 mL de agua en baño maría. Añadir 35 g de cloruro de sodio, exentos de sulfatos y agitar bien. Transferir para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con solución saturada de cloruro de sodio. Homogeneizar. Después de 1 hora, filtrar por papel de filtro y transferir alícuota de 100 mL del filtrado para matraz de 600 mL, diluir hasta 300 mL con agua y acidificar con ácido clorhídrico SR, adicionando leve exceso. Calentar a la ebullición y gotear, con agitación, 25 mL de cloruro de bario a 12% (p/v), o hasta que no haya más precipitación. Dejar en reposo durante cuatro horas. Separar el sulfato de bario por filtración, lavar con agua caliente, secar el papel con el residuo, transferir para crisol seco, previamente pesado y calcinar en mufla a 500 °C durante 1 hora. Enfriar en desecador y pesar. Calcular el tenor de sulfatos por la expresión:

$$\frac{N \times 0,6085 \times 100}{p} = \% \text{ sulfatos}$$

en que

$N$  = gramos de sulfato de bario;

$p$  = gramos de la muestra usados en la precipitación.

Como máximo, 6% de cloruros y sulfatos.

**Sustancias insolubles en agua.** Disolver 5 g de la muestra en 200 mL de agua caliente (80-90 °C) con agitación. Enfriar a temperatura ambiente. Filtrar por placa filtrante, previamente seca y pesada. Lavar con agua fría hasta que las aguas de lavado se tornen incoloras. Secar el filtro con el residuo en estufa a 120 °C durante cuatro horas y pesar. Como máximo, 0,5%.

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar el *Método I*. Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo, 0,0001% (1 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Determinar en 0,5 g de la muestra. Como máximo, 0,004% (40 ppm).

## DETERMINACIÓN

Efectuar las diluciones como descrito en identificación, y leer la absorbancia en el pico máximo en cerca de 426 nm (5.2.14). Calcular el tenor del colorante por la expresión:

$$\frac{A \times 100}{536,6 \times p} = \% \text{ de tartracina en la muestra en } 519 \text{ nm}$$

en que

$p$  = peso de la muestra en gramos en la dilución efectuada.

Alternativamente se puede considerar  $A$  (1%, 1 cm) = 536,6 en 426 nm.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Colorante.

## TEJIDO DE GASA HIDRÓFILA PURIFICADA

Tejido 100% algodón, simple, de baja densidad de hilos por centímetro, tipo tela, suave (exento de almidón, dextrina, colorantes correctivos, azulantes ópticos, álcalis y ácidos), inodoro e insípido.

La gasa hidrófila purificada es un tejido blanco de varios conteos de hilos y pesos, en varios largos y anchos. En la **Tabla 1** hay designación, para cada tipo comercial, el número de hilos y el respectivo gramaje.

t



Tabla 1 - Tipos comerciales de gasas con respectivos números de hilos y gramaje.

Tipo de gasa	Número mínimo de hilos de urdimbre por 10 cm	Número mínimo de hilos de trama por 10 cm	Número mínimo de hilos por 100 cm <sup>3</sup> de área	Gramaje (g/m <sup>2</sup> )	Variación en porcentaje (%)
I	158	138	296	73,0	± 6
II	138	138	276	66,5	± 6
III	118	79	197	38,5	± 6
IV	89	69	158	31,0	± 6
V	79	59	138	26,8	± 6
VI	74	54	128	25,2	± 6
VII	74	34	108	21,3	± 6
VIII	69	29	98	19,3	± 6
IX	59	29	88	16,6	± 6

## CARACTERÍSTICAS

Condicionar la muestra, por lo menos, por 4 horas en atmósfera estándar de humedad relativa  $65\% \pm 2\%$ , a  $20 \pm 2$  °C, antes de realizar las pruebas de *Conteo de hilos*, *Gramaje* y *Poder absorbente*. Retirar la muestra de sus embalajes antes de someterla a la atmósfera condicionante. Si la muestra está en forma de rollos, cortar la cantidad necesaria para la realización de las pruebas, excluyendo los primeros y los últimos dos metros, cuando la cantidad total de muestra disponible así lo permita.

**Conteo de hilos.** Colectar muestra con por lo menos 50 cm de largo y ancho igual al del tejido. Colocar la muestra, sin arrugas y sin tensión, sobre una superficie plana. Comenzar a contar en el espacio entre dos hilos. No efectuar el conteo en el área de las orillas. Colocar la escala sobre la muestra y contar el número de hilos comprendidos en 5 cm. Contar en el sentido del urdimbre, a lo largo del ancho de la muestra. El conteo debe ser realizado en cinco partes diferentes de la muestra. Contar en el sentido de la trama, a lo largo del largo de la muestra. El conteo debe ser realizado en cinco partes diferentes de la muestra. Dividir el número de hilos de cada medida por 5 cm, para determinar el número de hilos por centímetro.

Calcular el promedio aritmético de los cinco conteos efectuados en cada sentido. El promedio, multiplicado por 10, debe estar dentro del intervalo de variación de la **Tabla 1**.

**Largo.** Desdoblar o desenrollar la muestra, extender sin estirar y medir el largo a lo largo de la línea central, utilizando regla graduada. Debe presentar como mínimo 98% del largo declarado.

**Ancho.** Retirar muestra con por lo menos 50 cm de largo, en el ancho total del tejido y a 1 metro de las puntas de los rollos. Medir el ancho con ayuda de regla graduada, en por lo menos tres puntos con intervalos iguales y no superiores a 10 cm, distribuidos a lo largo de la muestra. El promedio de las tres medidas no debe presentar diferencia superior a 1,6 mm del ancho escrito en el rótulo.

**Gramaje.** Cortar tres cuerpos de prueba de la muestra con área igual a 100 cm<sup>2</sup>. Pesar cada cuerpo de prueba en balanza con precisión de 0,001 g. Calcular el promedio de las

masas obtenidas y multiplicar por 100 para expresar el resultado en gramos por metro cuadrado. El gramaje cumple la especificación indicada en la tabla en **Tabla 1**.

**Poder absorbente.** Llenar con agua a una temperatura aproximada de 20 °C en un recipiente de 11 a 12 cm de diámetro. Doblar, con una pinza, un cuadrado de la muestra con cerca de 1 g y alisar la superficie. Depositar cuidadosamente el cuadrado de la muestra sobre la superficie del agua. Determinar con un cronómetro el tiempo necesario para a sumersión total de la muestra. El tiempo de inmersión, expresado por el promedio de los tiempos registrados en el curso de tres ensayos, no debe exceder 10 segundos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias solubles en agua.** Transferir, exactamente, cerca de 20 g de la muestra para un matraz de 1000 mL conteniendo 500 mL de agua purificada. Calentar a la ebullición, durante 15 minutos, adicionando agua hirviendo para conservar el volumen inicial. Filtrar en caliente a través de un embudo, apretando la muestra retenida con un pistilo, de modo de retirar toda el agua. Lavar con dos porciones de 200 mL de agua hirviendo, presionando la gasa después de cada lavado. Colectar el filtrado en balón volumétrico de 1000 mL y completar el volumen con agua. Transferir 400 mL del extracto para cápsula de porcelana previamente tarada y evaporar hasta residuo en baño maría.

*Residuo después de desecación:* Secar el residuo obtenido en *Sustancias solubles en agua* en estufa a 105 °C hasta peso constante. Calcular el porcentaje de residuo con relación a la masa de muestra inicial. Debe ser como máximo 0,25% del peso inicial.

*Residuo después de incineración:* Incinerar el residuo obtenido en *Residuo después de desecación* en mufla a 600 °C hasta peso constante. Calcular el porcentaje de residuo en relación a la masa de muestra inicial. Debe ser como máximo 0,075% del peso inicial.

**Acidez o alcalinidad.** Cortar la muestra de 10 g de tejido con tolerancia de  $\pm 0,1$  g. Hervir, moderadamente 250 mL de agua purificada en un matraz. Sumergir la muestra, cubrir el matraz con placa de Petri o vidrio de reloj y hervir

por 5 minutos más. Manteniendo el matraz y el contenido cubiertos, enfriar hasta la temperatura ambiente. Retirar la muestra con pinza o tenaz y apretar todo el exceso de líquido en el matraz. Determinar el pH del extracto acuoso potenciométricamente (5.2.19). El valor del pH debe situarse entre 5,0 y 8,0.

**Dextrina o almidón.** Gotear sobre la muestra dos a tres gotas de yodo SR. La coloración de la solución en el tejido, después de 30 segundos, permanece amarillenta. Alteración para tonos verdosos indica residuos de dextrina, coloración azul o violeta indica la presencia de almidón.

**Determinación de cenizas sulfatadas (5.2.10).** Pesar, exactamente, cerca de 5 g de la muestra y transferir para crisol previamente tarado. Humedecer con 0,5 mL de ácido sulfúrico *M* y calcinar, cuidadosamente, bajo llama directa, hasta ennegrecimiento de la muestra. Enfriar, añadir al residuo tres a cinco gotas de ácido sulfúrico *M*, y calentar lentamente hasta que no haya más liberación de humo blanco. Incinerar a 800 °C hasta peso constante. El residuo debe ser como máximo 0,2% del peso inicial.

**Sustancias grasosas.** Pesar, exactamente, cerca de 10 g de la muestra y adaptarla al extractor Soxhlet. Pesar un balón de fondo chato de 250 mL conteniendo perlas de vidrio o pedazos de porcelana y añadir al mismo 180 mL de éter etílico. Adaptar el balón al extractor Soxhlet y a la manta calefactora con regulación de temperatura y calentar el conjunto por 5 horas, manteniendo, por lo menos, cuatro reflujos por hora (el extracto etéreo no debe presentar vestigios de coloración azul, verde o parda). Retirar la manta calefactora después del período de extracción y dejar enfriar el conjunto, de modo que queden en el balón algunos mililitros de éter etílico. Desconectar el extractor del balón y evaporar el éter utilizando un flujo leve de nitrógeno por el interior del balón, con cuidado, siempre en el interior de la campana de extracción. Secar el balón en estufa a 105 °C hasta peso constante. Debe ser como máximo 0,7%.

**Colorantes correctivos.** Transferir 10 g de la muestra para percolador. Proceder lentamente a la extracción con etanol hasta la obtención de 50 mL de extracto alcohólico. El percolado, observado sobre fondo blanco, en columna de 20 cm de altura, puede presentar leve coloración amarilla, pero no coloración verde o azul.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Gasa declarada estéril cumple la prueba.

## EMBALAJE Y ACONDICIONAMIENTO

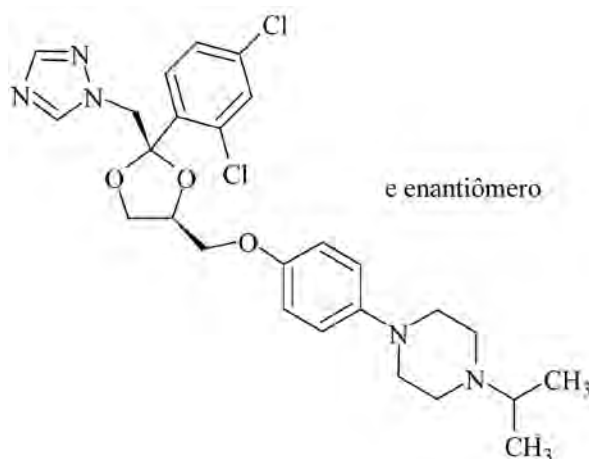
En embalajes bien cerrados. Gasa declarada estéril es embalada para mantener la esterilidad hasta que sea abierta para el uso.

## ETIQUETADO.

Observar la legislación vigente.

## TERCONAZOL

### Terconazolium



$C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$ ; 532,46 terconazol; 08417  
*rel*-1-[4-[[[(2R,4S)-2-(2,4-Diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-4-(1-metiletil)-piperazina  
 [67915-31-5]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco o casi blanco. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en cloruro de metileno, soluble en acetona, parcialmente soluble en etanol.

## Constantes físico químicas.

**Poder rotatorio específico (5.2.8):** -0,10° a +0,10°, en relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 10% (p/v) en cloruro de metileno.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de terconazol SQR, preparado de manera idéntica. Si el espectro obtenido presenta diferencias, disolver la muestra y el estándar, separadamente, en un volumen mínimo de acetona. Dejar evaporar hasta la sequedad y realizar nuevo espectro con los residuos.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de acetato de amonio SR, dioxano y metanol (20:40:40), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

**Solución (1):** disolver 30 mg de la muestra en metanol y diluir a 5 mL con el mismo solvente.

**Solución (2):** disolver 30 mg de terconazol SQR en metanol y diluir a 5 mL con el mismo solvente.

**Solución (3):** disolver 30 mg de terconazol SQR y 30 mg de cetoconazol SQR en metanol y diluir a 5 mL con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire y calentar por 15 minutos. Exponer al vapor de yodo hasta que las manchas aparezcan. La mancha principal obtenida con la Solución (1) corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la Solución (2). La prueba solamente será válida si el cromatograma obtenido con la Solución (3) presentar dos manchas nítidamente separadas.

**C.** A 30 mg de la muestra, en crisol de porcelana, añadir 0,3 g de carbonato de sodio anhidro. Calentar al punto antes de fundirse por 10 minutos. Dejar enfriar. Extraer el residuo con 5 mL de ácido nítrico SR y filtrar. Para 1 mL del filtrado añadir 1 mL de agua. Responde a las reacciones del ion cloruro (5.3.1.1).

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*. Preparar la Solución (1), la Solución (2) y la Solución (3) como descrito a continuación.

**Solución (1):** disolver, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra en metanol y diluir a 10 mL con el mismo solvente.

**Solución (2):** transferir 1 mL de la Solución (1) para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con metanol. Transferir 2,5 mL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con metanol.

**Solución (3):** disolver 2,5 mg de terconazol SQR y 2 mg de cetoconazol SQR en metanol y diluir a 100 mL con el mismo solvente.

Inyectar 20 µL de la Solución (3). El tiempo de retención es cerca de 6 minutos para el cetoconazol y 7,5 minutos para el terconazol. La resolución entre los picos de cetoconazol y de terconazol no debe ser menor que 10. Realizar los ajustes necesarios.

**Procedimiento:** inyectar, separadamente, 20 µL de metanol como blanco, 20 µL de la Solución (1) y 20 µL de la Solución (2). El área de cualquier pico, obtenido en el cromatograma con la Solución (1), con excepción del pico principal, no es mayor del que el área bajo el pico principal, obtenido en el cromatograma con la Solución (2) (0,25%). La suma de las áreas de todos los picos, excepto del pico principal, obtenidos en el cromatograma con la Solución (1), no es mayor que el doble del área bajo el pico principal, obtenido en el cromatograma con la Solución (2)

(0,5%). Descartar cualquier pico obtenido con el blanco o con área menor que 0,2 veces el área bajo el pico principal, obtenido en el cromatograma con la Solución (2).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa entre 100 °C y 105 °C, hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Titulación en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver, exactamente, cerca de 0,15 g de la muestra en 70 mL de mezcla de ácido acético glacial y metiletilcetona (9:1). Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente, en el segundo punto de inflexión. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 17,749 mg de  $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$ .

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 220 nm; columna de 125 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano desactivado (5 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la Fase móvil de 2 mL/minuto.

**Eluyente A:** solución de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio a 3,4 mg/mL.

**Eluyente B:** acetonitrilo.

**Gradiente de la Fase móvil:** adoptar el sistema de gradiente descrito en la tabla a continuación:

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Elución
0 – 10	95 → 50	5 → 50	Gradiente lineal
10 – 15	50	50	Isocrática
15 – 20	95	5	Estabilización

**Solución muestra:** disolver, exactamente, cantidad de la muestra en metanol para obtener solución a cerca de 0,5 mg/mL. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con metanol, obteniendo solución a 50 µg/mL.

**Solución estándar:** disolver, exactamente, cantidad de terconazol SQR en metanol para obtener solución a cerca de 0,5 mg/mL. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con metanol, obteniendo solución a 50 µg/mL.

**Solución de resolución:** disolver 2,5 mg de terconazol SQR y 2 mg de cetoconazol SQR en metanol y diluir a 100 mL con el mismo solvente.

Inyectar réplicas de 20 µL de la Solución de resolución. El tiempo de retención es cerca de 6 minutos para el cetoconazol

nazol y 7,5 minutos para el terconazol. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%. La resolución entre los picos de cetoconazol y de terconazol no debe ser menor que 10. Realizar los ajustes necesarios

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de  $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antifúngico.

### TERCONAZOL CREMA

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de  $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la *Solución muestra* obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximo de absorción en 226,6 nm, idéntico al observado en el espectro de la *Solución estándar*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos aeróbicos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exactamente, cantidad de la crema equivalente a cerca de 14 mg de terconazol para balón volumétrico de 100 mL y añadir 60 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Agitar por 30 minutos para

dispersar la crema y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Diluir, sucesivamente, con el mismo

solvente, hasta concentración de 0,0014% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 226,6 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$  en la crema, a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Por *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación* de la monografía de *Terconazol*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* transferir, exactamente, cantidad de crema equivalente a cerca de 40 mg de terconazol para balón volumétrico de 100 mL y añadir 60 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Agitar por 30 minutos para dispersar la crema, completar el volumen con metanol y homogeneizar. Filtrar, descartando los primeros 5 mL. Transferir 25 mL del filtrado para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con metanol, obteniendo solución con 200 µg/mL. Transferir 15 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con metanol, obteniendo solución a 60 µg/mL.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$  en la crema a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

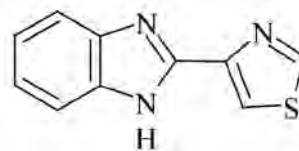
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### TIABENDAZOL Tiabendazolium



$C_{10}H_7N_3S$ ; 201,25  
tiabendazol; 08493  
2-(4-Tiazolil)-1H-benzimidazol  
[148-79-8]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 101,0% de  $C_{10}H_7N_3S$ , con relación a la sustancia anhidra.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.



**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua, poco soluble en cloroformo, etanol y éter etílico. Soluble en ácidos minerales diluidos.

#### Constantes físico químicas.

*Banda de fusión (5.2.2):* 296 °C a 303 °C.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, desecada a 105 °C hasta peso constante, dispersa en bromuro de potasio presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro del tiabendazol SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Pesar 25 mg de la muestra, disolver en ácido clorhídrico 0,1 M y diluir, sucesivamente, en el mismo solvente hasta concentración de 0,0005% (p/v). El espectro de absorción en el ultravioleta (5.2.14) de la solución obtenida, en la banda de 200 nm a 400 nm, exhibe máximo de absorción en 302 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de tiabendazol SQR.

**C.** La mancha principal del cromatograma de la *Solución (2)*, obtenida en *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color e intensidad, a aquella obtenida con la *Solución (3)*.

**D.** Disolver 10 mg de la muestra en 5 mL de ácido clorhídrico M, añadir 5 mg de clorhidrato de *p*-fenilendiamina y agitar hasta disolución. Añadir cerca de 0,1 g de zinc en polvo, mezclar y dejar en reposo por 2 minutos. Añadir 5 mL de sulfato férrico amoniacal SR recién preparado. Se desarrolla coloración azul o azul violeta.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice HF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de agua, acetona, ácido acético glacial y tolueno (2,5:10:25:62,5), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* transferir 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 10 mL. Disolver en metanol y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución (2):* transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con metanol.

*Solución (3):* transferir 25 mg de tiabendazol SQR para balón volumétrico de 25 mL. Disolver en metanol y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución (4):* transferir 1 mL de la *Solución (2)* para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con metanol.

*Solución (5):* transferir 1 mL de la *Solución (2)* para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm).

Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (4)* (1%), y apenas una mancha es más intensa que aquella obtenida en el cromatograma con la *Solución (5)* (0,4%).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Agua (5.2.20.1).** Como máximo 0,5%. **Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Como máximo 0,1%.

#### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver, exactamente, cerca de 0,15 g de la muestra en 30 mL ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV, determinando el punto final potenciométricamente o utilizando cloruro de metilrosanilina SI hasta cambio de color de azul para azul verdoso. Realizar ensayo en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 20,130 mg de C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

#### CLASE TERAPÉUTICA

Antihelmíntico.

### TIABENDAZOL COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en el método **B.** de *Determinación*, exhibe máximo en 302 nm, idéntico al observado en el espectro de la solución estándar. La diferencia entre las absorbancias no debe ser mayor que 3,0%.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **C.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

C. Pesar y pulverizar los comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 20 mg de tiabendazol. Añadir 5 mL de ácido clorhídrico *M*, 5 mg de clorhidrato de dimetil *p*-fenilendiamina y agitar. Añadir 0,1 g de zinc en polvo, mezclar, aguardar por 2 minutos y añadir 10 mL de sulfato férrico amoniacal SR recién preparado. Se produce coloración azul intensa o violeta.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba. Proceder conforme descrito en el método **B.** de *Determinación*.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Utilizar cantidad del polvo equivalente a 0,15 g de tiabendazol y proceder conforme descrito en *Determinación* de la monografía de *Tiabendazol*.

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,1 g de tiabendazol para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 75 mL de ácido clorhídrico 0,1 *M*, calentar en baño maría, por 15 minutos, agitando ocasionalmente, enfriar, completar el volumen para 100 mL con ácido clorhídrico 0,1 *M* e filtrar. Transferir 10 mL del filtrado para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico 0,1 *M*. De esa solución, pipetear 5 mL, transferir para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución a 0,0005% (p/v). Preparar solución estándar de misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones en 302 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 *M* para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_7N_3S$  en los comprimidos a partir de las lecturas obtenidas.

**C.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 300 mm de largo y 4,0 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 mm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 2 mL/minuto.

*Tampón fosfato pH 3,5*: disolver 13,8 g de fosfato de sodio monobásico en 2000 mL de agua. Ajustar el pH de la solución con ácido fosfórico para  $3,5 \pm 0,05$ .

*Fase móvil: mezcla de Tampón fosfato pH 3,5 y metanol (54:46)*.

*Solución muestra*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,2 g de tiabendazol, para un balón volumétrico de 1000 mL, añadir 100 mL de ácido clorhídrico 0,1 *M*, homogeneizar y calentar en baño maría, por 30 minutos. Esperar enfriar a temperatura ambiente y completar el volumen con agua. Homogeneizar y filtrar, descartando los primeros 20 mL del filtrado.

*Solución estándar*: disolver cantidad de tiabendazol SQR, exactamente pesada, en ácido clorhídrico 0,1 *M* y realizar diluciones cuantitativas, si necesario, hasta obtener solución a 2 mg/mL. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con agua, obteniendo solución a 0,2 mg/mL. Homogeneizar.

La eficiencia de la columna no debe ser menor que 960 platos teóricos. El factor de cola para el pico del tiabendazol no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 mL de las *Soluciones muestra y estándar*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_7N_3S$  en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Mantener en recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## TIABENDAZOL POMADA

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{10}H_7N_3S$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (**5.2.14**) en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra obtenida en *Determinación*, exhibe máximo de absorción en 302 nm, idéntico al observado en el espectro de la solución estándar.

**B.** Hechar cantidad de la pomada equivalente a 10 mg de tiabendazol en 5 mL de ácido clorhídrico *M*, añadir 5 mg de clorhidrato de dimetil-*p*-fenilendiamina y homogeneizar. Añadir 0,1 g de zinc en polvo, agitar y dejar en reposo por 2 minutos. Añadir 5 mL de sulfato férrico amoniacal SR. Se desarrolla coloración azul intensa o azul violeta.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo de microorganismos viables totales (5.5.3.1.2).**  
Cumple la prueba.

**Investigación e identificación de patógenos (5.5.3.1.3).**  
Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Pesar cantidad de la pomada equivalente a 50 mg de tiabendazol y transferir, cuantitativamente, para embudo de separación de 250 mL de capacidad con auxilio de 50 mL de éter etílico. Agitar para disolver la pomada y extraer con cuatro porciones de 40 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Reunir el extracto acuoso en balón volumétrico de 250 mL y calentar levemente para eliminar residuos de éter etílico. Enfriar y completar el volumen con ácido clorhídrico 0,1 M. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con ácido clorhídrico 0,1 M, para obtener concentración de 0,0005% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones en 302 nm, utilizando el ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_7N_3S$  en la pomada, a partir de las lecturas obtenidas.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes perfectamente cerrados y al abrigo del calor excesivo.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

**TIABENDAZOL SUSPENSIÓN ORAL**

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{10}H_7N_3S$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución muestra, obtenida en el método **A.** de *Determinación*, exhibe máximo de absorción en 302 nm, idéntico al observado en el espectro de tiabendazol SQR.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método **B.** de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal del cromatograma de la *Solución estándar*.

**C.** Transferir para tubo de ensayo, volumen de suspensión oral equivalente a 50 mg de tiabendazol, añadir 10 mL de ácido clorhídrico M y agitar enérgicamente. Transferir 5 mL para tubo de ensayo, añadir 5 mg de clorhidrato de dimetil *p*-fenilendiamina y agitar. Añadir 0,1 g de zinc en polvo y agitar. Dejar en reposo por 2 minutos. Añadir 5

mL de sulfato férrico amoniacal SR. Se produce coloración azul intensa o azul violeta.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Vaciar completamente el contenido de la cantidad de frascos determinada en la tabla 1 en

*Determinación de volumen (5.1.2)*, previamente agitados, en probetas correspondientes, limpias y secas, provistas de tapa. Observar inmediatamente bajo condiciones adecuadas de visibilidad. El contenido debe escurrir con fluidez, la suspensión debe presentarse homogénea, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas. Después de 24 horas de reposo puede presentar ligera sedimentación que debe resuspender después de agitación.

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba.

**pH (5.2.19).** 3,4 a 4,2. Determinar en la suspensión oral reconstituida conforme indicado en el rótulo.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Emplear uno de los métodos descritos a continuación.

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volumen de la suspensión oral equivalente a 0,25 g de tiabendazol para balón volumétrico de 100 mL, añadir 75 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Calentar en baño maría por 15 minutos, agitando ocasionalmente. Enfriar a temperatura ambiente. Completar el volumen con ácido clorhídrico 0,1 M y filtrar. Diluir, sucesivamente en ácido clorhídrico 0,1 M, hasta concentración de 0,0005% (p/v). Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 302 nm, utilizando ácido clorhídrico 0,1 M para ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_7N_3S$  en la suspensión oral a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 254 nm; columna de 300 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 2,0 mL/minuto.

*Tampón fosfato pH 3,1:* disolver 13,8 g de fosfato de sodio monobásico monohidratado en 2000 mL de agua. Ajustar el pH de la solución con ácido fosfórico en  $3,10 \pm 0,05$ .

*Fase móvil:* mezcla *Tampón fosfato pH 3,1* y metanol (65:35).

*Solución muestra:* transferir volumen de la suspensión oral equivalente a 500 mg de tiabendazol para balón volumétrico de 250 mL, completar el volumen con ácido clorhídrico 0,1 M y homogeneizar. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL, completar el volumen con agua, obteniendo solución a 0,2 mg/mL. Homogeneizar.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de tiabendazol SQR en ácido clorhídrico 0,1 M para obtener solución a 2 mg/mL. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con agua, obteniendo solución a 0,2 mg/mL. Homogeneizar.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución estándar*. La eficiencia de la columna no es menor que 960 platos teóricos. El factor de cola para el pico del tiabendazol no es superior a 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registradas no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_7N_3S$  en la suspensión oral a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes perfectamente cerrados y al abrigo del calor excesivo.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### TINTURA DE YODO FUERTE

Tintura de yodo es constituida de 6,5 g de yodo, en la presencia de yoduro de sodio y etanol diluido. Contiene, por lo menos, 5,85 g y, como máximo, 7,15 g de yodo en 100 mL de solución. El yoduro de sodio puede ser sustituido por el yoduro de potasio y la composición es de, por lo menos, 2,25 g de yoduro en 100 mL de solución.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Añadir una gota de muestra a una solución de almidón a 0,2% (p/v). Un color azul es producido.

**B.** Evaporar cerca de 3 mL de la muestra en baño maría hasta sequedad. El residuo responde a reacción 1 del ion sodio (5.3.1.1).

**C.** El residuo obtenido en la prueba B. de identificación responde a las reacciones del ion yoduro (5.3.1.1.).

#### ENSAYO DE PUREZA

**Alcohol (5.3.3.8).** Proceder conforme descrito en *Determinación del Alcohol*. Entre 82% y 88,5% (v/v).

#### DETERMINACIÓN

**Yodo.** Transferir 5 mL de la tintura de yodo fuerte para Erlenmeyer conteniendo 20 mL de agua. Añadir tres gotas de almidón SI y titular con tiosulfato de sodio 0,1 M SV. Cada mL de tiosulfato de sodio 0,1 M SV equivale a 12,69 mg de yodo (I).

**Yoduro de sodio o yoduro de potasio.** Transferir 5 mL de la tintura de yodo fuerte para Erlenmeyer conteniendo 30 mL de agua y añadir 10 mL de ácido clorhídrico. Titular con yodato de potasio 0,05 M SV hasta coloración marrón clara. Añadir 5 mL de cloroformo y continuar la titulación, agitando vigorosamente hasta la decoloración de la capa clorofórmica. Del volumen de yodato de potasio 0,05 M SV gastado, sustraer mitad del volumen de tiosulfato de sodio 0,1 M SV gastado en el ensayo de determinación para yodo. Cada mL de yodato de potasio 0,05 M SV remanente equivale a 16,6 mg de yoduro de potasio (KI) o a 15,0 mg de yoduro de sodio (NaI).

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos del calor.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### TINTURA DE YODO SUAVE

Tintura de yodo suave es constituida de 2 g de yodo, en la presencia de 2,4 g de yoduro de sodio en 100 mL de etanol a 50% (v/v). Contiene, por lo menos, 1,8 g y, como máximo, 2,2 g de yodo en 100 mL de solución. El yoduro de sodio puede ser sustituido por el yoduro de potasio y la composición es de, como mínimo, 1,35 g en 100 mL de solución.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Añadir una gota de muestra a una solución de almidón a 0,2% (p/v). Un color azul es producido.

**B.** Evaporar 3 mL de la muestra en baño maría hasta sequedad. El residuo responde a la reacción 1 para ion sodio (5.3.1.1) y a las reacciones para yoduro (5.3.1.1).

#### ENSAYO DE PUREZA

**Alcohol (5.3.3.8).** Proceder conforme descrito en *Determinación del Alcohol*. Entre 44% y 50%.

#### DETERMINACIÓN

**Yodo.** Transferir 5 mL de la tintura de yodo suave para Erlenmeyer conteniendo 20 mL de agua. Añadir tres gotas



de almidón SI y titular con tiosulfato de sodio 0,1 M SV. Cada mL de tiosulfato de sodio 0,1 M SV equivale a 12,69 mg de yodo (I).

**Yoduro de sodio o yoduro de potasio.** Transferir 5 mL de la tintura de yodo suave para Erlenmeyer conteniendo 30 mL de agua y añadir 10 mL de ácido clorhídrico. Titular con yodato de potasio 0,05 M SV hasta coloración marrón clara. Añadir 5 mL de cloroformo y continuar la titulación, agitando vigorosamente hasta la decoloración de la capa clorofórmica. Del volumen de yodato de potasio 0,05 M SV gastado, sustraer el volumen de tiosulfato de sodio 0,1 M SV gastado en el ensayo de determinación para yodo. Cada mL de yodato de potasio 0,05 M SV remanente equivale a 15,0 mg de yoduro de sodio (NaI) o a 16,6 mg de yoduro de potasio (KI).

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

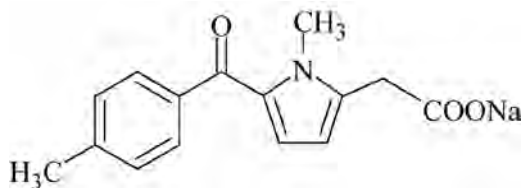
En recipientes bien cerrados, protegidos del calor.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### TOLMETINA SÓDICA

#### Tolmetinum natricum



$C_{15}H_{14}NNaO_3$ ;  
279,27

$C_{15}H_{14}NNaO_3 \cdot 2H_2O$ ; 315,30 tolmetina sódica; 08743  
Sal de sodio del ácido 1-metil-5-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-2-acético (1:1)  
[35711-34-3]

Sal de sodio del ácido 1-metil-5-(4-metilbenzoi)-1H-pirrol-2-acético hidratado (1:1:2)  
[64490-92-2]

Contiene, por lo menos, 98,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{15}H_{14}NNaO_3$  con relación a la sustancia desecada.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino levemente amarillento o naranja.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua y en metanol. Poco soluble en etanol y muy poco soluble en cloroformo.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos obser-

vados en el espectro de tolmetina sódica SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de solución a 10 µg/mL (p/v) en tampón fosfato M/15 pH 7,0, exhibe máximos en los mismos largos de onda observados en el espectro de solución similar de tolmetina sódica SQR.

**C.** Pesar 1 g de muestra y disolver en 20 mL de agua. Responde a las reacciones del ion sodio (5.3.1.1).

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando placa cubierta con, aproximadamente, 0,25 mm de gel de sílice, como soporte, y mezcla de cloroformo y ácido acético glacial (95:5) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,125 g de muestra en 10 mL de metanol (12,5 mg/mL).

*Solución (2):* disolver cantidad, exactamente pesada, de tolmetina sódica SQR en metanol, para obtener una solución con concentración 12,5 mg/mL. Diluir una porción de esa solución, cuantitativamente, en metanol, para obtener una solución con concentración de 62,5 µg/mL.

Desarrollar el cromatograma hasta que el solvente alcance 3/4 del largo de la placa. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida en el cromatograma con la Solución (1) corresponde a la obtenida en el cromatograma con la Solución (2). Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la Solución (1), diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la Solución (2) (2%).

**Impurezas orgánicas volátiles.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a gas* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provisto de detector de ionización de llamas, utilizando mezcla de nitrógeno, aire sintético e hidrógeno (1:1:10) como gases auxiliares a la llama del detector, columna capilar de 30 m de largo y 0,53 mm de diámetro interno, llenada con fase estacionaria ligada a 5% de fenilpolisiloxano y 95% a metilpolisiloxano, con espesor del película de 5 µm; temperatura de la columna de 35 °C a 260 °C (35 °C mantenida durante 5 minutos, aumentada a 175 °C a 8°C por minuto, aumentada a 260 °C a 35 °C y mantenida a esta temperatura por lo menos por 16 minutos), temperatura del inyector a 70 °C y temperatura del detector a 260 °C; utilizar helio como gas de arrastre; flujo del gas de arrastre de 1 mL/minuto.

*Solución muestra:* disolver en 50 mL de agua, libre de compuestos orgánicos, exactamente, cerca de 1 g de la muestra.

*Solución estándar:* preparar una solución, en agua libre de compuestos orgánicos, conteniendo en cada mililitro, 10

µg de cloruro de metileno, 1 µg de cloroformo, 2 µg de benceno, 2 µg de dioxano y 2 µg de tricloroetileno.

Inyectar, separadamente, 1 µL de la Solución muestra y de la Solución estándar en el cromatógrafo a gas. Obtener los cromatogramas y medir el área bajo los picos. Identificar, basado en el tiempo de retención, cualquier pico presente en el cromatograma de la solución muestra. La presencia y la identificación de los picos en el cromatograma deben ser establecidas comparando los cromatogramas de la Solución muestra y Solución estándar. Límites: benceno 2 ppm, cloroformo 50 ppm, dioxano 100 ppm, cloruro de metileno 500 ppm y tricloroetileno 80 ppm. Cumple la prueba.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Utilizar 1 g de muestra. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de muestra. Desecar en estufa al vacío, a 60 °C por 4 horas. Entre 10,4% y 12,4%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Pesar, exactamente, cerca de 0,3 g de la muestra y disolver, bajo calefacción, en 150 mL de ácido acético glacial. Enfriar a temperatura ambiente y titular con ácido perclórico 0,1 M SV determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 27,93 mg de  $C_{15}H_{14}NNaO_3$ . Realizar prueba en blanco.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio.

### **TOXOIDE TETÁNICO ADSORBIDO** **Toxoidum tetanicum adsorbatum**

El toxoide tetánico es anatoxina tetánica diluida en solución salina tamponada y adsorbida por el hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, pudiendo contener un conservante. Es una suspensión opalescente, ligeramente acastañada, que no presenta grumos o partículas extrañas.

La preparación de la toxina tetánica se basa en el sistema de lote semilla, que es una cantidad de ampollas conteniendo *Clostridium tetani* liofilizado, de composición uniforme, obtenido a partir de una cepa liofilizada de procedencia conocida. Los medios de cultivo utilizados para las preparaciones del lote semilla y del inóculo de producción deben permitir el crecimiento de *C. tetani*. El medio de cultivo para preparación de la toxina tetánica no debe contener proteínas de origen animal y ser exento de sustancias capaces de inducir

a reacciones tóxicas y/o alérgicas al ser humano. La toxina tetánica es un filtrado tóxico obtenido a partir del medio de cultivo para preparación de toxina y colectado asépticamente en un único proceso. Al final del cultivo y lisis de las células bacterianas, se verifica la pureza del cultivo por examen microscópico o inoculación de la muestra en medios de cultivo adecuados. El límite de floculación (Lf/ mL) es evaluado, utilizando la técnica de Ramón.

La anatoxina purificada es preparada a partir de una recolección individual o de la mezcla de coletas individuales de anatoxina y, después de proceso de filtración esterilizante, un agente conservante puede ser adicionado. No es permitido el uso de fenol, pues él afecta las propiedades antigénicas del producto. La anatoxina purificada es evaluada cuanto a la concentración de antígeno (Lf/mL), esterilidad y a las pruebas siguientes.

La anatoxina tetánica es obtenida por destoxificación de la toxina tetánica concentrada, por la adición de agentes químicos en condiciones adecuadas de pH y temperatura. El agente químico más utilizado es el formaldehído a la temperatura de 35 °C. Son realizados controles de pH, Lf/ mL y toxicidad específica.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver la muestra con citrato de sodio a pH 9,0 para obtener solución a 10% (p/v). Mantener a 37 °C por, aproximadamente, 16 horas y centrifugar. Utilizar el líquido sobrenadante para la identificación. Otros métodos adecuados pueden ser utilizados para separación del adyuvante. Preparar gel de agar a 1% (p/v) en solución fisiológica tamponada y distribuir en lámina para microscopio, de modo que resulte en fina capa. Colocar en estufa a 37 °C, sin secar. Añadir volumen de 4 mL de agar en la lámina y colocar a la temperatura de 2 °C a 8 °C en cámara húmeda por una hora. Hacer orificios en el gel, manteniendo la misma distancia entre el orificio central y los periféricos. Llenar el orificio central con antitoxina tetánica de referencia y los periféricos con la muestra en diluciones variables. Como control positivo, llenar uno de los orificios con toxoide tetánico fluido. Incubar a 37 °C por 24 horas en cámara húmeda y realizar la lectura en lámpara para contraste. Observar la presencia de línea de precipitación, reacción de identidad entre los componentes analizados.

**B.** Determinar el límite de floculación (Lf/mL) por la técnica de Ramón.

**C.** Atiende a una de las pruebas descritas en *Determinación*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0.

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba.

**Límite de floculación – Técnica de Ramón.** Distribuir en tubos de ensayo volúmenes variables de antitoxina tetánica estandarizada. Añadir en cada tubo un volumen constante

de 1 mL de la muestra. Homogeneizar y colocar en baño maría a una temperatura de 45 °C a 50 °C. Observar constantemente y anotar el primer tubo que presenta floculación y el tiempo necesario. Determinar el Lf/mL de la muestra, multiplicando el volumen de antitoxina de referencia adicionada al tubo por su concentración en Lf.

Una dosis para uso humano no contiene más del que 25 Lf.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Aluminio.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 1,25 mg/dosis individual humana. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Formaldehído residual.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 200 ppm. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Pureza antigénica.** Determinar el tenor de nitrógeno proteico (5.3.3.2) y expresar la concentración en mg/ mL. La pureza antigénica es determinada por la relación de la concentración antigénica en Lf/mL y la concentración de nitrógeno proteico encontrada. El producto presenta pureza antigénica de, por lo menos, 1000 Lf/mg de nitrógeno proteico.

**Timerosal.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 200 ppm. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

**Reversión de toxicidad.** Diluir la muestra para 25 Lf/mL en solución fisiológica y distribuir en dos frascos. Mantener uno de los frascos a la temperatura de 4 °C a 8 °C y el otro a 37 °C, por seis semanas. Inyectar el contenido de cada frasco, por vía subcutánea, en cinco cobayas de 250 a 350 g, siendo el volumen del inóculo de 5 mL por animal. Pesar los animales en el 1°, 2°, 7°, 14° y 21° día. Los animales no pueden presentar señales de intoxicación tetánica y deben aumentar de peso.

**Toxicidad específica.** No diluir la anatoxina si no está concentrada. Diluir la muestra en solución fisiológica para 100 Lf/mL. Inocular 5 mL de la dilución, por vía subcutánea, en cada una de por lo menos cinco cobayas de 250 a 350 g. Observar los animales por 4 semanas. Por lo menos 80% de los animales inoculados tienen que sobrevivir durante el período de observación, sin presentar señales de intoxicación tetánica.

**Toxicidad específica.** Proceder conforme descrito anteriormente para anatoxina tetánica, siendo que la muestra es diluida para 500 Lf/mL y cada cobaya es inoculada con volumen de 1 mL.

## DETERMINACIÓN

**A. Por Determinación del título antitóxico en sueros de animales inmunizados**

*Inmunización y sangría de los animales:* inocular 0,75 mL (mitad de la dosis total humana) de la muestra, por vía subcutánea, en cada una de seis cobayas de 450 a 550 g. Seis semanas después de la inoculación, colectar 5 mL de sangre de cada animal, por punción cardíaca, y extraer el suero. Mezclar volúmenes iguales de los sueros de, por lo menos, cuatro cobayas.

*Control L+/10/50 de la toxina tetánica estandarizada:* distribuir en una serie de tubos de ensayo, volúmenes constantes de antitoxina tetánica de referencia, medida por

estándar internacional, de manera que el volumen a inocular contenga 0,1 UI. Añadir volúmenes variables de toxina tetánica estandarizada e igualar los volúmenes de todos los tubos con solución salina tamponada conteniendo 1% (p/v) de peptona. Homogeneizar e incubar a 37 °C por 60 minutos. Inocular un volumen constante de cada dilución, por vía subcutánea, en cada uno de diez ratones albinos suizos de 17 a 22 g. Observar los animales período de 96 horas después de la inoculación.

*Titulación del suero:* distribuir en una serie de tubos de ensayo, volúmenes variables del suero. Añadir volumen constante de toxina tetánica estandarizada, de manera que el volumen a inocular por animal contenga 1 L+/10/50 (límite muerte). Igualar los volúmenes de todos los tubos con solución salina tamponada conteniendo 1% (p/v) de peptona. Homogeneizar e incubar a 37 °C por 60 minutos. Inocular cada mezcla, por vía subcutánea, por lo menos 10 ratones albinos suizos de 17 a 22 g. Observar los animales un período de 96 horas después de la inoculación y registrar el número de vivos en cada mezcla. Los valores de las dosis efectivas promedio (DE<sub>50</sub>) de la muestra y de la antitoxina de referencia son determinados mediante método estadístico comprobado que comprenda la transformación de los datos obtenidos en regresión lineal (Probit, Logit o Transformaciones Angulares). Calcular la actividad inmunogénica por la ecuación:

$$AI = A/B \times C$$

en que

AI = actividad inmunogénica en UI/mL;

A = DE<sub>50</sub> de la antitoxina de referencia;

B = DE<sub>50</sub> de la muestra;

C = UI/mL de la antitoxina de referencia.

Como mínimo 2 UI/mL o 40 UI/dosis individual humana. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**B. Por Desafío en ratones.** Esta determinación comprueba la actividad inmunogénica del producto, por comparación con un toxoide tetánico de referencia calibrado por un estándar internacional. Separar nueve grupos de, como mínimo, 20 ratones de 11 a 14 g para la realización del ensayo y un grupo de 12 animales, sin inocular, para control de la

toxina de desafío. Efectuar cuatro diluciones de la muestra con solución fisiológica, utilizando un factor de dilución 2. Proceder de la misma forma con el toxoide tetánico de referencia. Inmunizar, por vía subcutánea, con un volumen de 0,5 mL de cada dilución de la muestra por animal. Veintiocho días después de la inmunización, diluir la toxina tetánica estandarizada en solución salina tamponada conteniendo 1% (p/v) de peptona, para contener 200 DL<sub>50</sub>/mL (dosis letal promedio) e inocular cada ratón inmunizado, por vía subcutánea, con un volumen de 0,5 mL de la dosis desafío de toxina estandarizada. Observar los animales hasta 96 horas después de la inoculación y registrar el número de vivos en cada dilución. Paralelamente, como control de la dosis desafío, efectuar diluciones 1:50, 1:100 y 1:200 a partir de la solución de toxina que contiene 200 DL<sub>50</sub>/mL, utilizando el mismo diluyente. Inocular 0,5 mL de cada dilución, por vía subcutánea, en el grupo de 12 animales separados, divididos en grupo de cuatro animales. Observar los animales hasta 96 horas después de la inoculación y registrar el número de muertos en cada dilución. Todos los animales de control del desafío inoculados con la dilución 1:50 deben morir y ninguno de los animales inoculados con la dilución 1:200 debe morir. Calcular las dosis efectivas promedio (DE<sub>50</sub>) de la muestra en prueba y del toxoide de referencia, utilizando un método de análisis estadístico que comprenda la transformación de los datos obtenidos en regresión lineal (Probit, Logit y transformaciones angulares). La banda de respuesta (porcentaje de supervivencia) La banda de respuesta producida (porcentaje de supervivencia) debe estar entre la mayor y la menor dilución utilizada en la muestra prueba y estándar formando la curva de regresión que debe presentar una relación lineal. Los límites de confianza no deben ser amplios, indicando mejor precisión del ensayo cuanto menores fueren sus límites. Calcular la actividad inmunogénica por la ecuación:

$$AI = A / B \times C$$

en que

AI = actividad inmunogénica en UI/mL;  
A = DE<sub>50</sub> de la antitoxina de referencia;  
B = DE<sub>50</sub> de la muestra;  
C = UI/mL de la antitoxina de referencia.

Como mínimo 2 UI/mL o 40 UI/dosis individual humana. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**C. Por Desafío en cobayas.** Esta determinación comprueba la actividad inmunogénica del producto, por comparación con un toxoide tetánico de referencia calibrado por un estándar internacional. Separar ocho grupos de, por lo menos, 16 cobayas de 250 a 350 g para la realización del ensayo y un grupo de 12 animales, sin inocular, para control de la toxina de desafío. Efectuar cuatro diluciones de la muestra con solución fisiológica, utilizando un factor de dilución 2. Proceder de la misma forma con el toxoide tetánico de referencia. Inmunizar, por vía subcutánea, con un volumen de 1 mL de cada dilución de la muestra por animal. Después de 28 días de la inmunización, diluir la toxina tetánica estandarizada en solución salina tamponada conteniendo 1% (p/v) de peptona, de modo de contener 100 DL<sub>50</sub>/mL e inocular cada cobaya inmunizada, por vía

subcutánea, con un volumen de 1 ml de la dosis desafío de toxina estandarizada. Observar los animales hasta 96 horas después de la inoculación y registrar el número de vivos en cada dilución. Paralelamente, como control de la dosis desafío, efectuar diluciones 1:50, 1:100 y 1:200 a partir de la solución de toxina que contiene 100 DL<sub>50</sub>/mL, utilizando el mismo diluyente. Inocular 1 mL de cada dilución, por vía subcutánea, en el grupo de 12 animales separados, divididos en grupo de cuatro animales. Observar los animales hasta 96 horas después de la inoculación y registrar el número de muertos en cada dilución. Todos los animales de control del desafío inoculados con la dilución 1:50 deben morir y ninguno de los animales inoculados con la dilución 1:200 debe morir. Calcular las dosis efectivas promedio (DE<sub>50</sub>) de la muestra y del toxoide de referencia, utilizando un método de análisis estadístico que comprenda la transformación de los datos obtenidos en regresión lineal (Probit, Logit y transformaciones angulares). La banda de respuesta (porcentaje de supervivencia) debe estar comprendida entre 10% y 90%, formando la curva de regresión que debe presentar una relación lineal. Los límites de confianza no deben ser amplios, indicando mejor precisión del ensayo cuanto menores fueren sus límites. Calcular la actividad inmunogénica ecuación:

$$AI = A / B \times C$$

en que

AI = actividad inmunogénica en UI/mL;  
A = DE<sub>50</sub> de la antitoxina de referencia;  
B = DE<sub>50</sub> de la muestra;  
C = UI/mL de la antitoxina de referencia.

Como mínimo 40 UI/dosis individual humana. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple con lo establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## TRETINOÍNA CREMA

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>.

## IDENTIFICACIÓN

El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.



## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Mantener la muestra y sus soluciones al abrigo de la luz directa. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 365 nm; columna de 150 mm de largo y 3,9 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (4  $\mu\text{m}$ ), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/ minuto.

*Tampón fosfato*: disolver 1,38 g de fosfato de sodio monobásico en 1000 mL de agua. Ajustar el pH para 3,0 con ácido fosfórico diluido.

*Diluyente*: mezcla de agua y ácido fosfórico a 10% (v/v) (9:1).

*Fase móvil*: mezcla de *Tampón fosfato* y tetrahydrofurano (55:45). Realizar los ajustes necesarios para que el tiempo de retención sea de 15 minutos.

*Solución muestra*: transferir una cantidad, exactamente pesada, de crema, equivalente a 1 mg de tretinoína para un balón volumétrico ámbar de 50 mL y añadir 20 mL de tetrahydrofurano. Agitar para dispersar la crema, completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar y filtrar. Transferir 5 mL de esta solución para un balón volumétrico ámbar de 25 mL y completar el volumen con la mezcla de tetrahydrofurano y *Diluyente* (3:2). Homogeneizar y filtrar.

*Solución estándar*: disolver una cantidad, exactamente pesada, de tretinoína SQR en tetrahydrofurano para obtener una solución de concentración 0,4 mg/mL. Realizar diluciones sucesivas de esta solución con una mezcla de tetrahydrofurano y *Diluyente* (3:2), hasta obtener una solución de concentración 4  $\mu\text{g/mL}$ .

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 25  $\mu\text{L}$  de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$  en la crema a partir de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar* y *muestra*. El desvío estándar relativo para inyecciones en duplicados debe ser, como máximo, 2,0%.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente..

### TRETINOÍNA GEL

Contiene como mínimo, 90,0% y, como máximo, 120,0% de la cantidad declarada de  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice  $\text{F}_{254}$ , como

soporte, y mezcla de ciclohexano y alcohol isopropílico (10:90), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10  $\mu\text{L}$  de cada una de las soluciones recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: disolver una cantidad de gel equivalente a cerca de 1,25 mg de tretinoína en metanol calentado. Dejar enfriar a temperatura ambiente. Extraer con tres porciones de 50 mL de hexano. Lavar el extracto con 20 mL de agua y filtrar con sulfato de sodio anhidro. Evaporar el filtrado hasta sequedad, en evaporador rotatorio, no excediendo la temperatura de 60 °C. Disolver el residuo en 5 mL de metanol.

*Solución (2)*: solución a 0,25 mg/mL de tretinoína SQR en metanol.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 300 a 450 nm, de la solución muestra obtenida en el método de *Determinación*, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda, idénticos a los observados en el espectro de la solución estándar.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 353 nm; columna de 150 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (10  $\mu\text{m}$ ), mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,4 mL/ minuto.

*Fase móvil*: solución de ácido acético glacial a 0,5% (v/v) en mezcla de metanol y agua (77:23).

*Solución (1)*: utilizar a *Solución (1)* obtenida en el método A. para identificación.

*Solución (2)*: diluir 3 mL de la *Solución (1)* con metanol para 100 mL.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 20 mL de las *Soluciones (1)* y (2), registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. La suma de las áreas bajo los picos secundarios obtenidos con la *Solución (1)* no es mayor que el área bajo el pico principal obtenido con la *Solución (2)*.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Mantener la muestra y sus

soluciones al abrigo de la luz directa. Disolver una cantidad de gel equivalente a cerca de 0,5 mg de tretinoína en cloroformo y completar el volumen para 100 mL de solución con el mismo solvente. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 365 nm, utilizando cloroformo para el ajuste del cero. Calcular la cantidad de  $C_{20}H_{28}O_2$  en el gel a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 1430$ , en 365 nm, en cloroformo.

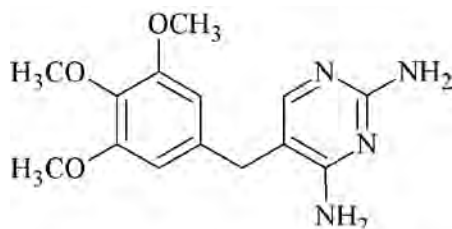
## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### TRIMETOPRIMA Trimethoprimum



$C_{14}H_{18}N_4O_3$ ; 290,32  
trimetoprima; 08921

5-[(3,4,5-Trimetoxifenil)metil]-2,4-pirimidinadiazina  
[738-70-5]

Contiene, por lo menos, 98,5% y, como máximo, 101,0% de  $C_{14}H_{18}N_4O_3$ , con relación a la sustancia desecada.

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino, blanco o blanco amarillento. Prácticamente inodoro. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Muy poco soluble en agua, ligeramente soluble en cloroformo y metanol, poco soluble en etanol y acetona y prácticamente insoluble en éter etílico y tetracloruro de carbono.

### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 199 °C a 203 °C.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de trimetoprima SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Transferir cerca de 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 100 mL y añadir 25 mL de etanol. Dejar en ultrasonido por 10 minutos y completar el volumen con hidróxido de sodio 0,1 M. Transferir 2 mL de esa solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con hidróxido de sodio 0,1 M, para obtener solución a 0,002% (p/v). El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14), en la banda de 230 nm a 350 nm, de la solución a 0,002% (p/v), exhibe máximo en 287 nm, idéntico al observado en el espectro de solución similar de trimetoprima SQR. La absorción máxima no debe diferir más de 3%.

**C.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución prueba*, obtenida en el método **B.** de *Sustancias relacionadas*, corresponde a aquel del pico relativo a la trimetoprima de la *Solución de resolución*.

## ENSAYOS DE PUREZA

### Sustancias relacionadas

**A.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> con soporte, y mezcla de cloroformo, metanol e hidróxido de amonio 6 M (95:7,5:1), como fase móvil. Aplicar separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* transferir 0,2 g de la muestra para balón volumétrico de 10 mL, disolver en mezcla de cloroformo y metanol (9:1) y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución (2):* transferir 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con mezcla de cloroformo y metanol (9:1).

*Solución (3):* transferir 20 mg de trimetoprima SQR para balón volumétrico de 10 mL, disolver en mezcla de cloroformo y metanol (9:1) y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución (4):* transferir 1 mL de la *Solución (3)* para balón volumétrico de 10 mL y completar con mezcla de cloroformo y metanol (9:1). Transferir 1 mL de esa solución para balón volumétrico de 10 mL y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo solución a 20 µg/mL.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa y secar al aire. Nebulizar con mezcla de 1,9 g de cloruro férrico en 20 mL de agua y 0,5 g del ferricianuro de potasio en 10 mL de agua. Cualquier mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución (1)* además de la mancha principal no debe ser más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución (4)* (0,1%) y la suma de las intensidades de las manchas secundarias obtenidas en el cromatograma de la *Solución (1)* corresponde a no más que 0,5%.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 280 nm; columna de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a octadecilsilano (5 µm),

mantenida a temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1,3 mL/minuto.

*Tampón perclorato pH 3,6*: disolver 1,405 g de perclorato de sodio en 950 mL de agua, ajustar el pH en 3,6 con ácido fosfórico y diluir para 1000 mL con agua.

*Fase móvil*: mezcla de *Tampón perclorato pH 3,6* y metanol (7:3). Hacer ajustes, si necesario.

*Solución prueba*: transferir, exactamente, cerca de 25 mg de la muestra para balón volumétrico de 25 mL con auxilio de 15 mL de *Fase móvil*. Dejar en ultrasonido por 10 minutos y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución de resolución*: disolver cantidades, exactamente pesadas, de trimetoprima SQR y de diaveridina en *Fase móvil* y diluir con el mismo solvente, para obtener solución conteniendo, respectivamente, 10 µg/mL y 5 µg/mL de cada sustancia.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución*. La resolución entre los picos de diaveridina y trimetoprima SQR no es menor que 2,5. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar 20 µL de la *Solución prueba*, registrar el cromatograma, por lo menos, 11 veces el tiempo de retención del pico principal y medir las áreas bajo los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la muestra según la ecuación.

$$100\{Fr_i / [\sum(Fr_i) + Fr_i]\}$$

en que

F = factor de respuesta relativo, que es igual a 0,5 para cualquier pico con tiempos de retención relativo de 0,9; 2,3; 2,7 o 10,3 con relación a la trimetoprima; y es igual a 1,0 para cualquier otro pico;

$r_i$  = área bajo el pico de cualquier impureza individual obtenido en la *Solución prueba*;

$r_t$  = área bajo el pico de trimetoprima obtenido en la *Solución prueba*.

Como máximo 0,1% de cualquier impureza individual. La suma de los porcentuales de todas las impurezas presentes no es mayor que 0,2%. No considerar picos relativos al solvente.

**Pérdida por desecación (5.2.9)**. Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa a 105 °C, por 4 horas o hasta peso constante. Como máximo 0,5%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10)**. Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Titulaciones en medio no acuoso (5.3.3.5)*. Disolver 0,3 g de la muestra en 60 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,032 mg de



## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

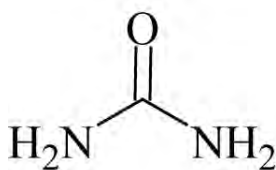
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antibacteriano.

**UREA**  
Ureum



CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O; 60,06  
urea; 01711  
Urea  
[57-13-6]

Contiene, por lo menos, 99,0% y, como máximo, 100,5% de CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O, con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo blanco, cristalino, o cristales transparentes, levemente higroscópicos. Prácticamente inodoro, pero puede gradualmente desarrollar olor de amoníaco después de largo período de almacenamiento.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua, soluble en etanol, prácticamente insoluble en cloroformo y en éter etílico.

### Constantes físico químicas.

**Banda de fusión (5.2.2):** 132 °C a 135 °C.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en infrarrojo (5.2.14) de la muestra, previamente desecada, dispersa en bromuro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de urea SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** Calentar 0,5 g de la muestra en tubo de ensayo. Hay licuefacción con liberación de amoníaco. Proseguir la calefacción hasta la turbidez del líquido y enfriar. Disolver la masa fundida en 10 mL de agua, añadir 1 mL de hidróxido de sodio SR y una gota de sulfato cúprico SR. Se desarrolla coloración violeta rojiza.

**C.** Disolver 0,1 g de la muestra en 1 mL de agua y añadir 1 mL de ácido nítrico SR. Se produce precipitado blanco cristalino de nitrato de urea.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Residuo insoluble en etanol.** Disolver 5 g de la muestra en 50 mL de etanol levemente calentado. Si algún residuo insoluble es observado, filtrar la solución en papel de filtro tarado. Lavar el residuo y el papel de filtro con 20 mL de etanol levemente calentado y desecar en estufa a 105 °C por 1 hora. Como máximo 2 mg (0,04%).

**Amoníaco (5.3.2.6).** Disolver 10 g de la muestra en 50 mL de agua. Utilizar 0,1 mL de la solución. Como máximo 0,05% (500 ppm).

**Cloruros (5.3.2.1).** Determinar en 5 g de la muestra. Como máximo 0,007% (70 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar en 2 g de la muestra. Utilizar 0,4 mL de solución estándar de ácido sulfúrico 0,005 M. Como máximo 0,012% (120 ppm).

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método I*. Determinar en 2 g de la muestra. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra, en estufa a 105 °C, por 2 horas. Como máximo 1,0%.

**Cenizas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,1%.

### DETERMINACIÓN

Pesar, exactamente, cerca de 0,5 g de la muestra, disolver en agua y diluir para 200 mL con el mismo solvente. Proseguir conforme descrito en *Determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl – semimicrodeterminación (5.3.3.2.2)*, utilizando 2 mL de la solución obtenida. Cada mL de ácido sulfúrico 0,005 M SV equivale a 0,303 mg de CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### CLASE TERAPÉUTICA

Queratolítico.





## VACUNAS PARA USO HUMANO

### Vaccina ad usum humanum

Las vacunas para uso humano son medicamentos, generalmente, de carácter profiláctico, capaces de inducir inmunidad específica frente a un agente infeccioso. Su eficacia y seguridad deben ser comprobadas por medio de estudios aprobados por la autoridad nacional de control de calidad.

Las vacunas pueden ser constituidas por microorganismos inactivados, microorganismos atenuados, sustancias por ellos producidas y fracciones antigénicas. Los métodos empleados para preparación de vacunas dependen de cada tipo de producto y deben obedecer normas de buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos.

Durante los procesos de producción de las vacunas algunas sustancias, como estabilizantes, adyuvantes y conservantes, pueden ser adicionadas. En el producto final concentraciones muy bajas de antibióticos son permitidas, con excepción de estreptomicina y de penicilina y sus derivados. Si suero de origen animal es utilizado en el proceso de producción, el producto final no puede haber más que 50 ng/dosis de proteínas derivadas del suero. Si albumina humana es usada, se tiene que demostrar ausencia de anticuerpos para hepatitis B, hepatitis C y HIV 1 y 2.

### VACUNAS BACTERIANAS

Las vacunas bacterianas son producidas en medios líquidos o sólidos, utilizando cepas adecuadas y constituyen bacterias inactivadas, bacterias atenuadas (vivas) o sus componentes antigénicos. Se presentan bajo la forma de un líquido incoloro o con diferentes grados de opacidad o liofilizadas.

Para preparación de esas vacunas, pueden ser utilizadas tanto la totalidad de los microorganismos cultivados en medios de cultivo adecuados, cuanto fracciones de esos agentes microbianos. Las vacunas inactivadas deben ser preparadas por métodos físicos o químicos, que no destruyan su capacidad antigénica, mientras que vacunas de bacterias vivas son producidas con cepas atenuadas, capaces de inducir inmunidad frente a microorganismo de la misma especie o especie antigénicamente relacionada.

### TOXOIDES BACTERIANOS

Los toxoides bacterianos son toxinas destoxificadas por tratamientos físico químicos, que a pesar de perder su capacidad tóxica, mantienen la actividad inmunogénica. La producción se basa en el sistema de lote semilla de cepas de microorganismos específicos, cultivados en medios de cultivo libres de sustancias que puedan causar efectos tóxicos, alérgicos y otras reacciones indeseables al ser humano.

Los toxoides pueden ser presentados bajo la forma líquida o liofilizada y, en ambos casos, pueden ser purificados o adsorbidos. Los adsorbidos se presentan bajo la forma de suspensión opalescente de coloración blanca o ligeramente acastañada y pueden formar sedimento en el fondo del recipiente de envase.

## VACUNAS VIRALES

Las vacunas virales consisten en suspensión de virus atenuados, inactivados o fracciones de ellos, pudiendo presentarse bajo la forma liofilizada o suspensión. Concentraciones muy bajas de antibióticos pueden estar presentes, excepto estreptomicina, penicilina y sus derivados. El producto no puede contener más que 50 ng/dosis de proteínas derivadas del suero de origen animal. Si albumina humana es utilizada, se tiene que demostrar ausencia de anticuerpos para hepatitis B, hepatitis C y HIV 1 y 2.

La producción de la vacuna es basada en el sistema de lote semilla y la cepa de virus utilizada debe demostrar inmunogenicidad adecuada, así como ser segura al ser humano. La réplica de la cepa viral de vacuna es obtenida en sistema hospedero (animales, embriones de aves o cultivo de células) apropiado y las metodologías de producción están indicadas en las monografías de cada producto.

En el caso de utilización de cultivo de células de mamíferos para replicación del virus de vacuna separar para control, 5% o 500 mL, lo que sea mayor en volumen. Al final de la producción de la vacuna, esas cultivos de células no pueden presentar efecto citopatogénico (ECP). Además de eso, alícuotas del medio de crecimiento son inoculadas en medios de cultivo apropiados, a fin de comprobar ausencia de microorganismos contaminantes (hongos, bacterias y micoplasmas). Las células deben demostrar, también, ausencia de otros agentes contaminantes, principalmente virus provenientes de la especie animal, de la cual el cultivo de célula fue derivada, por medio de ensayo de hemadsorción con hemácias de cobayas e inoculación en cultivos de células, animales de laboratorio y huevos embrionados.

Caso el cultivo de célula utilizada sea de linaje primario de embrión de aves, además de los controles mencionados en el párrafo anterior, las granjas proveedoras de los huevos deben demostrar condiciones adecuadas de producción en ambientes exentos de patógenos específicos. Regularmente, las aves son monitoreadas cuanto a infecciones causadas por retrovirus, virus de Newcastle, virus parainfluenza, virus de la variola, virus de la encefalomiелitis, virus de la laringotraqueitis, virus de la reticuloendoteliosis, virus de Marek, adenovirus, virus influenza, micobacterias, *Haemophilus paragallinarum*, *Salmonella gallinarum*, *Salmonella pullorum*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* entre otros agentes patogénicos de aves.

En el caso que el cultivo de célula utilizada sea de linaje primario de riñón de conejo (*Oryctolagus cuniculus*), además de los controles mencionados en el tercer párrafo, los conejos deben ser criados en condiciones adecuadas de control microbiológico y monitoreados regularmente cuanto a infecciones causadas por hongos, bacterias y virus, como coccidiosis, mixomatosis, variola, fibromatosis, herpesvirus, tuberculosis, *Nosema cuniculi*, toxoplasmosis, entre otras infecciones causadas por microorganismos que están naturalmente en conejos. Mientras que, para utilización de cultivo de células de linaje primario de riñón de mono, los animales tienen que ser saludables y nunca haber sido utilizados para otras finalidades. Antes de retirar

los riñones de los animales, ellos deben ser mantenidos en cuarentena por período de no menos que seis semanas y demostrar estar libres de anticuerpos para el virus B (*herpes virus*) y para el virus de la inmunodeficiencia.

Si son utilizadas células diploides humanas o células de linaje continuo, ellas tienen que ser procedentes de un banco de células certificado por la autoridad del control nacional y demostrar ausencia de microorganismos contaminantes, conforme descrito en el tercer párrafo. No pueden ser tumorigénicas y son identificadas cuanto a la especie de origen. El número de pasajes de las células diploides humanas no puede pasar a dos tercios de su número máximo de paso y su cariotipo tiene que ser normal. Cuando la vacuna es producida en células de linaje continuo, el "banco" de virus debe ser purificado por un proceso que compruebe que en el producto final el ADN residual es inferior a 100 µg por dosis.

El suero y la tripsina empleados en el preparado del cultivo de célula deben estar exentos de microorganismos contaminantes (bacterias, hongos, micoplasmas y virus). Además de eso, el suero debe ser procedente de rebaños con certificados de ausencia de encefalopatía espongiiforme bovina.

## VACUNAS COMBINADAS

Las vacunas combinadas se constituyen de mezcla de dos o más antígenos diferentes y pueden ser presentadas bajo la forma liofilizada o de suspensión. Estos inmunobiológicos pueden poseer en su formulación, microorganismos atenuados, microorganismos inactivados, sustancias producidas por ellos y fracciones antigénicas. El proceso de producción y control de la calidad debe obedecer al mencionado en la monografía específica de cada producto presente en esta vacuna.

## IDENTIFICACIÓN

Proceder conforme descrito en la monografía específica.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito en la monografía específica.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

### Aluminio

**A. Proceder conforme descrito en Espectrometría de absorción visible (5.2.14).**

**Tampón acetato:** disolver 27,5 g de acetato de amonio en 50 mL de agua bidestilada y añadir 0,5 mL de ácido clorhídrico a 25% (p/v). Completar el volumen para 100 mL con agua bidestilada.

**Tampón carbonato:** disolver 20 g de carbonato de amonio en 20 mL de solución diluida de amoníaco (diluir 17,5 mL de hidróxido de amonio a 10% (p/v) con 32,5 mL de agua

bidestilada) y completar el volumen para 100 mL con agua bidestilada.

Transferir para balón de Kjeldahl, 1 mL de la muestra y añadir 2 mL de ácido nítrico. Digerir la mezcla hasta que la solución esté límpida. Transferir para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Tampón acetato*. Transferir 2 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL y añadir 2 mL de solución recién preparada de ácido tioglicólico a 1% (v/v). Dejar en reposo por 2 minutos, añadir 15 mL del reactivo de aluminón y calentar en baño maría (100 °C) por 15 minutos. Enfriar, añadir 10 mL de *Tampón carbonato* y completar el volumen con agua bidestilada. Preparar blanco conteniendo agua bidestilada en lugar de la muestra. Las lecturas de la muestra y de los estándares son realizadas en espectrofotómetro en el largo de onda de 530 nm, utilizando el blanco para ajuste del cero. Calcular la concentración de aluminio (III) en la muestra, por interpolación gráfica o regresión lineal. El resultado debe ser expresado en mg de aluminio (III) por dosis.

**B. Proceder conforme descrito en Espectrofotometría de absorción atómica (5.2.13.1).** Transferir para balón de Kjeldahl, 2 mL de la muestra y añadir 4 mL de ácido nítrico. Digerir la mezcla hasta que la solución esté límpida. Transferir para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con agua bidestilada. En paralelo, preparar blanco conteniendo agua bidestilada en lugar de la muestra y curva de calibración de aluminio con las concentraciones de 20, 40, 60 y 80 ppm. Añadir a la muestra, a las soluciones para la curva de calibración y al blanco, determinada cantidad de supresor de ionización, de modo de contener en el final concentración de 2000 ppm de potasio. Determinar la concentración de aluminio (III) de la muestra en espectrofotómetro de absorción atómica en el largo de onda de 309,3 nm, abertura de la ranura 0,2 nm, corriente de la lámpara para aluminio de 10 mA y llama de óxido nitroso/acetileno.

**Fenol.** Diluir la muestra de modo que la concentración de fenol esté entre 5 y 30 ppm. Añadir 5 mL de tampón borato pH 9,0, 5 mL de la solución de 4-aminoantipirina a 0,1% (p/v) y 5 mL de solución acuosa de ferricianuro de potasio a 5% (p/v). En paralelo, preparar blanco y curva de calibración de fenol con concentraciones variando de 5 a 30 ppm. Proceder a las lecturas de las absorbancias de la muestra y de los estándares en el largo de onda de 546 nm, 10 minutos después del término de la reacción, utilizando el blanco para dejar en cero el aparato. Utilizar la lectura de los estándares para construir la curva de calibración. Determinar la concentración de fenol en la muestra por interpolación gráfica o regresión lineal. Es facultada al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Formaldehído residual.** Añadir, a 1 mL de la muestra, lentamente y con agitación, 3 mL de ácido tricloroacético a 2,5% (v/v). Dejar en reposo por cinco minutos, centrifugar a 2000 g por 10 minutos y transferir el sobrenadante para tubo de ensayo. En paralelo, preparar curva de calibración de formaldehído con las concentraciones de 2,5, 5, 7,5, 10 mL/mL, siendo el volumen de 4 mL/tubo. Preparar blan-

co conteniendo agua bidestilada en el lugar de la muestra. Añadir 4 mL de reactivo de Hantzsch a cada uno de los seis tubos de ensayo preparados anteriormente, dejar en baño maría a 58 °C por cinco minutos y enfriar. Realizar, inmediatamente, las lecturas de absorbancias de la muestra y de los estándares, en el largo de onda de 412 nm, utilizando el blanco para dejar en cero el aparato. Las lecturas de los estándares son utilizadas para construcción de la curva de calibración. La concentración de formaldehído residual en la muestra es determinada por interpolación gráfica o regresión lineal.

**Nitrógeno proteico (5.3.3.2).** Cumple la prueba.

### Timerosal

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible (5.2.14)*. Después de rigurosa homogeneización de la muestra, transferir 1 mL en duplicado para matraces y añadir 3 mL de agua purificada (diluición 1:4), en seguida tomar 1 mL de esta solución y transferir para un tubo de digestión. Añadir 1 mL de agua purificada y 2 mL de una mezcla de igual volumen de ácido sulfúrico estándar analítico y ácido nítrico estándar analítico. Llevar la mezcla a la ebullición por 10 minutos. Enfriar. Añadir 10 mL de agua purificada y 2 mL de clorhidrato de hidroxilamina a 50% (p/v). Llevar nuevamente a la ebullición por 1 minuto, enfriar y transferir el líquido para embudo de separación filtrando a través de algodón. Lavar el tubo con 70 mL de agua purificada y transferir de la misma manera para el embudo de separación. Añadir 10 mL de la solución de ditizona (1:7), agitar vigorosamente por 1 minuto. Dejar en reposo por 1 minuto, filtrar en algodón y recolectar la fase orgánica (clorofórmica) en Erlenmeyer. Proceder inmediatamente a lectura del filtrado en espectrofotómetro a 490 nm. Preparado de los estándares y curva de calibración: Preparar una solución stock de timerosal (1200 µg/mL en timerosal o 600 µg/mL en Mercurio). A partir de esta solución, preparar las soluciones estándar en balones volumétricos de 100 mL. Establecer la curva de calibración con concentraciones de 6 µg Hg/mL a 24 µg Hg/mL. Después del preparado de las soluciones estándar, proceder como descrito para la muestra. El blanco es preparado utilizando 2 mL de agua purificada en el lugar de la muestra. Utilizar la lectura de los estándares para hacer una curva de calibración y determinar la concentración de timerosal en la muestra por interpolación gráfica o regresión lineal.

**B.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción atómica (5.2.13.1)*. Transferir, cuantitativamente, 1 mL de la muestra para balón volumétrico de 50 mL, añadir 0,5 mL de ácido nítrico y completar el volumen con agua bidestilada. Preparar blanco con agua bidestilada. A partir de solución stock de 1000 ppm de Hg, preparar un estándar intermedio de 1 ppm de Hg y de este retirar alícuotas diferentes, de acuerdo con el intervalo de trabajo, transfiriéndolas para las células de reacción conteniendo solución de permanganato de potasio. Determinar la absorbancia a 253,6 nm en espectrofotómetro de absorción atómica con fuente de energía con lámpara (6 mA) de cátodo hueco de mercurio, ranura H07 y nitrógeno como gas de arrastre.

**Humedad residual.** Transferir para pesafiltro previamente desecado y tarado, 80 mg de la muestra. Mantener la muestra por 3 horas en atmósfera de pentóxido de fósforo anhidro, bajo presión no superior a 5 mm de mercurio, a la temperatura de 60 °C. El pesafiltro es enfriado por 20 minutos en desecador conteniendo gel de sílice e inmediatamente pesado. La etapa de calefacción y enfriamiento es repetida hasta obtención de peso constante. El valor de la humedad residual es el promedio del porcentual de pérdida de peso de, no menos, que tres evaluaciones de la muestra. El método volumétrico para *Determinación de agua (5.2.20.1)*, también, puede ser utilizado.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Endotoxinas bacterianas.** Proceder conforme descrito en la monografía específica.

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba

**Pirógenos.** Proceder conforme descrito en la monografía específica.

**Toxicidad inespecífica.** Proceder conforme descrito en la monografía específica.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en la monografía específica.  
TERMOESTABILIDAD

Proceder conforme descrito en la monografía específica.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

A temperatura y el plazo de validez son los indicados por el fabricante de la vacuna, teniendo como base evidencias experimentales aprobadas por la autoridad del control nacional.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## VACUNA ADSORBIDA DIFTERIA Y TÉTANO ADULTO *Vaccinum diphtheriae et tetani adsorbatum*

La vacuna es una mezcla de anatoxinas diftérica y tetánica diluidas en solución salina tamponada y adsorbidas por el hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, pudiendo contener un conservante. Es una suspensión opalescente, ligeramente acastañada, que no presenta grumos o partículas extrañas.

*Componente diftérico:* la anatoxina diftérica purificada cumple las especificaciones de producción y controles descritos en la monografía de *Vacuna adsorbida difteria y tétano infantil*.

*Componente tetánico:* la anatoxina tetánica purificada cumple las especificaciones de producción y controles descritos en la monografía de *Toxoide tetánico adsorbido*.



La vacuna es preparada por la dilución y adsorción, en compuestos de aluminio, de cantidades determinadas de anatoxina diftérica y anatoxina tetánica purificadas. Una dosis para uso humano contiene 2 Lf para el componente diftérico y como máximo 25 Lf para el componente tetánico.

El producto es envasado en recipientes adecuados, rotulado y sometido a los controles requeridos.

## IDENTIFICACIÓN

Cumple la identificación descrita en la monografía de Vacuna adsorbida difteria y tétano infantil

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0.

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Aluminio.** Proceder conforme descrito en la monografía de Vacunas para uso humano. Como máximo 1,25 mg/dosis individual humana. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Formaldehído residual.** Proceder conforme descrito en la monografía de Vacunas para uso humano. Como máximo 200 ppm. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Timerosal.** Proceder conforme descrito en la monografía de Vacunas para uso humano. Como máximo 200 ppm. Es facultado al productor a utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito en Pruebas de seguridad biológicas en la monografía de Vacuna adsorbida difteria y tétano infantil.

## DETERMINACIÓN

La actividad inmunogénica de la vacuna es determinada para cada uno de los componentes individuales. No existen estándares internacionales de referencia para las vacunas combinadas y la actividad de cada componente se expresa en unidades internacionales, mediante la comparación con estándares de referencia calibrados contra los estándares de referencia de los componentes individuales.

**Componente diftérico.** Proceder conforme Determinación, utilizando uno de los métodos descritos en la monografía de Vacuna adsorbida difteria y tétano infantil.

**A.** por lo menos 0,5 UI/mL.

**B.** por lo menos 2 UI/dosis individual humana.

Es facultada al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Componente tetánico.** Proceder conforme Determinación, utilizando uno de los métodos descritos en la monografía de Toxide tetánico adsorbido.

**A.** Como mínimo 2 UI/mL.

**B.** Como mínimo 40 UI/dosis individual humana.

**C.** Como mínimo 40 UI/dosis individual humana.

Es facultada al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de Vacunas para uso humano.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

### VACUNA ADSORBIDA DIFTERIA Y TÉTANO INFANTIL Vaccinum diphtheriae et tetani adsorbatum

---

La vacuna es una mezcla de anatoxinas diftérica y tetánica diluidas en solución salina tamponada y adsorbidas por el hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, pudiendo contener un conservante. Es una suspensión opalescente, ligeramente acastañada, que no presenta grumos o partículas extrañas.

*Componente diftérico:* la preparación de la toxina diftérica se basa en el sistema de lote semilla, que es una cantidad de ampollas conteniendo *Corynebacterium diphtheriae* liofilizado, de composición uniforme, obtenido a partir de cepa liofilizada de procedencia conocida. Los medios de cultivo utilizados para las preparaciones del lote semilla y del inóculo de producción deben permitir el crecimiento de *C. diphtheriae*. El medio de cultivo para preparación de la toxina diftérica no debe contener proteínas de origen animal y ser exento de sustancias capaces de inducir reacciones tóxicas y/ o alérgicas al ser humano. La toxina diftérica es un filtrado tóxico obtenido a partir del medio de cultivo para preparación de toxina y colectado asépticamente en un único proceso. Al final del cultivo y lisis de las células bacterianas, se verifica la pureza del cultivo por examen microscópico o inoculación de la muestra en medios de cultivo adecuados. El límite de floculación (Lf) es evaluado utilizando a técnica de Ramón, como descrito en la monografía de Toxide tetánico adsorbido. La purificación de la toxina es realizada por métodos físicos o químicos y la muestra es sometida a los controles de Lf/mL y pH.

La anatoxina diftérica es obtenida por destoxificación de la toxina diftérica concentrada, por la adición de agentes químicos en condiciones adecuadas de pH y temperatura.

El agente químico más utilizado es el formaldehído a la temperatura de 35 °C. Son realizados controles de pH, Lf/mL y toxicidad específica.

La anatoxina purificada es preparada a partir de recolección individual o de la mezcla de coletas individuales de anatoxinas que, después de proceso de filtración esterilizante, un agente conservante puede ser adicionado. No es permitido el uso de fenol, pues el mismo afecta las propiedades antigénicas del producto. Muestras del producto son evaluadas cuanto a la concentración de antígeno (Lf/mL), esterilidad y a los controles siguientes.

La vacuna antidiftérica y antitetánica para uso infantil es preparada por la dilución y adsorción, en compuestos de aluminio, de cantidades determinadas de anatoxinas diftérica y tetánica. Una dosis para uso humano no contiene más que 30 y 25 Lf, respectivamente, para los componentes diftérico y tetánico.

## IDENTIFICACIÓN

### Componente diftérico

**A.** Disolver la muestra con citrato de sodio a pH 9,0 para obtener una solución a 10% (p/v). Mantener a 37 °C por aproximadamente 16 horas y centrifugar. Utilizar el líquido sobrenadante para la identificación. Otros métodos adecuados pueden ser utilizados para separación del adyuvante. Preparar gel de agar a 1% (p/v) en solución fisiológica tamponada y distribuir en lámina para microscopio, de modo que resulte en fina capa. Colocar en estufa a 37 °C, sin secar. Añadir volumen de 4 mL de agar en la lámina y colocar a la temperatura de 2 °C a 8 °C en cámara húmeda por una hora. Hacer orificios en el gel, manteniendo la misma distancia entre el orificio central y los periféricos. Llenar el orificio central con antitoxina diftérica de referencia y los periféricos con la muestra en diluciones variables. Como control positivo, llenar uno de los orificios con toxoide diftérico fluido. Incubar a 37 °C por 24 horas en cámara húmeda y realizar la lectura en lámpara para contraste. Observar la presencia de línea de precipitación, reacción de identidad entre los componentes analizados.

**B.** Determinar el límite de floculación (Lf/mL) por la técnica de Ramón.

**C.** Proceder conforme *Determinación*.

Componente tetánico. Proceder conforme descrito en identificación en la monografía de Toxoide tetánico adsorbido.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0.

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Aluminio.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 1,25 mg/dosis

individual humana. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Formaldehído residual.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 200 ppm. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Pureza antigénica.** Determinar el tenor de nitrógeno proteico (5.3.3.2) y expresar la concentración en mg/mL. La pureza antigénica es determinada por la relación de la concentración antigénica en Lf/mL y la concentración de nitrógeno proteico encontrada. El producto presenta pureza antigénica de, por lo menos, 1500 Lf/mg de nitrógeno proteico.

**Timerosal.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 200 ppm. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba. Componente diftérico

**Reversión de toxicidad.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Toxoide tetánico adsorbido*. Los animales no pueden presentar señales de intoxicación diftérica y deben presentar aumento de peso.

### Toxicidad específica

*Prueba subcutánea:* diluir la muestra en solución fisiológica para 100 Lf/mL. Inocular 5 mL de la dilución, por vía subcutánea, en cada una de por lo menos cinco cobayas de 250 a 350 g. Observar los animales por 4 semanas. Como mínimo 80% de los animales inoculados deben sobrevivir durante el período de observación, sin presentar señales de intoxicación diftérica.

*Prueba intradérmica:* diluir la muestra en solución fisiológica para 100 Lf/mL. Inocular 0,2 mL de la dilución, por vía intradérmica, en una cobaya previamente depilada. Como control, inocular el mismo volumen de solución fisiológica en el mismo animal. Después de 48 horas de observación, no deben ser formados eritemas específicos en los locales de inoculación.

**Toxicidad específica.** Proceder a *Prueba subcutánea* conforme descrito anteriormente para anatoxina diftérica, siendo que la muestra es diluida para 500 Lf/mL y cada cobaya es inoculada con volumen de 1 mL.

### Componente tetánico

Proceder conforme *Pruebas de seguridad biológica* de la monografía de *Toxoide tetánico adsorbido*.

## DETERMINACIÓN

La actividad inmunogénica de la vacuna es determinada para cada uno de los componentes. No existen estándares

internacionales de referencia para las vacunas combinadas y la actividad de cada componente se expresa en unidades internacionales, mediante la comparación con estándares de referencia calibrados contra los estándares de referencia de los componentes.

### Componente diftérico

**A.** Por Determinación del título antitóxico en sueros de animales inmunizados.

*Inmunización y sangría de los animales:* inocular 0,75 mL (mitad de la dosis total humana) de la muestra, por vía subcutánea, en cada una de seis cobayas de 450 a 550 g. Cuatro semanas después de la inoculación, coleccionar 5 mL de sangre de cada animal, por punción cardíaca, y extraer el suero. Mezclar volúmenes iguales de los sueros de, por lo menos, cuatro cobayas.

*Control L+/50 de la toxina diftérica estandarizada:* distribuir en una serie de tubos de ensayo, volúmenes constantes de antitoxina diftérica de referencia, medida por estándar internacional, de manera que el volumen a inocular contenga 1 UI. Añadir volúmenes variables de toxina diftérica estandarizada e igualar los volúmenes de todos los tubos con solución salina tamponada conteniendo 1% (p/v) de peptona. Homogeneizar e incubar a 37 °C por 60 minutos. Inocular volumen constante de cada dilución, por vía subcutánea, en cada una de las cuatro cobayas de 250 a 350 g. Observar los animales por período de 96 horas después de la inoculación.

*Titulación del suero:* distribuir en una serie de tubos de ensayo, volúmenes variables del suero. Añadir volumen constante de toxina diftérica estandarizada, de manera que el volumen a inocular por animal contenga 1 L+/50 (límite muerte). Igualar los volúmenes de todos los tubos con solución salina tamponada conteniendo 1% (p/v) de peptona. Homogeneizar e incubar a 37 °C por 60 minutos. Inocular cada mezcla, por vía subcutánea, por lo menos cuatro cobayas de 250 a 350 g. Observar los animales por período de 96 horas después de la inoculación y registrar el número de vivos en cada mezcla. Los valores de las dosis efectivas promedio (DE<sub>50</sub>) de la muestra y de la antitoxina de referencia son determinados mediante método estadístico comprobado que comprenda la transformación de los datos obtenidos en regresión lineal (probit, logit o transformaciones angulares). Calcular la actividad inmunogénica por la ecuación:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

en que

AI = actividad inmunogénica en UI/mL;  
A = DE<sub>50</sub> de la muestra;  
B = DE<sub>50</sub> de la antitoxina de referencia;  
C = UI/mL de la antitoxina de referencia.

Como mínimo 2 UI/mL. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**B.** Por *Desafío en cobaya*. Comprobar la actividad inmunogénica del producto a prueba por comparación con toxoide

diftérico de referencia. Separar ocho grupos de, como mínimo, 16 cobayas de 250 a 350 g. Efectuar cuatro diluciones de la muestra en prueba con solución de cloruro de sodio a 0,85% (p/v), utilizando factor de dilución 2. Proceder de la misma forma con el toxoide diftérico de referencia. Inocular, por vía subcutánea, volumen de 1 mL por animal, de cada dilución. Separar un grupo de 12 animales sin inocular, para control de la toxina de desafío. Después de 28 días de la inoculación, diluir la toxina diftérica estandarizada en solución salina tamponada conteniendo 1% (p/v) de peptona, de modo de contener 100 DL<sub>50</sub>/mL (dosis letal 50%) e inocular cada cobaya inmunizada, por vía subcutánea, con volumen de 1 mL de la dosis desafío de toxina. Observar los animales hasta 96 horas después de la inoculación y registrar el número de vivos en cada dilución. Paralelamente, como control de la dosis desafío, efectuar dilución 1:100 a partir de la solución de toxina que contiene 100 DL<sub>50</sub>/mL, utilizando el mismo diluyente. Inocular 1 mL de la dilución, por vía subcutánea, en cada una de las cinco cobayas. Observar los animales hasta 96 horas después de la inoculación y registrar el número de muertos en la dilución. Calcular las Dosis Efectivas 50% (DE<sub>50</sub>) de la muestra a prueba y del toxoide de referencia, utilizando método de análisis estadístico que comprenda la transformación de los datos obtenidos en regresión lineal (probit, logit y transformaciones angulares). La banda de respuesta (porcentaje de supervivencia) debe estar entre la mayor y la menor dilución utilizada en la muestra prueba y estándar formando la curva de regresión que debe presentar relación lineal. Los límites de confianza no deben ser amplios, indicando mejor precisión del ensayo cuanto menores fueren sus límites. Calcular la actividad inmunogénica por la ecuación:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

en que

AI = actividad inmunogénica en UI/dosis individual humana;

A = DE<sub>50</sub> de la muestra;

B = DE<sub>50</sub> del toxoide de referencia;

C = UI/dosis individual humana del toxoide de referencia.

Como mínimo 30 UI/dosis individual humana. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

### Componente tetánico

Proceder a la *Determinación*, utilizando uno de los métodos descritos en la monografía de *Toxoide tetánico adsorbido*. Como mínimo 2 UI/mL (método **A.**). Por lo menos 40 UI/dosis individual humana (método **B.**). Por lo menos 40 UI/dosis individual humana (método **C.**). Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## VACUNA ADSORBIDA DIFTERIA, TÉTANO Y PERTUSSIS

### Vaccinum diphtheriae et tetani et pertussis adsorbatum

La vacuna es una mezcla de anatoxinas diftérica y tetánica y suspensión de células enteras muertas de *Bordetella pertussis*, diluidas en solución salina tamponada y adsorbidas por el hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, pudiendo contener un conservante. Es una suspensión opalescente, ligeramente acastañada, que no presenta grumos o partículas extrañas.

**Componente diftérico:** la anatoxina diftérica purificada cumple las especificaciones de producción y controles descritos en la monografía de *Vacuna adsorbida difteria y tétano infantil*.

**Componente tetánico:** la anatoxina tetánica purificada cumple con las especificaciones de producción y controles descritos en la monografía de *Toxoides tetánico adsorbido*.

**Componente pertussis:** la vacuna pertussis es suspensión homogénea de células enteras muertas de una o más cepas de *B. pertussis* en solución fisiológica. Las cepas empleadas en la preparación de vacunas son identificadas por registros históricos completos, incluyendo su origen, características de aislamiento y todas las pruebas efectuadas periódicamente para verificar las características de las cepas. Las cepas deben ser liofilizadas en la fase I conteniendo por lo menos los aglutinógenos 1, 2 y 3 y mantenidas a una temperatura máxima de 4 °C.

La producción de la vacuna se basa en el sistema de lote semilla, los cuales deben tener las mismas características del lote original. El medio de cultivo utilizado en el cultivo de *B. pertussis* debe permitir el mantenimiento de los aglutinógenos y de la actividad inmunogénica. Ese medio no puede aumentar la toxicidad específica de la cepa, debe ser libre de proteínas de origen animal, así como de sustancias capaces de inducir reacciones tóxicas y/o alérgicas al ser humano. Al final del cultivo, las bacterias son colectadas, lavadas para retirar sustancias derivadas del medio de cultivo y resuspendidas en solución fisiológica isotónica. Muestras de las colectas individuales son evaluadas cuanto a la opacidad y pureza bacteriana. La suspensión puede ser inactivada por calefacción a 56 °C por tiempo determinado o destoxificada por la adición de agentes químicos, en condiciones adecuadas de pH, temperatura y tiempo de tratamiento. Muestras de la suspensión son evaluadas cuanto a la inactivación bacteriana, sembrando en medio de cultivo apropiado, la pureza, identificación, esterilidad y sometidas a los controles siguientes.

La vacuna adsorbida difteria, tétano y pertussis es preparada por la dilución y adsorción, en compuestos de aluminio, de cantidades determinadas de anatoxinas diftérica y tetánica y células enteras muertas de *B. pertussis*. Una dosis individual humana no puede contener más que 30 y 25 Lf, respectivamente, para los componentes diftérico y tetánico.

## IDENTIFICACIÓN

Disolver la muestra con citrato de sodio a pH 9,0 para obtener solución a 10% (p/v). Mantener a 37 °C por aproximadamente 16 horas y centrifugar. Utilizar el líquido sobrenadante para identificar cada uno de los componentes, diftérico o tetánico. Resuspender el precipitado para identificar el componente pertussis. Otros métodos adecuados pueden ser utilizados para separación del adyuvante.

**Componente diftérico.** Proceder conforme descrito en identificación en la monografía de *Vacuna adsorbida difteria y tétano infantil*.

**Componente tetánico.** Proceder conforme descrito en identificación en la monografía de *Toxoides tetánico adsorbido*.

### Componente pertussis

**A.** Transferir 50 µL de la muestra en lámina de vidrio y añadir el mismo volumen del antisuero polivalente de *B. pertussis*. Homogeneizar la mezcla con movimientos circulares, por un minuto, y mantener el material en reposo por tres minutos. Observar la aglutinación de la muestra, como máximo por cinco minutos.

**B.** Proseguir conforme Determinación para el Componente pertussis.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0.

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba.

Factor promotor de la linfocitosis (LPF)

Son utilizados métodos apropiados, tales como la inducción de la linfocitosis en ratones para observar el nivel de factor activo en la vacuna y pruebas de la actividad sensibilizadora de la histamina en ratones.

### Presencia de aglutinógeno

Transferir 50 µL de la muestra para tres láminas de vidrio y añadir 50 µL de suero monoespecífico de aglutinógenos 1, 2 y 3 sobre las muestras en cada una de las láminas. Homogeneizar por un minuto y dejar en reposo por tres minutos. Observar la aglutinación de la muestra en las tres láminas, como máximo, por cinco minutos. La cepa de *B. pertussis* debe presentar aglutinación con los tres sueros monovalentes específicos.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Aluminio.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 1,25 mg/dosis individual humana. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Formaldehído residual.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo



200 ppm. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Opacidad.** Realizar en período máximo de 15 días después de la preparación de la suspensión. Evaluar con estándar turbidimétrico distribuido por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (N.I.H) o equivalente aprobado por la autoridad nacional de control. Es atribuido a este estándar valor de  $10^6$  unidades opacimétricas, cuando examinado por fotometría, utilizando filtro verde, al largo de onda de 530 nm. Tal grado de opacidad corresponde aproximadamente a  $10^9$  bacterias/mL. Colocar 1 mL de la muestra en tubo de ensayo y añadir solución salina fisiológica hasta opacidad semejante al estándar. Comparar visualmente la opacidad contra la preparación de referencia de opacidad. La unidad de opacidad (UOp) es determinada por la ecuación:

$$\text{UOp mL} = \frac{\text{Volumen final de muestra diluida}}{\text{Volumen inicial}} \times 10$$

Para el componente pertussis, la concentración de bacterias debe ser como máximo de 20 UOp/dosis.

**Timerosal.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 200 ppm. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

**Toxicidad (5.5.2.3).** Pesar los animales individualmente. El peso de cada animal tiene que ser superior al peso inicial, ningún animal puede morir o presentar cualquier alteración en el estado de salud durante el período de observación. Si el producto no cumple los requisitos, realizar un nuevo examen, utilizando el mismo procedimiento y criterios de la prueba inicial.

### Componente diftérico

Proceder conforme descrito en *Pruebas de seguridad biológicas* en la monografía de *Vacuna adsorbida difteria y tétano infantil*.

### Componente tetánico

Proceder conforme descrito en *Pruebas de seguridad biológicas* en la monografía de *Toxoide tetánico adsorbido*.

### Componente pertussis

Detección de toxina termolábil (toxina dermonecrótica).

La inoculación subcutánea de la muestra en la zona nual de ratones lactantes es el método más sensible para detectar la toxina termolábil. La vacuna pertussis no debe contener toxina termolábil biológicamente activa.

**Toxicidad específica.** Diluir la muestra en solución fisiológica para concentración máxima correspondiente a 20 UOp/dosis. Utilizar dos grupos con, por lo menos, 10 ratones albinos suizos susceptibles de 14 a 16 g. Inmediatamente antes de la inoculación, determinar el peso total de los animales. Inocular 0,5 mL de la muestra diluida, por vía intraperitoneal, en cada ratón del primer grupo. Para el segundo grupo, proceder conforme descrito, inoculando solución fisiológica conteniendo la misma cantidad de agente conservante que el inóculo inyectado en los animales del grupo de prueba. Determinar el peso total de cada uno de los grupos de ratones en el 3° y 7° día después de la inoculación. El producto es considerado atóxico si (a) en el 3° día el peso total del grupo no es menor que su peso inicial; (b) en el 7° día el promedio de aumento de peso del grupo inoculado con la muestra no es menor que 60% del promedio de aumento de peso del grupo control negativo, y (c) no murieron más que 5% de los animales inoculados con la muestra.

## DETERMINACIÓN

La actividad inmunogénica de la vacuna es determinada para cada uno de los componentes. No existen estándares internacionales de referencia para las vacunas combinadas y la actividad de cada componente se expresa en unidades internacionales, mediante la comparación con estándares de referencia medidos por estándares de referencia de los componentes.

**Componente diftérico.** Proceder conforme *Determinación*, utilizando uno de los métodos descritos en la monografía de *Vacuna adsorbida difteria y tétano infantil*.

**A.** Como mínimo 0,5 UI/mL.

**B.** Como mínimo 2 UI/dosis individual humana.

Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Componente tetánico.** Proceder conforme *Determinación*, utilizando uno de los métodos descritos en la monografía de *Toxoide tetánico adsorbido*.

**A.** Como mínimo 2 UI/mL.

**B.** Como mínimo 40 UI/dosis individual humana.

**C.** Como mínimo 40 UI/dosis individual humana.

Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Componente pertussis.** La actividad inmunogénica es determinada por la evaluación comparativa frente a vacuna de referencia estandarizada contra el estándar internacional para la vacuna antipertussis. Utilizar ratones albinos suizos susceptibles de 12 a 16 g, procedentes de grupo homogéneo de linaje estandarizado. Los animales deben ser preferentemente del mismo sexo. En ocasión de sexos diferentes, deberán ser distribuidos equitativamente. Para que

cada dilución de la muestra y de la vacuna de referencia utilice, como mínimo, 20 animales. Para control de la dosis desafío, separar grupos de por lo menos 10 ratones.

*Inmunización de los animales:* efectuar tres diluciones seriadas de la muestra y de la vacuna pertussis de referencia en solución fisiológica tamponada, con factor de dilución 5, de modo que las diluciones aseguren, respectivamente, protección de 70% a 80%, 40% a 50% 10% a 20%. Inocular, por vía intraperitoneal, 0,5 mL de las diluciones en cada uno de los ratones de cada grupo de inmunización. Mantener los animales de los grupos control sin inocular. El intervalo entre la inmunización y el desafío es de 14 a 17 días.

*Desafío:* reconstituir una o más ampollas de un lote de *B. pertussis* con solución acuosa conteniendo peptona de caseína a 1% (p/v) y cloruro de sodio a 0,6% (p/v), con pH 7,0 a 7,2.

Sembrar en tubos de ensayo y placas conteniendo medio apropiado. Incubar a 35 °C por hasta 48 horas. Hacer un repique del cultivo en placas y tubos con agar Bordet-Gengó u otro apropiado e incubar a 35 °C por 24 horas. Hacer un segundo repique en las mismas condiciones descritas e incubar por 18 horas. Los cultivos obtenidos en las placas son utilizados para observar las colonias e identificarlas por suero aglutinación contra antisuero específico para la cepa. Alternativamente, alícuotas de la suspensión para el desafío pueden ser congeladas y mantenidas en nitrógeno líquido y, después del descongelamiento y dilución, pueden ser utilizadas directamente como cultivo de desafío. Preparar suspensión, utilizando diluyente adecuado en que los microorganismos se mantengan viables, para contener 10 UOp/mL, por comparación con el 5° estándar internacional de opacidad. La suspensión es entonces ajustada de manera que cada dosis desafío contenga 100 a 1000 DL<sub>50</sub> (dosis letal promedio) en 30 mL. Inocular la dosis desafío en cada ratón inmunizado, por vía intracerebral. Para obtener estimativa de la DL<sub>50</sub>, inocular diluciones seriadas de la dosis desafío, por vía intracerebral, en cada uno de los grupos control. Cultivar dilución de la dosis desafío en medio Bordet-Gengó para determinar el número de unidades formadoras de colonia (UFC) contenidas en la misma. El valor de la dosis efectiva promedio (DE<sub>50</sub>) de la muestra en prueba es determinado mediante método de análisis estadístico comprobado, que comprenda la transformación de los datos obtenidos en regresión lineal (probit, logit o transformaciones angulares). La prueba es válida si la DE<sub>50</sub> de la vacuna está comprendida entre la mayor y la menor dosis inmunizante, el desvío estándar de la DE<sub>50</sub> está entre 65% y 156%, la dilución de menor concentración del control de la suspensión de desafío contiene entre 10 y 50 UFC/30 mL, la dosis de desafío está entre 100 y 1000 DL<sub>50</sub>, la DL<sub>50</sub> contiene como máximo 300 unidades formadoras de colonias y las curvas de respuesta a las dosis del producto y de la vacuna pertussis de referencia no difieren significativamente cuanto al paralelismo y linealidad ( $p \leq 0,05$ ). La actividad inmunogénica es calculada por la ecuación:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

en que

AI = actividad inmunogénica en UI/dosis individual humana; A = DE<sub>50</sub> de la muestra;  
B = DE<sub>50</sub> de la vacuna pertussis de referencia;  
C = UI/dosis individual humana de la vacuna de referencia.

Como mínimo 4 UI/dosis individual humana y como máximo 18 UI/dosis individual humana. Si la actividad inmunogénica determinada no cumple los requisitos, la prueba puede

ser repetida. El producto cumple los requisitos si el promedio geométrico de los resultados de dos, tres o cuatro ensayos válidos es por lo menos 4 UI/dosis individual humana. Es facultada al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### VACUNA BCG Vaccinum BCG

La vacuna BCG liofilizada es una vacuna viva obtenida a partir del cultivo del Bacilo de Calmette y Guérin, cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*, de inocuidad y eficacia reconocidas, para darle protección al hombre contra la tuberculosis. El liofilizado es masa bacilar desecada, con consistencia de polvo, de color blanquecino o amarillo pálido que, cuando reconstituido, se presenta ligeramente turbio y de aspecto homogéneo.

La producción de la vacuna está basada en el sistema de lote semilla, no pudiendo ser realizados más que ocho subcultivos a partir de la cepa original. La cepa seleccionada debe conservar su estabilidad y mantener su carácter no patogénico tanto para el hombre cuanto para animales de experimentación. Esa vacuna debe ser producida por equipo en buenas condiciones de salud, que no trabaje con agentes infecciosos y, en particular, con cepas virulentas de *Mycobacterium tuberculosis*. La bacteria es inoculada en medio de cultivo apropiado, exento de sustancias que puedan causar reacciones tóxicas y/o alérgicas al ser humano. Los cultivos y el medio de cultivo de cada recipiente son examinados visualmente cuanto al aspecto, presentando velo bacteriano en la superficie y medio de cultivo límpido. Los cultivos son transferidos para nuevo medio y, después de crecimiento, son probados cuanto a la esterilidad y evaluados visualmente cuanto a la transparencia del medio y aspecto del velo bacteriano. Después de la filtración del velo bacteriano, este es resuspendido en medio apropiado y sometido a las pruebas de respiración bacteriana, opacidad y esterilidad. La suspensión bacteriana es diluida para el número apropiado de dosis y, antes de proceder al envasado, el producto es evaluado cuanto al número de unidades formadoras de colonias y esterilidad. El producto es

envasado en ampollas o frascos ampolla de vidrio ámbar clase farmacéutica, liofilizado, rotulado y sometido a los controles requeridos.

## IDENTIFICACIÓN

Observar por microscopia la leve camada de materia orgánica obtenida después de la reconstitución de la vacuna y coloreado por la técnica de Ziehl-Nielsen. Son detectados solamente bacilos alcohol ácido resistentes. Como complemento, observar la morfología de las colonias sembradas en el medio de Lowenstein-Jensen, utilizado en el *Determinación* (unidades formadoras de colonias). Las colonias son rugosas, predominantemente extendidas y no pigmentadas.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 5,5 a 7,0. Determinar después de la reconstitución de la vacuna con diluyente apropiado.

Homogeneidad. Utilizar la lámina preparada en la identificación para verificar la dispersión de los bacilos en la suspensión de la vacuna por escala de valores de acuerdo con la Tabla 1. Como máximo grado cinco.

**Tabla 1 – Grado del estado de agregación.**

<i>Grau</i>	<i>Estado de Agregación</i>
0	Solamente bacilos dispersos
1	Predominancia de bacilos dispersos; algunos grumos pequeños
2	Predominancia de bacilos dispersos; algunos grumos pequeños y médios
3	Bacilos dispersos y grumos pequeños
4	Bacilos dispersos y grumos pequeños y médios
5	Bacilos dispersos y grumos pequeños, médios y grandes
6	Grumos médios y grandes

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Humedad residual.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 3%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba

**Micobacterias virulentas.** Reconstituir el contenido de las ampollas con el diluyente recomendado, para obtener 50 dosis humanas. Inocular volumen de 1 mL en cada una de seis cobayas, pesando de 250 g a 400 g, por vía subcutánea, en la región abdominal, del lado derecho. Mantener los animales en observación por 42 días. Al final del período, pesar, sacrificar y hacer necropsia en los animales. Examinar el local de la inoculación, los ganglios regionales, inguinales, axilares, mediastínicos, lombares, portal y demás órganos, en particular los pulmones, hígado, baso y riñones.

Ninguna cobaya puede presentar evidencia de tuberculosis progresiva y, por lo menos, 2/3 de los animales tiene que sobrevivir al final del período de observación, con aumento

de peso. Repetir la prueba si más que 1/3 de los animales murieron o perdieron peso.

**Reactividad cutánea.** Reconstituir una muestra y preparar diluciones 1:10 y 1:100, utilizando el diluyente recomendado. Inocular, por vía intradérmica, 0,1 mL de cada una de las diluciones en el flanco izquierdo de cuatro cobayas albinas del mismo sexo, con peso mínimo de 350 g cada. Los animales tienen que presentar reacción tuberculínica negativa, bien como no pueden haber sufrido tratamiento que pueda dar falso negativo. Proceder conforme descrito para la vacuna de referencia, inoculando el mismo animal en el flanco derecho. Observar los animales por cuatro semanas y realizar lecturas semanales del diámetro de las lesiones encontradas en los puntos de inoculación. Al final del período de observación, calcular, para cada dilución correspondiente, el promedio de las cuatro lecturas de la vacuna y de la vacuna de referencia. La vacuna cumple el requisito si la reacción producida por la muestra es semejante a la de la vacuna de referencia.

## DETERMINACIÓN

Número de unidades formadoras de colonias (UFC)

Reconstituir cinco ampollas de la vacuna con diluyente recomendado, teniendo el cuidado de adicionarlo suavemente para evitar la formación de espuma. Transferir el contenido de las ampollas para un único tubo de ensayo, homogeneizar y proceder tres diluciones, para obtener número óptimo de colonias en torno de 40, descartando los conteos superiores a 100. Inocular en medio Lowenstein-Jensen, utilizando cinco tubos para cada una de las dos diluciones más concentradas y 10 tubos para la más diluida. Vedar los tubos e incubar en la posición vertical a la temperatura de 37 °C, por cuatro semanas. Analizar en paralelo una muestra de la vacuna de referencia. Los límites son  $2 \times 10^6$  a  $10 \times 10^6$  UFC/mL.

## TERMOESTABILIDAD

Incubar cinco ampollas de la vacuna a la temperatura de 37 °C por cuatro semanas y proceder conforme *Determinación*. Comparar los resultados obtenidos con los de las muestras mantenidas a la temperatura de 2 °C a 8 °C. El número de UFC/mL no puede ser inferior a 20% de UFC/mL de la vacuna mantenida entre 2 °C y 8 °C.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## VACUNA PAROTIDITIS ATENUADA *Vaccinum parotiditis vivum*

La vacuna parotiditis atenuada es constituida de virus vivos atenuados y presentada bajo la forma liofilizada. Después de la reconstitución con diluyente apropiado, tiene aspecto de suspensión homogénea transparente, pudiendo demostrar coloración debido a la presencia de indicador de pH.

La producción de la vacuna está basada en el sistema de lote semilla y la cepa de virus utilizada o cinco lotes consecutivos de la vacuna no pueden inducir neuropatogenia en monos susceptibles al virus de la parotiditis. Además de eso, la cepa viral tiene que demostrar inmunogenicidad adecuada y seguridad para el ser humano. La réplica del virus es realizada en cultivo de células susceptibles y la suspensión viral es identificada y controlada cuanto a la esterilidad. Después de la clarificación de la suspensión viral por método adecuado, para remoción de residuos celulares, son adicionadas algunas sustancias estabilizadoras, que comprobadamente no alteran la eficacia y seguridad del producto. Antes del envasado y liofilización, el producto es analizado cuanto a la esterilidad, concentración de virus y de proteínas derivadas de suero animal utilizado.

La vacuna es envasada en recipientes adecuados, liofilizada, rotulada y sometida a los controles requeridos.

Otras informaciones relativas a los criterios de producción y sus controles están indicadas en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

## IDENTIFICACIÓN

Reconstituir la vacuna con diluyente apropiado y añadir igual volumen de suero conteniendo anticuerpos neutralizantes para el virus de la parotiditis. Incubar a 36 °C por una hora. Después de la incubación, inocular la mezcla en cultivo de células susceptibles y mantener a la temperatura de 36 °C por 10 días. Utilizar como control cultivo de células inoculado con el virus de la vacuna y otro no-inoculado, que presentan, al final de la prueba, presencia y ausencia de efecto citopatogénico, respectivamente. La ausencia de ECP en el cultivo de células identifica el virus de la vacuna.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Humedad residual.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 2%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba

## DETERMINACIÓN

Proceder a la determinación al abrigo de la luz directa. Diluir dos muestras de la vacuna y una muestra de la vacuna de referencia a intervalos de, por lo menos, 1,0log, en medio de cultivo adecuado. Inocular cada dilución en, por lo menos, 10 orificios de microplaca conteniendo células Vero en suspensión e incubar a la temperatura de 36 °C por 10 días. Observar los cultivos de células cuanto a la presencia o ausencia de ECP y calcular el título de la vacuna por método estadístico comprobado. La potencia de la vacuna es el valor del promedio geométrico de los frascos analizados, expresada en CCID<sub>50</sub> (dosis 50% infectante en cultivo de célula) por dosis. Para que la determinación sea considerada válida, es necesario que (a) al final del ensayo el control del cultivo de células presente monocapa inalterada; (b) la variación de potencia entre las dos muestras

de la vacuna sea, como máximo, 0,5 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>; (c) la variación del título de la vacuna de referencia sea, como máximo, 0,5 log CCID<sub>50</sub> de su título medio; (d) el ECP sea decreciente con relación a las diluciones crecientes; (e) las diluciones utilizadas en el ensayo estén entre 10% y 90% de los cultivos de células inoculadas.

La potencia de la vacuna es, por lo menos, 10<sup>3.7</sup> CCID<sub>50</sub>/dosis. Caso no cumpla el requisito, repetir la determinación. La potencia de la vacuna es el promedio geométrico de los dos ensayos realizados. Puede ser empleado, también, el método de unidades formadoras de "placas" (UFP). El valor de potencia para aprobación del producto tiene que estar correlacionado con el de CCID<sub>50</sub>.

## TERMOESTABILIDAD

La prueba es realizada en paralelo a la *Determinación*. Incubar muestra de la vacuna a 37 °C, por siete días, y analizar conforme metodología descrita para la potencia del producto. La vacuna no puede perder más que 1,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/dosis, en relación al título de la vacuna conservada en condiciones adecuadas de temperatura. No puede, también, tener título inferior al requisito de potencia del producto.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

## VACUNA FIEBRE AMARILLA ATENUADA *Vaccinum febris flavae vivum*

---

La vacuna contra fiebre amarilla es constituida de virus vivos atenuados y presentada bajo la forma liofilizada. Después de la reconstitución con diluyente apropiado, tiene aspecto de suspensión homogénea, pudiendo demostrar coloración debido a la presencia de indicador de pH.

La producción de la vacuna está basada en el sistema de lote semilla primario de la estirpe 17D, del cual, por medio de pasajes en huevos embrionados de gallina SPF (libre de microorganismos contaminantes), se origina el lote semilla secundario. Ese lote debe ser evaluado cuanto a la neurovirulencia en monos susceptibles y no puede presentar microorganismos extraños. Además de eso, la cepa viral tiene que demostrar inmunogenicidad adecuada y seguridad para el ser humano.

La réplica del virus es realizada en huevos embrionados de gallina, libre de patógenos específicos, o en cultivo de células susceptibles. La suspensión viral es identificada y controlada cuanto a la esterilidad. Después de la clarificación de la suspensión viral por método adecuado para remoción de residuos celulares, algunas sustancias estabi-



lizadoras, que, comprobadamente, no alteran la eficacia y seguridad del producto, son adicionadas. Antes del envasado y liofilización, el producto es analizado cuanto a la esterilidad, concentración de virus y nitrógeno proteico. Si la producción de la vacuna se hace en huevos embrionados, 2% y no menos que 20 huevos son separados para control. Al final de la producción de la vacuna, estos huevos no infectados con la cepa de la vacuna tienen que demostrar ausencia de patógenos específicos para aves.

El producto es envasado en recipientes adecuados, liofilizado, rotulado y sometido a los controles requeridos.

Otras informaciones relativas a los criterios de producción y sus controles están indicadas en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

#### IDENTIFICACIÓN

La vacuna, cuando neutralizada con suero conteniendo anticuerpo específico para el virus de la fiebre amarilla, inhibe la formación de unidades formadoras de “placas” UFP en células susceptibles conforme descrito en *Determinación*.

#### ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Humedad residual.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 3%.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Endotoxina bacteriana (5.5.2.2).** Cumple la prueba. Como máximo 10 UE/mL.

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba

**Ovoalbúmina residual.** Tres frascos de un mismo lote de vacuna liofilizada y ovoalbúmina estándar son sometidos al método inmunoenzimático ELISA. La curva estándar de ovoalbúmina está hecha en las concentraciones de 100 µg a 0,5 µg con diluciones usando factor 2 y la vacuna es diluida en tampón fosfato salino PBS/T20 0,05%/NFD (salina tampón fosfato con tween 20 y leche en polvo descremada). Inocular cada dilución iniciando en 1:10 y usar el factor 2 en dos orificios de la placa de 96 orificios previamente sensibilizada con suero antiovoalbúmina (conejo) en tampón carbonato bicarbonato de sodio pH 9,6 y bloqueada con suero albúmina bovina a 3% (p/v). La incubación está hecha por 30 minutos a 37 °C. Las placas son lavadas con tampón fosfato salino PBS /T20 0,05% (salina tampón fosfato con tween 20) y el suero antiovoalbúmina (conejo) conjugado a peroxidasa en tampón fosfato salino PBS /T20 0,05%/ NFD es adicionado. Es hecha nueva incubación por 30 minutos a 37 °C y nuevo lavado. La reacción es revelada con el sustrato para la peroxidasa en tampón citrato fosfato pH 5,0 y es paralizada con ácido sulfúrico 2M. La lectura es hecha en lector de microplacas a un largo de onda de 450/630 nm.

El tenor de ovoalbúmina residual es calculado graficando el promedio de la absorbancia contra el log de la concentración estándar usando valores lineales correspondientes a 50% del “endpoint”.

La vacuna es considerada satisfactoria si el contenido de ovoalbúmina residual es menor o igual que 5 µg/dosis.

#### DETERMINACIÓN

Por lo menos dos frascos de vacuna liofilizada y uno de vacuna referencia son sometidos al método de unidades formadoras de “placas” (UFP). Diluir la vacuna aplicando factor 4 e inocular cada dilución en, por lo menos, tres orificios en placa de seis orificios conteniendo monocapa de células Vero previamente sembradas. La concentración del linaje celular puede variar de 150 000 a 300 000 células por mL, conforme el día de su utilización. Después de adsorción por período de 90 minutos a la temperatura de 36 °C, en ambiente de CO<sub>2</sub> a 5%. Los inóculos son retirados y un medio de cultivo, conteniendo agarosa o carboximetilcelulosa en concentración adecuada, es adicionado. Las células son incubadas por cinco a siete días, a la temperatura de 36 °C, en ambiente de CO<sub>2</sub> a 5%. Después del período de incubación, retirar el medio de crecimiento, fijar las células con formaldehído y colorear con un colorante vital.

La potencia de la vacuna es calculada por el promedio del número de placas de, por lo menos, dos diluciones y el resultado, expresado en log UFP/dosis. Para que la determinación sea considerada válida, es necesario que (a) el control del cultivo de células presente monocapa inalterada; (b) la variación de potencia entre las dos muestras de la vacuna no sea mayor que 0,5 log<sub>10</sub> UFP; (c) la potencia de la vacuna de referencia no varíe más que 0,5 log<sub>10</sub> UFP de su título medio; (d) el número de UFP sea decreciente en relación a las diluciones crecientes.

La potencia en UFP/dosis tiene que ser equivalente a 1000 DL<sub>50</sub> en ratones. Caso la muestra no cumpla con los requisitos, repetir la determinación. La potencia de la vacuna es el promedio geométrico de las dos determinaciones realizadas.

#### TERMOESTABILIDAD

La prueba es realizada en paralelo a la *Determinación*. Incubar, por lo menos, dos frascos de vacuna por 14 días a 36 °C y analizar conforme descrito en *Determinación*. La vacuna no puede perder más que 1,0 log UFP en relación al título determinado en la muestra conservada en condiciones adecuadas de temperatura. Además de eso, no presentar título inferior al especificado para la potencia del producto.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### VACUNA POLIOMIELITIS 1, 2 y 3 ATENUADA

#### Vaccinum poliomyelitis perorale typus I, II, III

La vacuna oral contra poliomiélitis consiste de mezcla de poliovirus atenuados tipos 1, 2 y 3. Es presentada como suspensión acuosa homogénea transparente, pudiendo demostrar coloración debido a la presencia de indicador de pH.

La producción de la vacuna está basada en el sistema de lote semilla y la cepa de cada uno de los serotipos de virus no puede tener más de tres subcultivos a partir del lote original, no pudiendo inducir neuropatogenia en monos susceptibles a los tres tipos de poliovirus. La cepa viral tiene que demostrar inmunogenicidad adecuada y seguridad para el ser humano.

La réplica de cada uno de los tres poliovirus es realizada en cultivo de células susceptibles y la suspensión viral es identificada y controlada cuanto a la esterilidad. Después de clarificación de la suspensión viral por método adecuado para remoción de residuos celulares, algunas sustancias estabilizadoras, que, comprobadamente, no alteran la eficacia del producto son adicionadas. Antes de la formulación, cada suspensión viral purificada es evaluada cuanto a la identificación, concentración viral, esterilidad, consistencia de la característica viral y neurovirulencia en monos susceptibles. Después de la mezcla, la vacuna a granel trivalente es sometida a los controles de concentración viral, esterilidad, tenor del estabilizador utilizado y pH.

El producto es envasado en recipientes adecuados, rotulado y sometido a los controles requeridos.

Otras informaciones relativas a los criterios de producción y controles están indicadas en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

## IDENTIFICACIÓN

Diluir la muestra, añadir igual volumen de mezcla de sueros anti poliovirus 1, 2, 3 e incubar a 37 °C durante 1 hora. Después de la incubación, inocular la mezcla en células susceptibles e incubar a la temperatura de 35 °C por 7 días. Como control, utilizar cultivo de células inoculado con la dilución de la vacuna y otro no inoculado que presentan, respectivamente, presencia y ausencia de efecto citopatógeno (ECP). La ausencia de ECP en el cultivo de células inoculado con la mezcla de vacuna y sueros antipoliovirus identifica los virus de la vacuna.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Líquido móvil y coloración rosa a rojiza.

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba.

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Esterilidad (5.5.3.2.1). Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Diluir en medio de cultivo adecuado dos muestras de la vacuna a ser analizada y una muestra de la vacuna de referencia. El intervalo entre las diluciones es de, por lo menos, 0,5 log, y las muestras son diluidas separadamente. Para la determinación de cada tipo de poliovirus, añadir volúmenes iguales de cada dilución de la vacuna a la mezcla apro-

piada de suero antipoliovirus. Así, para la determinación del poliovirus tipo 1, añadir las diluciones de la muestra a la mezcla de sueros antipolio tipos 2 y 3; para el poliovirus tipo 2, añadir las diluciones a la mezcla de sueros antipolio tipos 1 y 3 y para el poliovirus 3, añadir las diluciones de la vacuna a la mezcla de sueros antipolio tipos 1 y 2. Para la determinación del virus total, añadir volúmenes iguales de cada dilución de la vacuna al medio de cultivo utilizado en la dilución. Incubar por 1 a 3 horas a la temperatura de 35 °C a 36 °C. Después de la incubación, inocular cada dilución de la vacuna en, por lo menos, ocho orificios de microplaca conteniendo la suspensión de células Hep2<sub>C</sub>. Incubar las microplacas a 35 °C por siete días. Observar la presencia o ausencia de ECP en los cultivos de células. Calcular el título de cada serotipo por un método estadístico comprobado.

La potencia de la vacuna es el valor del promedio geométrico de los frascos analizados, expresado en CCID<sub>50</sub> (dosis 50% infectante en cultivo de células) por dosis. Para que la determinación sea considerada válida es necesario que (a) el control de cultivo de células presente monocapa inalterada; (b) la variación de potencia entre las dos muestras de la vacuna no sea mayor que 0,5 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> para cada serotipo; (c) la potencia de la vacuna de referencia no varíe más que 0,5 log CCID<sub>50</sub> del título medio de cada serotipo; (d) el ECP sea decreciente con relación a las diluciones crecientes; (e) las diluciones utilizadas en el ensayo estén entre 10% y 90% de los cultivos de células inoculadas.

La potencia es de, por lo menos, 10<sup>6</sup> para el poliovirus tipo 1, 10<sup>5</sup> para el poliovirus tipo 2 y 10<sup>5,78</sup> para el poliovirus tipo 3. El intervalo de confianza de 95% del ensayo no puede diferir de un factor mayor del que 10<sup>0,5</sup> del CCID<sub>50</sub> estimado para cada tipo de virus contenido en la vacuna. Caso la muestra no cumpla los requisitos, repetir la prueba para el(los) tipo(s) de virus en que la potencia esté abajo del valor mínimo especificado. La potencia es el promedio de las dos determinaciones realizadas.

## TERMOESTABILIDAD

La prueba es realizada en paralelo a la *Determinación*. Incubar dos muestras de la vacuna a la temperatura de 37 °C por 48 horas y determinar el contenido total de virus (tipo 1 + tipo 2 + tipo 3), utilizando el método descrito en *Determinación*. La vacuna no puede perder más que 0,5 log CCID<sub>50</sub> en relación al título del virus total determinado en la muestra conservada en condiciones adecuadas de temperatura. Caso no cumpla el requisito, repetir la prueba. El título final es el promedio de los dos ensayos realizados.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## VACUNA POLIOMIELITIS 1, 2 Y 3 INACTIVADA

### *Vaccinum poliomyelitidis inactivatum*

La vacuna poliomieltis inactivada está constituida de mezcla de poliovirus tipos 1, 2 y 3 inactivados y presentada como un líquido transparente, pudiendo demostrar coloración debido a la presencia de indicador de pH.

La producción de la vacuna está basada en el sistema de lote semilla y cada uno de los serotipos presentes no puede tener más de 10 subcultivos a partir del lote original. La réplica del virus es realizada en cultivo de células susceptibles y la suspensión viral es identificada y controlada cuanto a la esterilidad. Después de clarificación de la suspensión viral por método adecuado, para remoción de residuos celulares, cada suspensión viral es concentrada y purificada. La suspensión de cada tipo de virus es identificada, evaluada cuanto a la esterilidad, micoplasmas y concentración de virus. La inactivación de cada suspensión viral es realizada separadamente, por un método apropiado como la adición de agentes químicos en condiciones adecuadas. El agente químico más utilizado es el formaldehído. Antes de la mezcla de los tres tipos de poliovirus inactivados y de la adición de conservante y otras sustancias, cada suspensión de virus es evaluada cuanto a la efectividad de la inactivación. Después de la mezcla de los tres poliovirus y antes del envasado, son realizados controles de ausencia de partículas infectivas en células susceptibles, esterilidad y concentración de conservante.

La vacuna es envasada en recipientes adecuados, liofilizada, rotulada y sometida a los controles requeridos.

Otras informaciones relativas a los criterios de producción y controles están indicadas en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

#### IDENTIFICACIÓN

Atiende a los requisitos descritos en *Determinación*.

#### ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Nitrógeno proteico.** Proceder conforme descrito en *Determinación de nitrógeno por el método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Como máximo 10 µg/dosis.

**Formaldehído residual.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 200 ppm. Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Albúmina bovina.** Como máximo 50 ng por dosis humana, determinado por *Método inmunológico (5.6)*.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba.

#### DETERMINACIÓN

Utilizar método inmunoenzimático de sensibilidad comprobada para evaluación de la concentración del antígeno D de cada uno de los tres serotipos de poliovirus presentes en la vacuna. Evaluar vacuna de referencia en paralelo.

La potencia es de, por lo menos, 40, 8 y 32 unidades de antígeno D por dosis para los poliovirus tipos 1, 2 y 3, respectivamente.

#### EMBALAJE Y ALMACENAJE

Cumple lo establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## VACUNA RABIA (INACTIVADA)

### *Vaccinum rabiei ad usum humanum*

La vacuna es una suspensión inactivada preparada a partir de virus rábico replicado en cultivo de células y puede ser presentada bajo las formas liofilizada o en suspensión. La vacuna liofilizada, después de reconstitución con diluyente apropiado, tiene aspecto de suspensión homogénea transparente, pudiendo presentar coloración debido a la presencia de indicador de pH.

La producción de la vacuna está basada en el sistema de lote semilla de virus que debe estar debidamente caracterizado. Los lotes son sometidos a los controles de identificación viral, esterilidad y potencia infectiva. Además de eso, es necesario que la cepa viral demuestre inmunogenicidad adecuada para el ser humano. La réplica del virus es realizada en cultivo de célula susceptible y controlada cuanto a esterilidad, identificación viral y potencia infectiva. En el proceso de producción, es preparada suspensión viral intermedia de concentración conocida y sometida a la centrifugación, purificación e inactivación viral por método validado en que, usualmente, se emplea beta-propiolactona a 1:4000 o irradiación por ultravioleta. Después de la inactivación, el producto es concentrado y son realizadas pruebas de esterilidad, inactivación viral y actividad inmunogénica. La preparación final debe ser isotonzada, pudiendo contener conservantes e indicador de pH. Antes de envasar, el producto es sometido a los controles de esterilidad, actividad inmunogénica y conservantes.

La vacuna es envasada en recipientes adecuados, pudiendo ser liofilizada, rotulada y sometida a los controles adecuados.

#### IDENTIFICACIÓN

La *Determinación de la actividad inmunogénica* puede ser utilizada.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 5 UE por dosis.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Fenol.** Ensayo aplicado cuando el conservante está presente. Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 0,15% (1500 ppm). Es facultada al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Timerosal.** Ensayo aplicado cuando el conservante está presente. Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 0,015% (150 ppm). Es facultado al productor la utilización del resultado obtenido en el producto antes del envasado.

**Humedad residual.** Ensayo aplicado al producto liofilizado. Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 3%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba.

**Pirógenos (5.5.2.1).** Cumple la prueba. Inyectar en cada conejo una dosis humana de la vacuna diluida (1:10) en solución salina estéril y apirogénica.

### Verificación de la inactivación viral.

Emplear un de los métodos descritos a continuación.

**A.** Inocular, por vía intracerebral, 10 µL de la muestra en, como mínimo, 20 ratones lactantes (5 a 10 días) y 30 µL en, como mínimo, 20 ratones albinos suizos de 10 g a 15 g. Observar los animales inoculados por 21 días. Durante el período de observación los animales no pueden presentar síntomas neurológicos o muerte. Si esto ocurre, realizar la prueba de *Inmunofluorescencia directa* en el cerebro de los animales sospechosos. La prueba cumple con los requisitos si ningún de los animales inoculados presenta síntomas clásicos de rabia. Caso sea verificada evolución de síntomas neurológicos o muerte de los animales inoculados, la confirmación de la infección rábica dependerá de la positividad detectada en el ensayo de *Inmunofluorescencia directa*.

**Inmunofluorescencia directa:** cortar el cerebro del ratón bajo sospecha de rabia, de manera que las secciones centrales se den vuelta para arriba. Preparar impresiones pareadas en lámina de vidrio para microscopio debidamente identificada. Paralelamente, preparar en láminas debidamente identificadas, impresiones para control utilizando ratones sabidamente negativo y positivo para rabia, que, respectivamente, servirán de controles negativo y positivo. Dejar secar las láminas por 30 minutos a la temperatura de 20 °C a 25 °C y fijar las impresiones en acetona previamente enfriada a -20 °C, manteniéndolas incubadas por dos a cuatro horas a -20 °C. Dejar secar las láminas a la temperatura de 20 °C a 25 °C. Proceder a la coloración, circundando las impresiones con sustancia que sirva para retener el conjugado durante el período de incubación. Puede ser empleado esmalte. Descongelar, en el momento del uso, dos alícuotas de dilución de trabajo de conjugado

para identificación del virus rábico (anticuerpos contra el virus rábico marcados generalmente con isotiocianato de fluoresceína) y diluir una de las alícuotas, en la proporción de 1:5, con suspensión a 20% de cerebro de ratones no infectado (SCN). Diluir la otra alícuota de la misma forma, pero en suspensión a 20% de cerebro de ratones infectados con virus rábico (SCI) y homogeneizar. Posicionar la lámina de forma que su identificación se quede dirigida para el lado izquierdo del operador y depositar las mezclas sobre las impresiones, utilizando pipetas Pasteur distintas. Cubrir la impresión de la izquierda con la mezcla “conjugado + SCN” y la de la derecha con la mezcla “conjugado + SCI” e incubar en cámara húmeda por 30 minutos a 37 °C. Después de incubación, lavar con tampón fosfato salino PBS (con de pH 7,6 a 8,0) y dejar por 10 minutos en inmersión en el mismo diluyente. Escurrir el diluyente y lavar con agua destilada para evitar formación de cristales. Dejar secar y montar con glicerina tamponada pH 8,5 a 9,0 para aumentar la intensidad de las fluorescencias, colocando cubre objetos. Examinar en microscopio de fluorescencia, en aumento de 100 veces. Examinar primero la impresión control negativo tratada con la mezcla “conjugado + SCN”. A SCN está exenta de virus rábico, luego el conjugado permanece libre para reaccionar con el antígeno presente en la impresión, habiendo así emisión de fluorescencia. De esa forma, el antígeno será evidenciado como inclusiones o polvo fino de coloración verde. En seguida, observar la impresión control positivo tratada con la mezcla “conjugado + SCI”. El conjugado es adsorbido por el antígeno presente en la SCI, no restando, por tanto conjugado disponible para reaccionar con el antígeno rábico presente en la impresión, no habiendo emisión de fluorescencia. El antígeno no será evidenciado en esta impresión. Observar las impresiones de la lámina control negativo en este mismo orden. No debe ser observada fluorescencia; después de la verificación de que los controles son satisfactorios, observar las impresiones del material a prueba; la presencia del virus rábico en el material analizado, o sea, la positividad es constatada cuando se observa, en la lámina prueba, fluorescencia solamente en la impresión que recibió la mezcla “conjugado + SCN”, lo que no es verificado en la impresión donde fue depositada la mezcla “conjugado + SCI”; la ausencia del virus rábico en el material examinado, o sea, la negatividad es constatada cuando no es observada fluorescencia.

**B.** Método de verificación de inactivación viral amplificado.

Inocular cantidad equivalente de no menos que 25 dosis de *vacuna rabia (inactivada)* en 5 cultivos de células del mismo tipo utilizado en la producción de la vacuna u otro cultivo de células con sensibilidad semejante al virus rábico. La proporción usada es de 3 cm<sup>2</sup> de cultivo por mililitro de vacuna. Después de la adsorción del virus es adicionado medio de cultivo en proporción no superior a 1:3 del volumen de la vacuna utilizada. Los cultivos son observados durante 21 días y la detección de la presencia de virus rábico puede ser hecha por la inoculación en ratones o por inmunofluorescencia.



Por inoculación en ratones, en el 14° y en el 21° día de cultivo: 0,03 mL de una mezcla de las muestras del sobrenadante de los cultivos es inoculada, por vía intracerebral, en 20 ratones albinos suizos de 12 a 15 g. Los animales son observados por 14 días y cualquier síntoma de rabia debe ser confirmado por inmunofluorescencia.

Por inmunofluorescencia: los cultivos son examinados en el 21° día después de la inoculación y a través de la prueba de inmunofluorescencia se busca la presencia del virus rábico.

La prueba es considerada satisfactoria, si al fin del período de observación no es detectada la presencia de virus rábico o el apareamiento de efectos citopáticos en los cultivos.

#### DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD IMUNOGÉNICA

*Método de desafío en ratones:* preparar, por lo menos, tres diluciones de la muestra y de la vacuna de referencia en salina tamponada fosfatada pH 7,6 e inocular, por vía intraperitoneal, 0,5 mL de cada dilución en, por lo menos, 16 ratones albinos suizos de 10 g a 15 g. Reservar 30 animales no inoculados para el control de título del virus desafío. Realizar inmunización de refuerzo inoculando las mismas diluciones en cada grupo de ratones, siete días después de la primera inmunización. Siete días después de la segunda inmunización, ejecutar el desafío, inoculando en cada ratón volumen de 30 µL, que contenga aproximadamente 50 DL<sub>50</sub> de virus rábico fijo de la cepa CVS (*challenge virus standard*), por vía intracerebral, de cada ratón. Preparar dos diluciones decimales a partir de la dilución de desafío e inocular 30 µL de estas diluciones y de la dilución de desafío, por vía intracerebral, en los tres grupos de 10 ratones de los animales no inmunizados. Observar los animales por 14 días, registrando el número de vivos de cada mezcla. Los animales muertos antes del quinto día después de la inoculación no deben ser considerados para el cálculo de la actividad inmunogénica. Calcular las dosis efectivas 50% (DE<sub>50</sub>) de la muestra y de la vacuna de referencia, así como la DL<sub>50</sub> del virus desafío, por método estadísticamente comprobado. La banda de respuesta producida (porcentaje de supervivencia) debe estar entre la mayor y la menor dilución utilizada en la muestra prueba y estándar, formando la curva de regresión que debe presentar relación lineal. La actividad inmunogénica es determinada por la ecuación:

$$AI \text{ (UI/mL)} = \frac{DE_{50} \text{ da amostra} \times \text{UI/mL da vacina de referência}}{DE_{50} \text{ da vacina de referência}}$$

AI= actividad inmunogénica

Como mínimo 2,5 UI/dosis individual humana. Cuando se refiere el valor de la actividad inmunogénica (UI/mL), debe ser citado el número de DL<sub>50</sub> real obtenida en la titulación del virus desafío, que es igual al antilogaritmo de la diferencia entre a DL<sub>50</sub> calculada y la dilución de la dosis desafío utilizada. Los límites de confianza no deben estar abajo de 25% o arriba de 400% de la actividad determinada. La titulación de la suspensión de desafío debe presentar por lo menos 10 DL<sub>50</sub>. El análisis estadístico debe demostrar que no hay desvíos de linealidad y paralelismo de las curvas dosis respuesta.

#### TERMOESTABILIDAD

Incubar la muestra a la temperatura de 36 °C ± 1 °C por cuatro semanas y proceder a la *Determinación de la actividad inmunogénica*. Por lo menos 2,5 UI/dosis individual humana.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple con lo establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

---

### VACUNA RUBÉOLA ATENUADA

#### *Vaccinum rubellae vivum*

---

La vacuna es constituida de virus vivos atenuados y presentada bajo la forma liofilizada. Después de reconstitución con diluyente apropiado, tiene aspecto de suspensión homogénea transparente, pudiendo demostrar coloración debido a la presencia de indicador de pH.

La producción de la vacuna está basada en el sistema de lote semilla y la cepa de virus utilizada o cinco lotes consecutivos de la vacuna, no pueden inducir neuropatogenia en monos susceptibles al virus de la rubéola. Además de eso, la cepa viral tiene que demostrar inmunogenicidad adecuada y seguridad para el ser humano. La réplica del virus es realizada en cultivo de células susceptibles y la suspensión viral es identificada y controlada cuanto a la esterilidad. Después de la clarificación de la suspensión viral por método adecuado para remoción de residuos celulares, algunas sustancias estabilizadoras, que, comprobadamente, no alteran la eficacia y seguridad del producto, son adicionadas. Antes del envasado y liofilización, el producto es analizado cuanto a la esterilidad, concentración de virus y proteínas derivadas del suero animal utilizado en el cultivo.

El producto es envasado en recipientes adecuados, liofilizado, rotulado y sometido a los controles requeridos.

Otras informaciones relativas a criterios de producción y sus controles están indicadas en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

#### IDENTIFICACIÓN

Reconstituir la vacuna con diluyente apropiado y añadir a igual volumen de suero conteniendo anticuerpos neutralizantes para el virus de la rubéola. Incubar por 90 minutos a la temperatura de 4 °C a 8 °C. Después de la incubación, inocular la mezcla de la vacuna con el suero en cultivo de células susceptibles y mantener por 12 días a la temperatura de 32 °C a 33 °C. Como control, un cultivo de células inoculado con el virus de la vacuna y otro no inoculado, respectivamente, tienen que presentar presencia y ausencia de efecto citopatogénico (ECP). La ausencia de ECP en el cultivo de célula identifica el virus de la vacuna.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Humedad residual.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 2%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder al abrigo de la luz directa. Diluir en intervalos de, como máximo,  $1,0 \log_{10}$  dos muestras de la vacuna a ser analizada y una muestra de la vacuna de referencia en medio de cultivo adecuado. Inocular cada dilución en, por lo menos, 10 orificios de microplaca conteniendo células RK-13 en suspensión e incubar a la temperatura de  $32\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $33\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 12 días. Observar la presencia o ausencia de ECP en los cultivos de células. Calcular el título de la vacuna por método estadístico comprobado. La potencia de la vacuna es el valor del promedio geométrico de los frascos analizados, expresado en  $\text{CCID}_{50}$  (dosis 50% infectante en cultivo de célula) por dosis. Para que la determinación sea considerada válida, es necesario que (a) el control de cultivo de células presente monocapa inalterada; (b) la variación de potencia entre las dos muestras de la vacuna no sea mayor que  $0,5 \log_{10} \text{CCID}_{50}$ ; (c) la potencia de la vacuna de referencia no varíe más que  $0,5 \log_{10} \text{CCID}_{50}$  de su título medio; (d) el ECP sea decreciente con relación a las diluciones crecientes; (e) las diluciones utilizadas en el ensayo estén entre 10% y 90% de los cultivos de células inoculadas.

La potencia es de, por lo menos,  $10^3 \text{CCID}_{50}/\text{dosis}$ . Caso la muestra no cumpla los requisitos, repetir la prueba. La potencia es el promedio de las dos determinaciones realizadas.

El método de unidades formadoras de “placas” (UFP) también puede ser empleado y su valor de potencia para aprobación del producto tiene que estar correlacionado con el de  $\text{CCID}_{50}$ .

## TERMOESTABILIDAD

La prueba es realizada en paralelo a la Determinación. Incubar muestra a la temperatura de  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 7 días y proceder conforme establecido en el *Determinación*. La vacuna no puede perder más que  $1,0 \log \text{CCID}_{50}$  en relación al título determinado en la muestra conservada en condiciones adecuadas. Además de eso, no puede tener título inferior al preconizado para aprobación del *Determinación*. Caso no cumpla el requisito, repetir la prueba y el título final es el promedio de los dos ensayos realizados.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## VACUNA SARAMPIÓN ATENUADA *Vaccinum morbillorum vivum*

La vacuna es constituida de virus vivos atenuados y se presentada bajo la forma liofilizada. Después de reconstitución con diluyente apropiado, tiene aspecto de suspensión homogénea transparente, pudiendo demostrar coloración debido a la presencia de indicador de pH.

La producción de la vacuna está basada en el sistema de lote semilla y la cepa de virus utilizada, o cinco lotes consecutivos de la vacuna, no pueden inducir neuropatogenia en monos susceptibles al virus del sarampión. Además de eso, la cepa viral tiene que demostrar inmunogenicidad adecuada y seguridad para el ser humano. La réplica del virus es realizada en cultivo de células susceptibles y la suspensión de virus es identificada y controlada cuanto a la esterilidad. Después de la clarificación de la suspensión viral por método adecuado para remoción de residuos celulares, algunas sustancias estabilizadoras, que comprobadamente no alteran la eficacia y seguridad del producto, son adicionadas. Antes del envasado y liofilización, el producto es analizado cuanto a la esterilidad, concentración de virus y de proteínas derivadas del suero animal.

El producto es envasado en recipientes adecuados, liofilizado, rotulado y sometido a los controles requeridos.

Otras informaciones relativas a los criterios de producción y sus controles están indicadas en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

## IDENTIFICACIÓN

Reconstituir la vacuna con diluyente apropiado y añadir igual volumen de suero conteniendo anticuerpos neutralizantes para el virus del sarampión. Incubar a  $36\text{ }^{\circ}\text{C}$  por una hora. Después de la incubación, inocular la mezcla en cultivo de células susceptibles y mantener a la temperatura de  $36\text{ }^{\circ}\text{C}$  por siete días. Utilizar como controles un cultivo de células inoculado con el virus de la vacuna y otro no inoculado que presentan, al final de la prueba, presencia y ausencia de efecto citopatogénico (ECP), respectivamente. La ausencia de ECP en el cultivo de células identifica el virus de la vacuna.

## ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Humedad residual.** Proceder como descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 3%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder al abrigo de la luz directa. Diluir dos muestras de la vacuna a ser analizada y una muestra de la vacuna de referencia en intervalos de, como máximo,  $1,0 \log$  en medio de cultivo adecuado. Inocular cada dilución en, por lo menos, 10 orificios de microplaca conteniendo células

Vero en suspensión. Incubar por siete a nueve días a 36 °C ± 1 °C. Los cultivos de células son observadas cuanto a la presencia o ausencia de ECP, y el título de la vacuna es calculado según el método estimativo de Spearman & Karber. La potencia de la vacuna es el valor del promedio geométrico de los frascos analizados, expresado en CCID<sub>50</sub> (dosis 50% infectante en cultivo de célula) por dosis.

Para que la determinación sea considerada válida, es necesario que (a) al final del ensayo el control de cultivo de células presente monocapa inalterada; (b) la variación de potencia entre las dos muestras de la vacuna no sea mayor que 0,5 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>; (c) la potencia de la vacuna de referencia no varíe más que 0,5 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> de su título medio; (d) el ECP sea decreciente con relación a las diluciones crecientes; (e) las diluciones utilizadas en el ensayo estén entre 10% y 90% de los cultivos de células inoculados.

La potencia de la vacuna tiene que ser, por lo menos, 10<sup>3.7</sup> CCID<sub>50</sub>/dosis para la cepa Biken Cam 70 y 10<sup>3.0</sup> CCID<sub>50</sub>/dosis para las demás cepas. Caso no cumpla los requisitos, repetir la determinación de la potencia y el resultado es el promedio geométrico de los dos ensayos realizados.

El método de unidades formadoras de "placas" (UFP) puede ser, también, empleado y su valor de potencia para aprobación del producto tiene que estar correlacionado con el de CCID.

#### TERMOESTABILIDAD

La prueba es realizada en paralelo a la Determinación. Incubar una muestra de la vacuna a 36 °C ± 1 °C, por siete días, y analizar conforme metodología descrita para la *Determinación* del producto. La vacuna no puede perder más que 1,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> en relación al título determinado en la muestra conservada en condiciones adecuadas de temperatura. No puede, también, presentar título inferior al especificado para la potencia del producto.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### VACUNA SARAMPIÓN, PAROTIDITIS, RUBÉOLA *Vaccinum parotiditis et rubellae et morbillorum vivum*

La vacuna es constituida de mezcla de los virus vivos atenuados de la parotiditis, de la rubéola y del sarampión y presentada bajo la forma liofilizada. Después de reconstitución con diluyente apropiado, tiene aspecto de suspensión homogénea transparente, pudiendo demostrar coloración debido a la presencia de indicador de pH.

Cada componente viral presente en la vacuna es producido en separado, conforme descrito en las monografías específicas.

El producto es envasado en recipientes adecuados, liofilizado, rotulado y sometido a los controles requeridos.

#### IDENTIFICACIÓN

Reconstituir la vacuna con diluyente apropiado y añadir igual volumen mezcla de sueros conteniendo anticuerpos neutralizantes para los virus de la parotiditis, de la rubéola y del sarampión. Mantener por 90 minutos a la temperatura de 4 °C a 8 °C, inocular en cultivo de células susceptibles y mantener por 10 días. Como control de la prueba, cultivo de células inoculado con la vacuna no neutralizada con la mezcla de sueros conteniendo anticuerpos para los tres tipos de virus, y otro no-inoculado, deben presentar presencia y ausencia de efecto citopatogénico, respectivamente. La ausencia de ECP en el cultivo de células inoculadas con la mezcla de la vacuna más anticuerpos, identifica el producto.

#### ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Humedad residual.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 2%.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Esterilidad (5.5.3.2.1). Cumple la prueba

#### DETERMINACIÓN

Proceder al abrigo de la luz directa. Diluir dos muestras de la vacuna a ser analizada y una muestra de la vacuna de referencia, en intervalos de, como máximo, 1,0 log<sub>10</sub> en medio de cultivo adecuado. Para titulación de cada tipo de virus, añadir cada dilución de la vacuna, igual volumen de antisero específico heterólogo, conforme el esquema siguiente:

<i>Virus a titular</i>	<i>Soro</i>
Parotiditis	Anti sarampión
Rubéola	Anti parotiditis
Sarampión	Anti parotiditis

Mantener las mezclas por 90 minutos a la temperatura de 4 °C a 8 °C para la debida neutralización. Inocular cada dilución en 10 orificios de la microplaca conteniendo la suspensión de células susceptibles. Para titulación del virus de la parotiditis y del virus del sarampión, la inoculación es realizada en células Vero, mientras que, para la rubéola, en células RK-13. Incubar las microplacas conteniendo células Vero a 36 °C por 10 días y las microplacas conteniendo células RK-13 a la temperatura de 32 °C a 33 °C por 12 días. Observar los cultivos de células cuanto a la presencia o ausencia de ECP y calcular los títulos de cada virus presentes en la vacuna, según un método estadístico comprobado. La potencia de cada virus es el valor del promedio geométrico de los frascos analizados, expresado en CCID<sub>50</sub> (dosis 50% infectante en cultivo de célula) por dosis. Para

que la determinación sea considerada válida, es necesario que (a) al final del ensayo, el control de cultivo de células presente monocapa inalterada; (b) la variación de potencia entre las dos muestras de la vacuna sea, como máximo, 0,5 log CCID<sub>50</sub> para cada tipo de virus; (c) la variación del título de la vacuna de referencia sea, como máximo, 0,5 log CCID<sub>50</sub> de su título medio para cada tipo de virus; (d) el ECP sea decreciente con relación a las diluciones crecientes; (e) las diluciones utilizadas en el ensayo estén entre 10% y 90% de los cultivos de células inoculadas.

La potencia de la vacuna es, por lo menos, 10<sup>3.7</sup> CCID<sub>50</sub>/dosis para el virus de la parotiditis y 10<sup>3</sup> CCID<sub>50</sub>/dosis para los virus del sarampión y de la rubéola. Caso el producto no cumpla los requisitos de potencia, el ensayo es repetido para el(los) tipo(s) de virus en que no fue obtenido el título límite para aprobación. La potencia de la vacuna es el promedio geométrico de los dos ensayos realizados.

El método de unidades formadoras de "placas" (UFP) también puede ser empleado, y el valor de potencia para aprobación del producto tiene que estar correlacionado con el de CCID<sub>50</sub>.

#### TERMOESTABILIDAD

La prueba es realizada en paralelo a la Determinación. Incubar una muestra de la vacuna a 37 °C por siete días y analizar conforme metodología descrita para la potencia del producto. La vacuna no puede perder más que 1,0 log CCID<sub>50</sub>/dosis, en relación al título determinado en la muestra conservada en condiciones adecuadas de temperatura, para cada tipo viral. Además de eso, no puede tener título inferior al establecido para aprobación del *Determinación*. Caso no cumpla los requisitos, repetir la prueba y el título final es el promedio de las dos pruebas realizadas.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### VACUNA SARAMPIÓN, RUBÉOLA *Vaccinum rubellae et morbillorum vivum*

La vacuna es constituida de mezcla de los virus vivos atenuados de la rubéola y del sarampión y presentada bajo la forma liofilizada. Después de reconstitución con diluyente apropiado, tiene aspecto de suspensión homogénea transparente, pudiendo demostrar coloración debido a la presencia de indicador de pH.

Cada componente viral presente en la vacuna es producido en separado, conforme descrito en las monografías específicas.

El producto es envasado en recipientes adecuados, liofilizado, rotulado y sometido a los controles requeridos.

#### IDENTIFICACIÓN

Reconstituir la vacuna con diluyente apropiado y añadir igual volumen de mezcla de sueros conteniendo anticuerpos neutralizantes para los virus de la rubéola y del sarampión. Mantener por 90 minutos a la temperatura de 4 °C a 8 °C. Inocular en cultivo de células susceptibles y mantener por 10 días. Como control de la prueba, cultivo de células inoculada con la vacuna no neutralizada con la mezcla de sueros conteniendo anticuerpos para los dos tipos de virus y otra no inoculada deben presentar presencia y ausencia de efecto citopatogénico (ECP), respectivamente. La ausencia ECP en el cultivo de células inoculadas con la mezcla de la vacuna más anticuerpos identifica el producto.

#### ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Humedad residual.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 3%.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

Esterilidad (5.5.3.2.1). Cumple la prueba.

#### DETERMINACIÓN

Proceder al abrigo de la luz directa. Diluir dos muestras de la vacuna a ser analizada y una muestra de la vacuna de referencia, en intervalos de, como máximo, 1,0 log en medio de cultivo adecuado.

Inocular cada dilución en 10 orificios de la microplaca conteniendo la suspensión de células susceptibles. Para titulación del virus del sarampión la inoculación es realizada en células Vero, mientras que, para la rubéola, en células RK-13. Incubar las microplacas conteniendo células Vero a 36 °C por 10 días y las microplacas conteniendo células RK-13 a la temperatura de 32 °C a 33 °C por 12 días. Observar los cultivos de células cuanto a la presencia o ausencia de ECP y calcular los títulos de cada virus presente en la vacuna, según un método estadístico comprobado.

La potencia de cada virus es el valor del promedio geométrico de los frascos analizados, expresado en CCID<sub>50</sub> (dosis 50% infectante en cultivo de célula) por dosis. Para que la determinación sea considerada válida, es necesario que (a) al final del ensayo el control de cultivo de células presente monocapa inalterada; (b) la variación de potencia entre las dos muestras de la vacuna sea, como máximo, 0,5 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> para cada tipo de virus; (c) la variación del título de la vacuna de referencia sea, como máximo, 0,5 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> de su título medio para cada tipo de virus; (d) el ECP sea decreciente en relación a las diluciones crecientes; (e) las diluciones utilizadas en el ensayo estén entre 10% y 90% de los cultivos de células inoculadas.

La potencia de la vacuna es, por lo menos, 10<sup>3.7</sup> CCID<sub>50</sub>/dosis para la cepa Biken Cam 70 y 10<sup>3</sup> CCID<sub>50</sub>/dosis para las demás cepas del virus del sarampión y de la rubéola. Caso el producto no cumpla los requisitos de potencia, el ensayo es repetido para el(los) tipo(s) de virus en que no fue obtenido el título límite para aprobación. La potencia



de la vacuna es el promedio geométrico de los dos ensayos realizados.

El método de unidades formadoras de “placas” (UFP) puede, también, ser empleado y el valor de potencia para aprobación del producto tiene que estar correlacionado con el de CCID.

#### TERMOESTABILIDAD

La prueba es realizada en paralelo a la Determinación. Incubar una muestra de la vacuna a la 37 °C por siete días y analizar conforme metodología descrita para la potencia del producto. La vacuna no puede perder más que 1,0 log CCID<sub>50</sub>/dosis, en relación al título determinado en la muestra conservada en condiciones adecuadas de temperatura, para cada tipo viral. Además de eso, no puede tener título inferior al establecido para aprobación del *Determinación*. Caso no cumpla los requisitos, repetir la prueba. El título final es el promedio de las dos pruebas realizadas.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### VACUNA VARICELA ATENUADA *Vaccinum varicellae vivum*

La vacuna es constituida de virus vivos atenuados de la cepa OKA y presentada bajo la forma liofilizada. Después de reconstitución con diluyente apropiado, tiene aspecto de suspensión homogénea, transparente, pudiendo demostrar coloración debido a la presencia de indicador de pH.

La producción de la vacuna está basada en el sistema de lote semilla y la cepa de virus utilizada en la producción no puede inducir neuropatogenia en monos susceptibles al virus de la varicela. Además de eso, la cepa viral utilizada en la producción tiene que demostrar inmunogenicidad adecuada y seguridad para el ser humano. La réplica del virus es realizada en cultivo de células diploide humana susceptibles y la suspensión de virus es identificada y controlada cuanto a la esterilidad. Después de la clarificación de la suspensión viral por método adecuado para remoción de residuos celulares, algunas sustancias estabilizadoras, que comprobadamente no alteran la eficacia y seguridad del producto, son adicionadas. Antes del envasado y liofilización, el producto es analizado cuanto a la esterilidad, concentración de virus y de proteínas derivadas del suero animal.

El producto es envasado en recipientes adecuados, liofilizado, rotulado y sometido a los controles requeridos.

Otras informaciones relativas a los criterios de producción y sus controles están indicadas en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

#### IDENTIFICACIÓN

La vacuna, cuando neutralizada con suero conteniendo anticuerpo específico para el virus de la varicela, inhibe la formación de unidades formadoras de “placas” (UFP) en células susceptibles conforme descrito en *Determinación*.

#### ENSAYOS FÍSICO QUÍMICOS

**Humedad residual.** Proceder conforme descrito en la monografía de *Vacunas para uso humano*. Como máximo 3%.

#### PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba

#### DETERMINACIÓN

Por lo menos dos frascos de vacuna liofilizada y uno de vacuna referencia son sometidos al método de unidades formadoras de “placas” (UFP). Diluir la vacuna aplicando factor no mayor que cuatro e inocular cada dilución en, por lo menos, tres orificios en placa conteniendo monocapa de cultivo de células diploide humana susceptibles. Después de adsorción por período en torno de 90 minutos a la temperatura de 37 °C, en ambiente de CO<sub>2</sub> a 5%, los inóculos son retirados y un medio de cultivo, conteniendo agarosa o carboximetilcelulosa en concentración adecuada, es adicionado. Las células son incubadas por cinco a siete días, a la temperatura de 37 °C, en ambiente de CO<sub>2</sub> a 5%. Después del período de incubación, retirar el medio de crecimiento, fijar las células con formaldehído y colorear con un colorante vital.

La potencia de la vacuna es calculada por el promedio del número de placas de, por lo menos, dos diluciones y el resultado es expresado en log UFP/dosis. Para que la determinación sea considerada válida es necesario que (a) el control de cultivo de células presente monocapa inalterada; (b) la variación de potencia entre las dos muestras de la vacuna no sea mayor que 0,5 log UFP; (c) la potencia de la vacuna de referencia no varíe más que 0,5 log UFP de su título medio; (d) el número de UFP sea decreciente en relación a las diluciones crecientes.

La potencia es de, por lo menos, 2 x 10<sup>3</sup> UFP/dosis. Caso la muestra no cumpla con los requisitos repetir la determinación. La potencia de la vacuna es el promedio geométrico de las dos determinaciones realizadas.

#### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Cumple lo establecido en la monografía de *Vacunas para uso humano*.

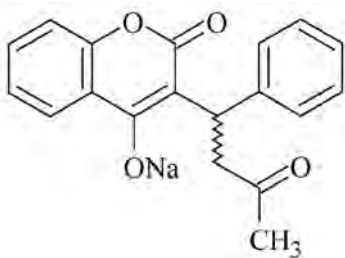
#### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.



## WARFARINA SODICA

### Warfarinum natricum



$C_{19}H_{15}NaO_4$ ; 330,31  
warfarina sódica; 09101

Sal de sodio de 4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-2H-1-benzopirán-2-ona (1:1)  
[129-06-6]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo 102,0% de  $C_{19}H_{15}NaO_4$ , con relación a la sustancia anhidra.

#### DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo cristalino blanco e higroscópico. Presenta polimorfismo.

**Solubilidad.** Fácilmente soluble en agua y etanol, soluble en acetona, poco soluble en éter etílico y cloroformo.

#### Constantes físico químicas.

Banda de fusión (5.2.2): El precipitado obtenido en la prueba A. de identificación, desecado en estufa a 105 °C, se funde entre 159 °C a 163 °C.

#### IDENTIFICACIÓN

**A.** Disolver cerca de 1 g de muestra en 25 mL de agua. Añadir 2 mL de ácido clorhídrico y filtrar. Utilizar el filtrado para realizar la prueba. El espectro de absorción del en infrarrojo (5.2.14) del residuo de warfarina obtenido en el filtrado, disperso en aceite mineral presenta máximo de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de warfarina SQR, preparado de manera idéntica.

**B.** La mancha principal obtenida en el cromatograma de la *Solución (2)*, en la prueba de *Sustancias relacionadas*, corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida en la *Solución (4)*.

**C.** Disolver cerca de 1 g de muestra en 10 mL de agua. Añadir 5 mL de ácido nítrico y filtrar. Añadir al filtrado 2 mL de dicromato de potasio SR y agitar por 5 minutos. Dejar en reposo por 20 minutos. La solución obtenida no presenta coloración azul verdosa cuando comparada con el blanco.

**D.** El filtrado utilizado en la prueba A. de identificación corresponde a las reacciones de identificación del ion sodio (5.3.1.1).

**E.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el método B. de *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

#### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 1 g en 20 mL de agua. La solución es límpida (5.2.25) e incolora (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 7,2 a 8,6. Determinar en solución acuosa a 1% (p/v).

**Sustancias relacionadas.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de ácido acético glacial, cloruro de metileno y ciclohexano (20:50:50) como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 20 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,20 g de la muestra en acetona y diluir para 10 mL con el mismo solvente.

*Solución (2):* diluir 2 mL de la *Solución (1)* en 10 mL de acetona.

*Solución (3):* diluir 1 mL de la *Solución (2)* en 200 mL de acetona.

*Solución (4):* disolver 40 mg de warfarina SQR en acetona y diluir para 10 mL con el mismo solvente.

*Solución (5):* transferir 10 mg de acenocumarol SQR y 1 mL de la *Solución (1)* para balón volumétrico de 10 mL, diluir con acetona y completar el volumen con el mismo solvente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar los cromatogramas obtenidos bajo luz ultravioleta (254 nm). Cualquier mancha obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, con excepción de la mancha principal, no puede ser más intensa que la obtenida en el cromatograma con la *Solución (3)* (0,1%). La prueba no es válida a no ser que el cromatograma obtenido con la *Solución (5)* muestre dos manchas claramente separadas y que la mancha del cromatograma obtenida con la *Solución (3)* sea claramente visible.

**Agua (5.2.20.1).** Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 4,0 %.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Disolver 4 g de la muestra en 45 mL de agua. Añadir 5 mL de ácido acético glacial y agitar vigorosamente hasta que el precipitado se aglomere. Filtrar y determinar en 25 mL de la solución obtenida, utilizando ácido acético glacial para el ajuste del pH. Como máximo 0,001% (10 ppm).

**Cetonas Fenólicas.** Pesar, exactamente, cerca de 1,25 g de la muestra, transferir para balón volumétrico de 10 mL y disolver con hidróxido de sodio 0,5 M. Completar el vo-

lumen con el mismo solvente y homogeneizar. Dejar la solución en reposo por 15 minutos. Medir la absorbancia de la solución resultante en 385 nm, utilizando hidróxido de sodio 0,5 M para ajuste del cero. La absorbancia en 385 nm es de, como máximo, 0,20.

## DETERMINACIÓN

**A.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción en ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exactamente, cerca de 0,1 g de la muestra para balón volumétrico de 100 mL, disolver y completar el volumen con hidróxido de sodio 0,01 M. Diluir, sucesivamente, hasta concentración de 0,001 % (p/v). Preparar solución estándar de warfarina sódica en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 308 nm, utilizando hidróxido de sodio 0,01 M para ajuste del cero. Calcular el tenor de  $C_{19}H_{15}NaO_4$  en la muestra a partir de las lecturas obtenidas.

**B.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo líquido provisto de detector ultravioleta a 280 nm; columna de 250 mm y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano; flujo de la *Fase móvil* de 1,0 mL/minuto.

*Tampón pH 7,4:* Disolver 6,8 g de fosfato de potasio monobásico en 250 mL de agua. Añadir 160 mL de hidróxido de sodio 0,2 M y completar el volumen con agua hasta 1000 mL. Ajustar el pH para 7,4 con hidróxido de sodio o con ácido fosfórico.

*Fase móvil:* mezcla de metanol, agua y ácido acético glacial (68:32:1).

*Diluyente:* mezcla de *Tampón pH 7,4* y acetonitrilo (85:15).

*Solución muestra:* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra con *Diluyente*, para obtener solución a 1 mg/mL. Diluir, sucesivamente, en *Fase móvil*, para obtener solución a 100 µg/mL.

*Solución estándar:* transferir 25 mg de warfarina SQR para balón volumétrico de 25 mL, añadir 15 mL de *Tampón pH 7,4* y dejar en ultrasonido por 5 minutos, para obtener solución a 1 mg/mL. Completar el volumen con *Tampón pH 7,4*. Diluir, sucesivamente, en *Fase móvil*, para obtener solución a 100 µg/mL.

*Solución de resolución:* transferir 0,1 g de propilparabeno SQR para balón volumétrico de 100 mL, añadir 50 mL de acetonitrilo y dejar en ultrasonido por 5 minutos. Completar el volumen con acetonitrilo. Homogeneizar. Transferir 2,5 mL de esa solución para balón volumétrico de 25 mL, añadir 2,5 mL de la *Solución estándar* de 1 mg/mL y completar el volumen con *Fase móvil*, obteniendo concentración de 100 µg/mL de propilparabeno y de warfarina, respectivamente.

Inyectar réplicas de 20 µL de la *Solución de resolución* y registrar los cromatogramas. La resolución entre los picos

de propilparabeno y de warfarina no es mayor que 2. El desvío estándar relativo para las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0 %.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 20 µL de las *Soluciones muestra y estándar*, registrar los cromatogramas y medir el área media de los picos. Calcular el tenor de  $C_{19}H_{15}NaO_4$  en la muestra a partir de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes protegidos de la luz.

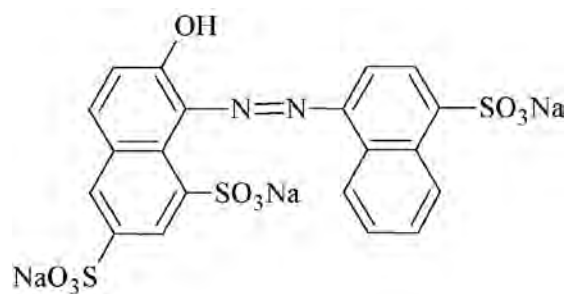
## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Anticoagulante.

## ROJO PONCEAU 4R



$C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$ ; 604,47  
CI 16255

Sal sódica del ácido 7-hidroxi-8-[2-(4-sulfo-1-naftalenil) diazenil]-1,3-naftalenodisulfónico (3:1)  
[2611-82-7]

Contiene, por lo menos, 82% de  $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$ .

## DESCRIPCIÓN

**Características físicas.** Polvo fino, rojo, higroscópico. Solución acuosa roja.

**Solubilidad.** Soluble en agua y en metanol, insoluble en etanol, acetona, éter etílico y en glicerol.

## IDENTIFICACIÓN

El espectro de absorción en ultravioleta y visible (5.2.14), en la banda de 200 nm a 700 nm, de solución a 0,001% (p/v) en acetato de amonio 0,02 M (pH 5,6), exhibe máximos en 507 nm, 332 nm, 245 nm y 215 nm y mínimos en 375 nm, 300 nm, y 238 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de ponceau 4R SQR.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Colorantes subsidiarios.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel

de sílice G, como soporte, y mezcla de 1-butanol, etanol, agua e hidróxido de amoníaco (50:25:25:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: solución a 10 mg/mL de la muestra en agua.

*Solución (2)*: solución a 10 mg/mL de ponceau 4R estándar en agua.

*Solución (3)*: diluir 1 mL de la *Solución (2)* para 50 mL con agua.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar a la luz ambiente y bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la *Solución (1)*, diferente de la mancha principal, no es más intensa que aquella obtenida con la *Solución (3)* (2%).

**Plomo, cobre, estaño, zinc.** Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción atómica (5.2.13)*. Pesar 2 g de la muestra en crisol de sílice y suavemente sobre tela de amianto ( $\pm 350$  °C); llevarlo a la mufla durante 12 horas, sin exceder una temperatura de 450 °C. Retirar el crisol y enfriar. Mezclar el residuo con cerca de 2 mL de agua y añadir dos gotas de nitrato de magnesio a 50% (p/v). Secar sobre placa calefactora y retornar a la mufla durante 3 a 4 horas, o hasta que el residuo esté blanco o amarillento. En seguida, enfriar, gotear 1 a 2 mL de ácido nítrico y 1 mL de agua y calentar sobre placa calefactora hasta que casi se seque. Disolver los nitratos metálicos con 5 mL de agua. Si necesario, centrifugar. Llevar al espectrofotómetro de absorción atómica, previamente calibrado, para lectura de la concentración de cada uno de los metales. Como máximo 0,001% (10 ppm) de plomo, 0,002% (20 ppm) de cobre, 0,025% (250 ppm) de estaño y 0,005% (50 ppm) de zinc.

**Cloruros y sulfatos.** Pesar 0,5 g de la muestra, disolver en 200 mL de agua, acidificar con 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) y titular con nitrato de plata 0,1 M SV en potenciómetro con electrodo combinado de plata. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Pesar 0,5 g de la muestra y disolver con 100 mL de agua en baño maría. Añadir 35 g de cloruro de sodio, exentos de sulfatos y agitar bien. Transferir para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con solución saturada de cloruro de sodio. Homogeneizar. Después de 1 hora, filtrar por papel de filtro y transferir alícuota de 100 mL del filtrado para matraz de 600 mL, diluir hasta 300 mL con agua y acidificar con ácido clorhídrico SR, adicionando leve exceso. Calentar a la ebullición y gotear, con agitación, 25 mL de cloruro de bario a 12% (p/v), o hasta que no haya más precipitación. Dejar en reposo durante cuatro horas. Separar el sulfato de bario por filtración, lavar con agua caliente, secar el papel con el residuo, transferir para crisol seco, previamente pesado y calcinar en mufla a 500 °C du-

rante 1 hora. Enfriar en desecador y pesar. Calcular el tenor de sulfatos por la expresión:

$$\frac{N \times 0,6085 \times 100}{p} = \% \text{ sulfatos}$$

en que

$N$  = gramos de sulfato de bario;

$p$  = gramos de la muestra usados en la precipitación.

Como máximo, 8% de cloruros y sulfatos.

**Sustancias insolubles en agua.** Disolver 5 g de la muestra en 200 mL de agua caliente (80-90 °C) con agitación. Enfriar a la temperatura ambiente. Filtrar por placa filtrante, previamente seca y pesada. Lavar con agua fría hasta que las aguas de lavado se tornen incoloras. Secar el filtro con el residuo en estufa a 120 °C durante cuatro horas y pesar. Como máximo 0,2%.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Utilizar el *Método III*. Determinar en 0,5 g de la muestra. Como máximo 0,004% (40 ppm).

**Arsénico (5.3.2.5).** Utilizar el *Método I*. Determinar en 1 g de la muestra. Como máximo 0,0001% (1 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 0,5 g de la muestra. Desecar en estufa a 120 °C por 4 horas o a 135 °C por 3 horas. Como máximo 10%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Espectrofotometría de absorción visible (5.2.14)*. Preparar solución muestra conforme descrito en identificación. Preparar solución estándar en la misma concentración, utilizando el mismo solvente. Medir las absorbancias de las soluciones resultantes en 507 nm, utilizando acetato de amonio 0,02 M (pH 5,6) para ajuste del cero. Calcular el tenor de C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S<sub>3</sub> en la muestra a partir de las lecturas obtenidas. Alternativamente, realizar los cálculos considerando  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 442,5$ , en 507 nm, en acetato de amonio 0,02 M (pH 5,6).

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Colorante.

## ROJO PONCEAU 4R LACA DE ALUMINIO

Colorante constituido principalmente del sal sódica del ácido 7-hidroxi- 8-[2-(4-sulfo-1-naftalenil)diazetil] -1,3-



naftalenodisulfónico (3:1) – rojo ponceau 4R – sobre sustrato de alúmina. Contiene, por lo menos, 95% y, como máximo, 105% del tenor de colorante declarado en el rótulo.

## DESCRICÃO

**Características físicas.** Polvo fino, rojizo. Higroscópico.

**Solubilidad.** Prácticamente insoluble en agua y en etanol. Soluble en hidróxido de sodio M, sin embargo el colorante se descompone lentamente en este pH alcalino.

## IDENTIFICACÃO

**A.** El espectro de absorción en ultravioleta y visible (5.2.14), en la banda de 200 nm a 700 nm, de solución a 0,001% (p/v) en acetato de amonio 0,02 M (pH 5,6), exhibe máximos en 507 nm, 332 nm, 245 nm y 215 nm y mínimos en 375 nm, 300 nm, y 238 nm, idénticos a los observados en el espectro de solución similar de ponceau 4R SQR.

**B.** Transferir 0,15 g de la muestra para matraz de 60 mL y disolver con cerca de 20 mL de ácido acético a 30% (p/v) en caliente, hasta que quede apenas opalescente. Enfriar y dividir la solución en dos tubos de ensayo. A uno de ellos añadir 2 mL de solución de morina a 3 mg/mL en etanol, recién preparada. Observar la fluorescencia verde que se desarrolla bajo luz ultravioleta (254 nm), comparando con el tubo sin reactivo.

## ENSAYOS DE PURIZA

**Colorantes subsidiarios.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada* (5.2.17.1), utilizando gel de sílice G, como soporte, y mezcla de 1-butanol, etanol, agua e hidróxido de amonio (50:25:25:10), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 2 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* 0,25 g de la muestra en 10 mL de hidróxido de sodio 0,5 M.

*Solución (2):* 0,05 g de Ponceau 4R estándar en 10 mL de hidróxido de sodio 0,5 M.

*Solución (3):* diluir la *Solución (2)* para obtener solución a 1,0 mg/mL con el mismo diluyente.

*Solución (4):* diluir la *Solución (1)* para obtener solución a 0,5 mg/mL, con el mismo diluyente.

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ambiente y luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición, color e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*. Las manchas secundarias obtenidas con la *Solución (1)* no deben ser más intensas del que aquellas obtenidas con la *Solución (3)* y a *Solución (4)* (2%).

**Cloruros y sulfatos.** Pesar 10 g de la muestra, agitar con 250 mL de agua, dejando en contacto por 30 minutos. Filtrar. Medir 50 mL del filtrado, equivalente a 2 g de la muestra, diluir para 200 mL con agua, acidificar con 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) y titular con nitrato de plata 0,1 M SV en potenciómetro con electrodo combinado de plata. Cada mL de nitrato de plata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Medir otros 50 mL del filtrado, diluir a 300 mL con agua, acidificar con ácido clorhídrico SR y 1 mL más de exceso. Calentar a la ebullición y gotear, con agitación, 25 mL de cloruro de bario a 12% (p/v). Dejar en reposo por cuatro horas. Separar el sulfato de bario por filtración, lavar con agua caliente, secar el papel con el residuo, transferir para crisol seco, previamente pesado y calcinar en mufla a 500 °C durante 1 hora. Enfriar en desecador y pesar. Calcular el tenor de sulfatos por la expresión:

$$\frac{N \times 0,6086 \times 100}{p} = \% \text{ sulfatos}$$

en que

*N* = gramos de sulfato de bario; *p* = gramos de la muestra usados en la precipitación;

Como máximo, 2% de cloruros y sulfatos.

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Pesar cerca de 0,5 g. Desecar la muestra a 120 °C por 4 horas o a 135 °C por 3 horas. Como máximo 20%.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 0,1 g de la

muestra. Debe contener entre 40 y 55%.

## DETERMINACIÓN

Efectuar las diluciones como descrito en el método A. en identificación, y leer la absorbancia en el pico máximo en cerca de 507 nm (5.2.14). Calcular el tenor del colorante por la expresión:

$$\frac{A \times 100}{442,5 \times p} = \% \text{ de rojo ponceau 4R en la muestra en 507 nm}$$

en que

*p* = peso de la muestra en gramos en la dilución efectuada.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes perfectamente cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

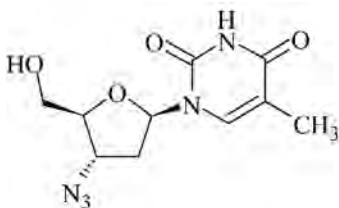
Observar la legislación vigente.

## CATEGORÍA

Colorante.

## ZIDOVUDINA

### Zidovudinum



$C_{10}H_{13}N_5O_4$ ; 267,24

zidovudina; 09256

3'-Azido-3'-desoxitimidina

[30516-87-1]

Contiene, por lo menos, 97,0% y, como máximo, 102,0% de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ , con relación a la sustancia desecada.

### DESCRIPCIÓN

**Características físico químicas.** Polvo cristalino y acastañado. Presenta polimorfismo. *Temperatura de fusión (5.2.2):* en torno de 124 °C.

**Solubilidad.** Ligeramente soluble en agua, soluble en etanol.

### Constantes físico químicas.

*Poder rotatorio específico (5.2.8):* +60,5° a +63,0°, a 25 °C, con relación a la sustancia desecada. Determinar en solución a 1% (p/v) en etanol.

### IDENTIFICACIÓN

**A.** El espectro de absorción en el infrarrojo (5.2.14) de la muestra, dispersa en cloruro de potasio, presenta máximos de absorción solamente en los mismos largos de onda y con las mismas intensidades relativas de aquellos observados en el espectro de zidovudina SQR, preparado de manera idéntica.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Aspecto de la solución.** Disolver 0,5 g en 50 mL de agua, calentando si necesario. La solución no es más colorida que la mezcla de 1 mL de la *Solución estándar de color SC G (5.2.12)* con 7 mL de agua.

**Sustancias relacionadas 1.** Proceder conforme descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*, utilizando gel de sílice GF<sub>254</sub>, como soporte y mezcla de metanol y cloruro de metileno (10:90), como fase móvil. Aplicar, separadamente, a la placa, 10 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1):* disolver 0,2 mg de muestra en metanol y diluir para 10 mL con el mismo solvente.

*Solución (2):* disolver en metanol 20 mg de timina SQR, 20 mg de la impureza A (1-[(2R,5S)-5-hidroximetil-2,5-dihidro-2-furil]-5-metilpirimidino-2,4(1H, 3H)-diona), 20 mg

de trifenilmetanol, añadir 1 mL de la *Solución (1)* y diluir para 100 mL con metanol.

*Solución (3):* diluir 5 mL de la *Solución (2)* para 10 mL con metanol.

Desarrollar el cromatograma. Aguardar la ascensión del solvente hasta 12 cm arriba de la línea de aplicación. Retirar la placa, dejar secar al aire por cinco minutos y examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). En el cromatograma obtenido con la *Solución (1)*, la mancha correspondiente a la impureza A no es más intensa que la mancha correspondiente obtenida en el cromatograma con la *Solución (3)* (0,5%) y cualquier mancha, con excepción de la principal y las manchas correspondientes a las impurezas de zidovudina y timina no son más intensas que la mancha correspondiente a la zidovudina en el cromatograma obtenido con la *Solución (3)* (0,5%). Nebulizar la placa con solución de vanilina a 1% (p/v) en ácido sulfúrico. En el cromatograma obtenido con *Solución (1)*, cualquier mancha correspondiente al trifenilmetanol no es más intensa que la mancha correspondiente en el cromatograma obtenido con la *Solución (3)* (0,5%). La prueba es válida si el cromatograma obtenido con la *Solución (2)* presenta cuatro manchas claramente separadas, correspondientes a la timina SQR, a la impureza A, a la zidovudina y al trifenilmetanol, en orden creciente de factor de retención ( $R_f$ ).

**Sustancias relacionadas 2.** Proceder conforme descrito en *Determinación*. Preparar las soluciones como descrito abajo:

*Solución prueba:* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en *Fase móvil* para obtener solución a 1 mg/mL.

*Solución prueba diluida:* transferir 0,25 mL de la *Solución prueba* para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

*Solución de timina:* disolver cantidad exactamente pesada de timina SQR en metanol para obtener solución a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, obteniendo solución a 20 µg/mL.

*Solución de la impureza B:* disolver cantidad exactamente pesada de la impureza B (1-(3-cloro-2,3-didesoxi-β-D-ribofuranosil)-5-metilpirimidino-2,4(1H,3H)-diona) en *Fase móvil* para obtener solución a 0,1 mg/mL. Transferir 5 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*.

Inyectar réplicas, de 10 µL de la *Solución de resolución* descrita en *Determinación*. El factor de cola no debe ser mayor que 1,5 para el pico de zidovudina y para el pico de la impureza B. La resolución entre zidovudina y la impureza B no debe ser menor que 1,4. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de cada una de las soluciones descritas arriba. Registrar los cro-

matogramas por 1,5 veces el tiempo de retención del pico principal obtenido con la *Solución prueba*. Las sustancias son diluidas en la siguiente secuencia: tiamina, zidovudina e impureza B. En el cromatograma obtenido con la *Solución prueba*, el área de cualquier pico correspondiente a la tiamina no es mayor que el área bajo el pico en el cromatograma obtenido con la *Solución de tiamina* (2,0%). el área de cualquier pico correspondiente a la impureza B obtenido con la *Solución prueba* no es mayor que el área bajo el pico correspondiente en el cromatograma obtenido con la *Solución de la impureza B* (1,0%). el área de cualquier otro pico obtenido con la *Solución prueba*, con excepción del pico principal, no es mayor que el área bajo el pico del cromatograma obtenido con la *Solución prueba diluida* (0,5%). La suma de las áreas de todos los picos, con excepción del pico principal, obtenidos con la *Solución prueba*, no es mayor que seis veces el área bajo el pico obtenida con *Solución prueba diluida* (3,0%). Descartar cualquier pico con área menor que 10% del área bajo el pico obtenido en el cromatograma de la *Solución prueba diluida*.

**Metales pesados (5.3.2.3).** Determinar en 1 g de la muestra. Transferir para crisol de sílice y mezclar con 0,5 g de óxido de magnesio. Incinerar hasta rojo oscuro sobre llama. Proseguir hasta obtener masa homogénea blanca o grisácea. Si después de 30 minutos de ignición el color se mantiene, enfriar, mezclar la masa en el crisol con bastón de vidrio, repitiendo, en seguida, la incineración. Incinerar en mufla a 500-600 °C por aproximadamente 1 hora. El residuo obtenido es disuelto con dos veces 5 mL de ácido clorhídrico 0,2 M, acrecentando 0,1 mL de fenoltaleína SI. Añadir hidróxido de amonio 6 M hasta que se desarrolle color rosa. Enfriar. Decolorar la solución con ácido acético glacial y añadir más 0,5 mL del ácido. Si necesario, filtrar y diluir la solución con agua para volumen de 20 mL. Transferir 12 mL de la solución obtenida para tubo de Nessler, añadir 2 mL de tampón acetato pH 3,5 y homogeneizar inmediatamente.

*Preparación estándar:* mezclar 2 mL de *Solución estándar de plomo* (10 ppm Pb) a 0,5 g de óxido de magnesio en crisol de sílice. En seguida, secar la mezcla en estufa a 105 °C, incinerando inmediatamente después. Proseguir con la técnica del preparado de la muestra a partir de "El residuo así obtenido es disuelto...". A 10 mL de la solución obtenida añadir 2 mL de la solución de la muestra.

*Procedimiento:* en cada uno de los tubos referentes a la muestra y al estándar añadir 1,2 mL de tioacetamida SR. El color marrón que se desarrolla en la muestra no debe ser más intenso que el obtenido con el estándar. Como máximo 0,002% (20 ppm).

**Pérdida por desecación (5.2.9).** Determinar en 1 g de la muestra. Desecar en estufa entre 100 °C y 105 °C, hasta peso constante. Como máximo 1 %.

**Cenizas sulfatadas (5.2.10).** Determinar en 1 g de la muestra. En el máximo 0,25%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta, a 265 nm; columna cromatográfica de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); flujo de la *Fase móvil* de 1,2 mL/ minuto.

*Fase móvil:* mezcla de metanol y agua (20:80).

*Solución muestra:* disolver cantidad exactamente pesada de la muestra en *Fase móvil* para obtener solución a 1 mg/mL. Transferir 10 mL de esa solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, obteniendo solución a 0,2 mg/mL.

*Solución estándar:* disolver cantidad exactamente pesada de zidovudina SQR en *Fase móvil* para obtener solución a 0,2 mg/mL.

*Solución de resolución:* transferir 5 mg de la impureza B (1-(3-cloro-2,3-didesoxi-β-D-ribofuranosil)-5-metilpirimidino- 2,4(1H,3H)-diona) para balón volumétrico de 50 mL, añadir 25 mL de la *Solución estándar* y completar el volumen con *Fase móvil*.

Inyectar réplicas, de 10 µL de la *Solución de resolución*. El factor de cola no debe ser mayor que 1,5 para el pico de zidovudina y para el pico de la impureza B. La resolución entre zidovudina y la impureza B no debe ser menor que 1,4. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2,0%.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el tenor de C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> en la muestra, a partir de las respuestas obtenidas para las *Soluciones estándar y muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

Almacenar en recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## CLASE TERAPÉUTICA

Antirretroviral.

## ZIDOVUDINA CAPSULAS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>.

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Pesar las cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas.

Transferir cantidad del polvo equivalente a 0,3 g de zidovudina para balón volumétrico de 200 mL. Añadir 50 mL de mezcla de metanol y agua (75:25), dejar en ultrasonido por 5 minutos y completar el volumen con metanol. Dejar decantar y diluir el sobrenadante, sucesivamente, con mezcla de metanol y agua (75:25) hasta concentración de 0,0015% (p/v). El espectro de absorción en ultravioleta (5.2.14) de la solución obtenida, en la banda de 200 nm a 400 nm, exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de solución similar de zidovudina SQR.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación*, corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

*Procedimiento para uniformidad de contenido.* Proceder conforme descrito en *Determinación*. Preparar la *Solución muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar individualmente cada cápsula, transferir el contenido para balón volumétrico de 100 mL y pesar nuevamente. Añadir 30 mL de mezcla de metanol y agua (75:25). Dejar en ultrasonido por 20 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Diluir con el mismo solvente hasta concentración de 0,1 mg/mL.

## PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

*Medio de disolución:* agua, 900 mL

*Aparatos:* palas, 50 rpm

*Tiempo:* 45 minutos

*Procedimiento:* después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución, filtrar y diluir, si necesario, en mezcla de metanol y agua (75:25) hasta concentración adecuada y proceder conforme descrito en *Determinación*. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  disuelta en el medio a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

*Tolerancia:* no menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  se disuelven en 45 minutos.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de timina.** Proceder conforme descrito en *Determinación*. Preparar las *Soluciones (1) y (2)* como descrito a continuación.

*Solución (1):* utilizar la *Solución muestra* obtenida en *Determinación*.

*Solución (2):* utilizar la *Solución estándar* obtenida en *Determinación*.

*Procedimiento:* inyectar, separadamente, 10  $\mu$ L de las *Soluciones (1) y (2)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad, en miligramos, de timina en la muestra a partir de la ecuación.

$$1000 \times C \times \left[ \frac{r_1/r_2}{T} \right]$$

En que:

C = concentración, en mg/mL, de timina en la *Solución (2)*;

$r_1$  y  $r_2$  = respuestas de los picos referentes a la timina obtenidos en las *Soluciones (1) y (2)*, respectivas;

T = cantidad de zidovudina, en miligramos, en la masa de polvo utilizada para el preparado de la *Solución (1)*, conforme determinado en *Determinación*.

Como máximo 3,0%.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3).**

Cumple la prueba.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Zidovudina*. Preparar *Soluciones estándar y muestra* como descrito a continuación.

*Solución muestra:* pesar 20 cápsulas, retirar el contenido y pesarlas nuevamente. Homogeneizar el contenido de las cápsulas. Transferir cantidad del polvo equivalente a 100 mg de zidovudina para balón volumétrico de 100 mL y añadir 30 mL de mezcla de metanol y agua (75:25). Dejar en ultrasonido por 20 minutos y completar el volumen con el mismo solvente. Filtrar. Transferir 10 mL del filtrado para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con el mismo solvente.

*Solución estándar:* disolver 10 mg de timina en metanol y transferir para balón volumétrico de 50 mL cuantitativamente y completar el volumen con mismo solvente. Transferir 1 mL de esta solución y 10 mg de zidovudina SQR para balón volumétrico de 100 mL, disolver en 25 mL de mezcla de metanol y agua (75:25) y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar.



Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,2 para a timina y 1,0 para la zidovudina. La resolución entre los picos de zidovudina y timina no es menor que 5,0. El factor de cola para el pico de la zidovudina no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no es mayor que 2%.

*Procedimiento*: inyectar separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  en las cápsulas a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar* y *muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

### ZIDOVUDINA SOLUCIÓN INYECTABLE

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ .

## IDENTIFICACIÓN

**A.** Transferir volumen de la solución inyectable equivalente a 20 mg de zidovudina para balón volumétrico de 200 mL y completar el volumen con mezcla de metanol y agua (75:25). Transferir 15 mL de esta solución para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar. El espectro de absorción en el ultravioleta (5.2.14), en la banda de 200 nm a 400 nm, de la solución obtenida exhibe máximos y mínimos solamente en los mismos largos de onda de la solución similar de zidovudina SQR.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en *Determinación* corresponde a aquel del pico principal de la *Solución estándar*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2).** Cumple la prueba.

**pH (5.2.19).** 3,0 a 4,0. Determinar en mezcla de volumen de la solución inyectable conteniendo 0,15 g de zidovudina y 5 mL de cloruro de potasio 0,12 M.

## PRUEBAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Esterilidad (5.5.3.2.1).** Cumple la prueba.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Como máximo 1,0 UE/ mg de zidovudina.

## ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de timina.** Proceder conforme descrito en *Determinación*. Preparar las *Soluciones (1)* y *(2)* como descrito a continuación.

*Solución (1)*: utilizar la *Solución muestra* obtenida en *Determinación*.

*Solución (2)*: utilizar la *Solución estándar* obtenida en *Determinación*.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones (1)* y *(2)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad, en miligramos, de timina en la muestra a partir de la ecuación.

$$1000 \times C \times \left[ \frac{r_1/r_2}{Q} \right]$$

En que:

$C$  = concentración, en mg/mL, de timina en la *Solución (2)*;  $r_1$  y  $r_2$  = respuestas de los picos referentes a la timina obtenidos en las *Soluciones (1)* y *(2)*, respectivamente;  $Q$  = cantidad de zidovudina, en miligramos, en el volumen de solución inyectable utilizado en el preparado de la *Solución (1)*.

Como máximo 1,0%.

## DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Determinación* en la monografía de *Zidovudina*. Preparar las *Soluciones estándar* y *muestra* como descrito a continuación.

*Solución estándar*: disolver 10 mg de timina SQR en metanol y diluir para 50 mL con el mismo solvente. Transferir 1 mL de esta solución y 10 mg de zidovudina SQR para balón volumétrico de 100 mL, disolver en 25 mL de mezcla de metanol y agua (75:25) y completar el volumen con el mismo solvente. Homogeneizar.

*Solución muestra*: transferir, exactamente, volumen de la solución inyectable equivalente a cerca de 25 mg de zidovudina para balón volumétrico de 250 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Homogeneizar.

*Procedimiento*: inyectar, separadamente, 10 µL de las *Soluciones estándar* y *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  en la solución inyectable a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar* y *muestra*.

## EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados, protegidos de la luz.

## ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## ZIDOVUDINA SOLUCIÓN ORAL

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ .

### IDENTIFICACIÓN

**A.** Proceder como descrito en *Cromatografía en capa delgada (5.2.17.1)*. Utilizar gel de sílice GF<sub>254</sub> como soporte, y mezcla de ácido butílico, n-heptano, acetona e hidróxido de amonio (40:30:30:10) como *Fase móvil*. Aplicar separadamente, en forma de banda, 5 µL de cada una de las soluciones, recientemente preparadas, descritas a continuación.

*Solución (1)*: solución a 5 mg/mL de la muestra en mezcla de metanol y agua (75:25).

*Solución (2)*: solución a 5 mg/mL de zidovudina SQR en mezcla de metanol y agua (75:25).

Desarrollar el cromatograma. Retirar la placa, dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta (254 nm). La mancha principal obtenida con la *Solución (1)* corresponde en posición e intensidad a aquella obtenida con la *Solución (2)*.

**B.** El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la *Solución muestra* obtenida en *Determinación* corresponde a aquel del pico obtenido con la *Solución estándar*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de volumen (5.1.2)**. Cumple la prueba.

**pH (5.2.19)**. 3,0 a 4,0. Determinar en volumen de la solución oral conteniendo 0,15 g de zidovudina acrecentado de 5 mL de cloruro de potasio 0,12 M.

### PRUEBA DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

**Conteo del número total de microorganismos mesófilos aeróbicos (5.5.3.1.2)**. Cumple la prueba.

**Investigación de microorganismos patogénicos (5.5.3.1.3)**.

Cumple la prueba.

### ENSAYOS DE PUREZA

**Límite de timina.** Proceder como descrito en *Determinación*. Preparar las *Soluciones (1)* y *(2)* como descrito a continuación.

*Solución (1)*: utilizar la *Solución muestra* obtenida en *Determinación*.

*Solución (2)*: utilizar la *Solución estándar de timina* obtenida en *Determinación*.

*Procedimiento*: inyectar separadamente, 10 µL de las *Soluciones (1)* y *(2)*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. El área relativa al pico de timina obtenido con la *Solución (1)* no es superior a 3% del área relativa al pico de timina obtenido con la *Solución (2)*.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 240 nm; columna de 125 mm de largo y 4,6 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantenida a la temperatura ambiente; flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de acetato de sodio 0,04 M, metanol, acetonitrilo y ácido acético glacial (900:90:10:2).

*Solución muestra*: transferir volumen de zidovudina solución oral equivalente a 0,1 g de zidovudina para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Homogeneizar. Transferir 5 mL de esta solución para balón volumétrico de 50 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Homogeneizar.

*Solución estándar stock*: solución a 1 mg/mL de zidovudina SQR en *Fase móvil*.

*Solución estándar de timina*: transferir exactamente cerca de 20 mg de timina para balón volumétrico de 200 mL. Añadir 150 mL de *Fase móvil* y dejar en ultrasonido por 10 minutos. Completar el volumen con *Fase móvil*. Homogeneizar.

*Solución estándar*: transferir 10 mL de *Solución estándar stock* y 2 mL de *Solución estándar de timina* para balón volumétrico de 100 mL y completar el volumen con *Fase móvil*. Homogeneizar.

Inyectar réplicas de 10 µL de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 0,12 para timina y 1,0 para zidovudina. La resolución entre los picos de timina y de zidovudina no es menor que 4,0. El factor de cola para el pico de la zidovudina no es mayor que 2,0. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas bajo los picos registrados no debe ser mayor que 2,0%.

*Procedimiento*: inyectar separadamente, 10 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de zidovudina ( $C_{10}H_{13}N_5O_4$ ) en la solución oral a partir de las respuestas obtenidas con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

## ZIDOVUDINA Y LAMIVUDINA COMPRIMIDOS

Contiene, por lo menos, 90,0% y, como máximo, 110,0% de la cantidad declarada de zidovudina ( $C_{10}H_{13}N_5O_4$ ) y lamivudina ( $C_8H_{11}N_3O_3S$ ).

### IDENTIFICACIÓN

Los tiempos de retención de los picos principales del cromatograma de la *Solución muestra*, obtenida en el *Determinación*, corresponden a aquellos de los picos principales de la *Solución estándar*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinación de peso (5.1.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de dureza (5.1.3.1).** Cumple la prueba.

**Prueba de friabilidad (5.1.3.2).** Cumple la prueba.

**Prueba de desintegración (5.1.4.1).** Cumple la prueba.

**Uniformidad de dosis unitarias (5.1.6).** Cumple la prueba.

### PRUEBA DE DISOLUCIÓN (5.1.5)

Medio de disolución: *agua*, 900 mL Aparatos: palas, 50 rpm Tiempo: 60 minutos

*Procedimiento*: después de la prueba, retirar alícuota del medio de disolución y diluir, si necesario, con *Fase móvil* hasta concentración adecuada. Proceder conforme descrito en *Determinación*.

*Tolerancia*: no menos que 80% (Q) de la cantidad declarada de zidovudina ( $C_{10}H_{13}N_5O_4$ ) y lamivudina ( $C_8H_{11}N_3O_3S$ ) se disuelven en 60 minutos.

### DETERMINACIÓN

Proceder conforme descrito en *Cromatografía a líquido de alta eficiencia (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provisto de detector ultravioleta a 270 nm; columna de 125 mm de largo y 4 mm de diámetro interno, empaquetada con sílice químicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), man-

tenida a la temperatura ambiente, flujo de la *Fase móvil* de 1 mL/minuto.

*Fase móvil*: mezcla de tampón acetato de amonio 0,1 M, metanol y ácido acético glacial (65:35:0,1).

*Solución muestra*: pesar y pulverizar 20 comprimidos. Transferir cantidad del polvo equivalente a 75 mg de zidovudina y 37,5 mg de lamivudina para balón volumétrico de 100 mL. Añadir 70 mL de agua y dejar en ultrasonido por 30 minutos. Completar el volumen con el mismo solvente, homogeneizar y filtrar. Transferir 1 mL del filtrado para balón volumétrico de 25 mL y completar el volumen con *Fase móvil*, obteniendo una solución a 30  $\mu$ g/mL de zidovudina y 15  $\mu$ g/mL lamivudina.

*Solución estándar stock*: pesar, exactamente, cerca de 75 mg de zidovudina SQR y 37,5 mg de lamivudina SQR y transferir para balón volumétrico de 100 mL con auxilio de 70 mL de agua. Dejar en ultrasonido por 15 minutos y completar el volumen con el mismo solvente, obteniendo una solución de 0,75 mg/mL de zidovudina y 0,375 mg/mL de lamivudina.

*Solución estándar*: transferir 1 mL de la *Solución estándar stock* para balón volumétrico de 25 mL y completar con *Fase móvil*, obteniendo solución estándar de 30  $\mu$ g/mL de zidovudina y 15  $\mu$ g/mL lamivudina.

Inyectar réplicas de 20  $\mu$ L de la *Solución estándar*. Los tiempos de retención relativos son cerca de 1,0 para lamivudina y 1,8 para zidovudina. El desvío estándar relativo de las áreas de réplicas de los picos registrados no debe ser mayor que 2%.

*Procedimiento*: inyectar separadamente, 20  $\mu$ L de las *Soluciones estándar y muestra*, registrar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de zidovudina y lamivudina en los comprimidos a partir de las respuestas obtenidas con las *Soluciones estándar y muestra*.

### EMBALAJE Y ALMACENAMIENTO

En recipientes bien cerrados.

### ETIQUETADO

Observar la legislación vigente.

# ÍNDICE ALFABÉTICO

1-(2,6-DICLOROFENIL)-1,3-DIHI-DRO-2H-INDOL-2-ONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _	451
1,1,1-TRICLOROETANO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	498
1,1,3,3-TETRAMETILBUTILAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	496
1,10-FENANTROLINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	457
1,1-DIMETILETILAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	453
1,3-DINITROBENCENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	454
1,3-DINITROBENCENO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	454
1,3-NAFTALENODIOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	474
1,8-CINEOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	443
1,8-DIAMINONAFTALENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	450
1-BUTANOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	440
1-CLORO-2,4-DINITROBENCENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	449
1-HEXANOSULFONATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	464
1-NAFTILAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	474
1-NAFTOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	474
1-NAFTOL SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	474
1-NAFTOLBENCEINA (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	417
1-NAFTOLBENCEINA SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	417
1-NAFTOLFTALEINA (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	418
1-NAFTOLFTALEINA SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	418
1-OCTANOSULFONATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	478
1-PENTANOSULFONATO DE SODIO, MONOHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	480
2,5-DIMETILFENOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	453
2,6-DIBROMOQUINONA-4-CLORIMIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	450
2,6-DICLOROINDOFENOL SÓDICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	451
2,6-DICLOROQUINONA-4-CLORIMIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	451
2,6-DIMETILANILINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	453
2,7-NAFTALENODIOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	474
2-AMINOHEPTANO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434
2-AMINOPIRIDINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434
2-FENOXIETANOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	458
2-MERCAPTOETANOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	471
2-NAFTOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	474
2-NAFTOL SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	474
2-NAFTOL SR1 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	474
2-NITROBENZALDEHÍDO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	478
3,3'-TETRAHIDROCLORURO DE DIAMINOBENZIDINA _____	495
3,3'-TETRAHIDROCLORURO DE DIAMINOBENZIDINA SR _____	495
3-METIL-2-PENTANONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	472
4,4-METILENOBIS-N,N-DIMETILANILINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	471
4-AMINOANTIPIRINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434



4-AMINOFENOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434
4-DIMETILAMINOCINAMALDEHÍDO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	453
4-METILPENTAN-2-OL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	472

---

**A**

---

AGUACATERO _____	557
ACETAL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	421
ACETALDEHÍDO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	421
ACETANILIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	421
ACETATO 0,05 M PH 4,5 (TAMPONES) _____	507
ACETATO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	421
ACETATO DE AMONIO PH 8,5 (TAMPONES) _____	509
ACETATO DE AMONIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	422
ACETATO DE BORNILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	422
ACETATO DE BUTILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	422
ACETATO DE CELULOSA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	422
ACETATO DE PLOMO SR (APROXIMADAMENTE 0,25 M) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	422
ACETATO DE PLOMO, PAPEL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	422
ACETATO DE PLOMO, SOLUCIÓN SATURADA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	422
ACETATO DE PLOMO, TRIHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	422
ACETATO DE CLORHEXIDINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	422
ACETATO DE CLORHEXIDINA A 0,1% (P/V) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	422
ACETATO DE COBRE (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	422
ACETATO DE CORTISONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	422
ACETATO DE CORTISONA, INYECTABLE (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	423
ACETATO DE DESOXICORTONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	423
ACETATO DE DEXAMETASONA CREMA _____	561
ACETATO DE ETILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	423
ACETATO DE FENILMERCURIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	423
ACETATO DE INDOFENOL SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	423
ACETATO DE MAGNESIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	423
ACETATO DE MENTILA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	423
ACETATO DE MERCURIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	423
ACETATO DE MERCURIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	423
ACETATO DE METILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	423
ACETATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	424
ACETATO DE POTASIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	424
ACETATO DE PREDNISOLONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	424
ACETATO DE SODIO _____	561
ACETATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	424
ACETATO DE SODIO 0,1 M PH 5,0 (TAMPONES) _____	507
ACETATO DE SODIO PH 4,5 (TAMPONES) _____	507
ACETATO DE SODIO SR (APROXIMADAMENTE 0,02 M) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	424
ACETATO DE URANILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	424
ACETATO DE URANILO Y ZINC SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	424
ACETATO DE ZINC (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	424

ACETATO PH 3,0 (TAMPONES) _____	506
ACETATO PH 3,5 (TAMPONES) _____	506
ACETATO PH 4,0 (TAMPONES) _____	507
ACETATO PH 4,4 (TAMPONES) _____	507
ACETATO PH 6,0 (TAMPONES) _____	507
ACETATO PH 7,0 (TAMPONES) _____	508
ACETAZOLAMIDA _____	562
ACETILACETONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	424
ACETILCISTEÍNA _____	563
ACETILMETIONINA _____	564
ACETONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	424
ACETONA DESHIDRATADA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	424
ACETONA TAMPONADA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	424
ACETONITRILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	425
ACICLOVIR _____	565
ACICLOVIR COMPRIMIDOS _____	566
ACICLOVIR CREMA _____	568
ÁCIDO 1,2-CICLOHEXILENO DINITRILO TETRACÉTICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	426
ÁCIDO 3,5-DINITROBENZOICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	427
ÁCIDO 7-AMINODESACETOXICEFALOSPORÁNICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	425
ÁCIDO ACÉTICO 6 M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	425
ÁCIDO ACÉTICO DILUIDO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	425
ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	425
ÁCIDO ACÉTICO M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	425
ÁCIDO ACÉTICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	425
ÁCIDO ACÉTICO ACETATO DE AMONIO (TAMPONES) _____	509
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO _____	568
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO COMPRIMIDOS _____	569
ÁCIDO ASCÓRBICO _____	570
ÁCIDO ASCÓRBICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	425
ÁCIDO ASCÓRBICO COMPRIMIDOS _____	571
ÁCIDO ASCÓRBICO SOLUCIÓN INYECTABLE _____	572
ÁCIDO BENZOICO _____	572
ÁCIDO BENZOICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	425
ÁCIDO BÓRICO _____	573
ÁCIDO BÓRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	425
ÁCIDO BÓRICO, SOLUCIÓN SATURADA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	425
ÁCIDO BROMHÍDRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	425
ÁCIDO CAFEICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	426
ÁCIDO CALCONCARBOXÍLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	426
ÁCIDO CICLOBUTANO-1,1-DICARBOXÍLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	426
ÁCIDO CINÁMICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	426
ÁCIDO CÍTRICO _____	574
ÁCIDO CÍTRICO, MONOHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	426
ÁCIDO CLORHÍDRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	426
ÁCIDO CLORHÍDRICO BROMADO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	426
ÁCIDO CLORHÍDRICO DILUIDO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	426

ÁCIDO CLORHÍDRICO M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	426
ÁCIDO CLORHÍDRICO M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS)	501
ÁCIDO CLORHÍDRICO METANÓLICO 0,01 M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	426
ÁCIDO CLORHÍDRICO PH 2,0 (TAMPONES)	506
ÁCIDO CLORHÍDRICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	426
ÁCIDO CLORHÍDRICO ESTAÑO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	426
ÁCIDO CLOROGÉNICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	427
ÁCIDO CLOROPLATÍNICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	427
ÁCIDO CRÓMICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	427
ÁCIDO DESIDROCÓLICO	575
ÁCIDO EDÉTICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	427
ÁCIDO ESTEÁRICO	576
ÁCIDO FENOLDISULFÓNICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	427
ÁCIDO FENOXIACÉTICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	427
ÁCIDO FLUORHÍDRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	427
ÁCIDO FÓLICO	577
ÁCIDO FÓLICO COMPRIMIDOS	578
ÁCIDO FÓRMICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	427
ÁCIDO FOSFOMOLIBDICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	427
ÁCIDO FOSFOMOLIBDICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	427
ÁCIDO FOSFÓRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	428
ÁCIDO FOSFÓRICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	428
ÁCIDO FOSFOTÚNGSTICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	428
ÁCIDO FTÁLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	428
ÁCIDO GÁLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	428
ÁCIDO HIPOFOSFOROSO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	428
ÁCIDO YODHÍDRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	428
ÁCIDO LÁCTICO	579
ÁCIDO LÁCTICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	428
ÁCIDO METAFOSFÓRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	428
ÁCIDO METAFOSFÓRICO-ACÉTICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	428
ÁCIDO METANOSULFÓNICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	428
ÁCIDO NALIDÍXICO	580
ÁCIDO NALIDÍXICO COMPRIMIDOS	581
ÁCIDO NALIDÍXICO SUSPENSIÓN ORAL	582
ÁCIDO NÍTRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	429
ÁCIDO NÍTRICO HUMEANTE (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	429
ÁCIDO NÍTRICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	429
ÁCIDO OXÁLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	429
ÁCIDO OXÁLICO 0,05 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS)	501
ÁCIDO OXÁLICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	429
ÁCIDO PARAMINOBENZOICO	582
ÁCIDO PERCLÓRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	429
ÁCIDO PERCLÓRICO 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS)	502
ÁCIDO PERCLÓRICO M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	429
ÁCIDO PERCLÓRICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	429
ÁCIDO PERFÓRMICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	429

ÁCIDO PERYÓDICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	429
ÁCIDO P-HIDROXIBENZOICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	428
ÁCIDO PÍCRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	429
ÁCIDO PÍCRICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	429
ÁCIDO PÍCRICO SR1 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	429
ÁCIDO P-TOLUENOSULFÓNICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	431
ÁCIDO ROSMARÍNICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	430
ÁCIDO SALICÍLICO	583
ÁCIDO SALICÍLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	430
ÁCIDO SELENIOSO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	430
ÁCIDO SÓRBICO	584
ÁCIDO SULFÁMICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	430
ÁCIDO SULFANÍLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	430
ÁCIDO SULFANÍLICO DIAZOTADO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	430
ÁCIDO SULFANÍLICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	430
ÁCIDO SULFÚRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	430
ÁCIDO SULFÚRICO DILUIDO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	430
ÁCIDO SULFÚRICO LIBRE DE NITRÓGENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	430
ÁCIDO SULFÚRICO M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS)	502
ÁCIDO SULFÚRICO METANÓLICO 0,1 M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	430
ÁCIDO SULFÚRICO METANÓLICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	430
ÁCIDO SULFÚRICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	431
ÁCIDO SULFÚRICO, SOLUCIÓN ETANÓLICA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	431
ÁCIDO SULFÚRICO/METANOL SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	430
ÁCIDO SULFUROSO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	431
ÁCIDO TARTÁRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	431
ÁCIDO TIOGLICÓLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	431
ÁCIDO TRICLOROACÉTICO	585
ÁCIDO TRICLOROACÉTICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	431
ÁCIDO TRICLOROACÉTICO-CLORAMINA-T SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	431
ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	431
ÁCIDO UNDECILÉNICO	585
ACRILAMIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	432
ACRILAMIDA/BISACRILAMIDA (29:1) A 30% (P/V) SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	432
ADECUACIÓN DE LOS MÉTODOS FARMACOPEICOS	245
AGAR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	432
AGAROSA, GEL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	432
AGAROSA-DEAE PARA CROMATOGRFÍA DE CAMBIO IÓNICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	432
AGUA DE BROMO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	432
AGUA DE CLORO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	432
AGUA EXENTA DE AMONÍACO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	432
AGUA EXENTA DE DIÓXIDO DE CARBONO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	432
AGUA EXENTA DE NITRATO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	432
AGUA LIBRE DE PARTÍCULAS (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	432
AGUA PARA INYECTABLES	586
AGUA PARA USO FARMACÉUTICO	391



AGUA PURIFICADA _____	587
AGUA ULTRAPURIFICADA _____	588
ALANINA _____	588
ANARANJADO DE METILO (CI 13025) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	413
ANARANJADO DE METILO SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	413
ANARANJADO DE METILO, SOLUCIÓN (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	413
ANARANJADO DE XILENOL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	413
ANARANJADO DE XILENOL SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	413
ALBENDAZOL _____	589
ALBENDAZOL COMPRIMIDOS _____	590
ALBENDAZOL SUSPENSIÓN ORAL _____	592
ALBÚMINA BOVINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	432
ALBÚMINA HUMANA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	432
ALBÚMINA HUMANA, SOLUCIÓN REACTIVO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	432
ALBÚMINA FOSFATO PH 7,2 (TAMPONES) _____	508
ALCOHOL BENCÍLICO _____	592
ALCOHOL ETÍLICO _____	593
ALCOHOL ISOAMÍLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	432
ALCOHOL ISOBUTÍLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	433
ALCOHOL ISOPROPÍLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	433
ALCOHOL N-AMÍLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	433
ALCOHOL N-PROPÍLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	433
ALCOHOL POLIVINÍLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	433
ALCOHOL TERC-AMÍLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	433
ALCOHOL TERT-BUTÍLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	433
ALCOHOLIMETRÍA _____	146
ALCOHOLIMETRÍA (ANEXO D) _____	525
ROMERO ACEITE VOLÁTIL _____	595
ALGODÓN PURIFICADO Y ESTERILIZADO _____	598
ALIZARINA (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	413
ALIZARINA SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	414
ALOE _____	599
ALOE EXTRACTO SECO _____	602
ALTEA _____	603
ALUMINIO, METÁLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	433
ALUMINÓN (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	433
AMARANTO _____	609
AMARANTO (CI 16185) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434
AMARANTO LACA DE ALUMINIO _____	610
AMARILLO CREPÚSCULO _____	611
AMARILLO CREPÚSCULO LACA DE ALUMINIO _____	612
AMARILLO DE ALIZARINA GG (CI 14025) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	414
AMARILLO DE ALIZARINA GG SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	414
AMARILLO DE DIMETILO (CI 11020) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	414
AMARILLO DE DIMETILO SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	414
AMARILLO DE METANILO (CI 13065) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	414
AMARILLO DE METANILO SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	414

AMARILLO NAFTOL (CI 10315) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	414
AMARILLO TITÁN (CI 19540) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	414
AMARILLO TITÁN SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	414
AMARILLO TITÁN, PAPEL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	414
ALMIDÓN _____	614
ALMIDÓN (ALMIDÓN SOLUBLE) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	414
ALMIDÓN YODADO SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	415
ALMIDÓN YODADO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434
ALMIDÓN YODADO SR1 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434
ALMIDÓN YODADO, PAPEL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	415
ALMIDÓN EXENTO DE YODURO SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	415
ALMIDÓN EXENTO DE YODURO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434
ALMIDÓN SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	414
ALMIDÓN SOLUBLE (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434
ALMIDÓN SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434
ALMIDONES (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434
AMINOBTANOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434
AMINOFILINA _____	615
AMINOFILINA COMPRIMIDOS _____	617
AMINOSALICILATO DE CALCIO _____	618
AMONÍACO 10 M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434
AMONÍACO 6 M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434
AMONÍACO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	434
AMONÍACO, SOLUCIÓN CONCENTRADA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	435
MUESTREO _____	196
AMOXICILINA Y CLAVULANATO DE POTASIO COMPRIMIDOS _____	619
AMOXICILINA Y CLAVULANATO DE POTASIO POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	620
AMOXICILINA Y CLAVULANATO DE POTASIO POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL _____	621
AMOXICILINA TRIHIDRATADA _____	621
AMOXICILINA TRIHIDRATADA CÁPSULAS _____	623
AMOXICILINA TRIHIDRATADA POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL _____	624
AMPICILINA _____	625
AMPICILINA CÁPSULAS _____	627
AMPICILINA COMPRIMIDOS _____	628
AMPICILINA POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL _____	629
AMPICILINA SÓDICA _____	630
AMPICILINA SÓDICA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	632
AMPICILINA TRIHIDRATADA _____	632
AMPICILINA TRIHIDRATADA CÁPSULAS _____	634
AMPICILINA TRIHIDRATADA COMPRIMIDOS _____	635
AMPICILINA TRIHIDRATADA POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL _____	636
ANÁLISIS DE AMINOÁCIDOS _____	190
ANÁLISIS POR SOLUBILIDAD DE FASES _____	127
ANÁLISIS DE VARIANZA _____	343
ANÁLISIS ENANTIOMÉRICO _____	142
ANÁLISIS TÉRMICO _____	146
ANETOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	435

ANHÍDRIDO ACÉTICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	435
ANHÍDRIDO ACÉTICO PIRIDINA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	435
ANHÍDRIDO FTÁLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	435
ANHÍDRIDO PROPIÓNICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	435
ANÍS VERDE	637
ANÍS ESTRELLADO	642
ANISALDEHÍDO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	435
ANISALDEHÍDO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	435
ANISALDEHÍDO SR1 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	435
ANISALDEHÍDO, SOLUCIÓN (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	435
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA	647
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA SOLUCIÓN INYECTABLE	648
ANTITROMBINA III (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	435
ANTITROMBINA III SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	435
APROTIMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	435
ARNICA	648
ARSÉNICO	287
ARTEMÉTER	657
ARTEMÉTER SOLUCIÓN INYECTABLE	656
ARTESUNATO	657
ARTESUNATO COMPRIMIDOS	658
ASCORBATO DE SODIO	659
ASIATICÓSIDO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	436
ASPARAGINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	436
ATADURA DE GASA	660
ATENOLOL	661
ATENOLOL COMPRIMIDOS	662
ATENOLOL Y CLORTALIDONA COMPRIMIDOS	663
EVALUACIÓN DE DESEMPEÑO	328
EVALUACIÓN OPERACIONAL DEL ESTADO MICROBIOLÓGICO DE PRODUCTOS ENVASADOS ASÉPTICAMENTE	336
AZATIOPRINA	665
AZIDA SÓDICA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	436
AZITROMICINA	666
AZITROMICINA CÁPSULAS	667
AZITROMICINA POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	667
AZUL ÁCIDO 83 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	436
AZUL ÁCIDO 90 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	436
AZUL DE ASTRA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	436
AZUL DE BROMOFENOL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	415
AZUL DE BROMOFENOL SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	415
AZUL DE BROMOTIMOL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	415
AZUL DE BROMOTIMOL SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	415
AZUL DE COOMASSIE SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	436
AZUL DE HIDROXINAFTOL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	415
AZUL DE HIDROXINAFTOL SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	415

AZUL DE ORACET B (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	415
AZUL DE ORACET B SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	415
AZUL DE SULFANO (CI 42045) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	436
AZUL DE TETRAZÓLIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	436
AZUL DE TIMOL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	415
AZUL DE TIMOL SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	415
AZUL NILO A (CI 51180) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	416
AZUL DEL NILO A SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	416

---

## B

---

BÁLSAMO DE TOLÚ _____	670
BÁLSAMO DE CANADÁ (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	436
BÁLSAMO DE PERU _____	669
BARBALOÍNA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	436
STRYPHODENDRON _____	671
BARBITAL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	436
BARBITAL DE PH 7,4 (TAMPONES) _____	508
BARBITAL DE PH 8,4 (TAMPONES) _____	508
BARBITAL PH 8,6 (TAMPONES) _____	509
BARBITAL SÓDICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	437
BARIO SRA – 1 MG/ML (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	437
VAINILLA _____	676
BELLADONA _____	679
BENJUI _____	682
BENCENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	437
BENCENOSULFONAMIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	437
BENCIL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	437
BENZNIDAZOL _____	683
BENZOATO DE BENCILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	437
BENZOATO DE COLESTERILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	437
BENZOATO DE ESTRADIOL _____	684
BENZOATO DE METILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	437
BENZOFENONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	437
BENZOIL METRONIDAZOL _____	685
BENZOIL METRONIDAZOL SUSPENSIÓN ORAL _____	686
BENZOÍNA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	437
BICARBONATO DE POTASIO _____	687
BICARBONATO DE SODIO _____	689
BICARBONATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	437
BICINCONINATO DISÓDICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	438
BIFTALATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	438
BIFTALATO DE POTASIO 0,05 M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	438
BIFTALATO PH 4,4 (TAMPONES) _____	507
BIOCOMPATIBILIDAD DE CORRELATOS _____	305
BIOCOMPATIBILIDAD _____	303
BISACODILO _____	689



BISACODILO COMPRIMIDOS	690
BISACODILO SUPOSITARIOS	691
BISULFATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	438
BISULFATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	438
BISULFITO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	438
BITARTRATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	438
BITARTRATO DE SODIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	438
BIURET (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	438
BIURET, REACTIVO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	438
BOLDINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	438
BOLDO	692
BOLDO TINTURA	698
BORATO DE SODIO	699
BORATO PH 8,0 (TAMPONES)	508
BORATO PH 9,0 (TAMPONES)	509
BORATO PH 9,6 (TAMPONES)	509
BORNEOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	438
BROMATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	439
BROMATO DE POTASIO 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS)	502
BROMAZEPAM	700
BROMAZEPAM COMPRIMIDOS	701
BROMELINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	439
BROMELINA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	439
BROMURO DE DIMIDIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	439
BROMURO DE DIMIDIO-AZUL DE SULFANO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	439
BROMURO DE HEXADIMETRINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	439
BROMURO DE YODO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	439
BROMURO DE YODO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	439
BROMURO DE NEOSTIGMINA	702
BROMURO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	439
BROMURO DE SODIO	703
BROMURO DE TETRABUTILAMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	439
BROMURO DE TETRAHEPTILAMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	439
BROMURO MERCURIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	439
BROMHIDRATO DE CITALOPRAM	704
BROMHIDRATO DE HIOSCIAMINA	705
BROMO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	440
BROMO 0,05 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS)	502
BROMO 0,2 M EN ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	440
BROMO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	440
BROMOPRIDA	706
BROMOPRIDA COMPRIMIDOS	706
BROMOPRIDA SOLUCIÓN ORAL	707
BUTANOSULFONATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	440
BUTILHIDROXIANISOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	440
BUTILAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	440
BUTILBROMURO DE ESCOPLAMINA	708

BUTILBROMURO DE ESCOPOLAMINA COMPRIMIDOS	709
BUTILBROMURO DE ESCOPOLAMINA SOLUCIÓN INYECTABLE	710
BUTILPARABENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	440

---

## C

---

CAFEÍNA	713
CALAMINA	714
CALCIFEROL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	440
CALCIO SRA – 400 MG/ML (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	440
CHALCONA (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	416
CHALCONA SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	416
CHALCONA, MEZCLA COMPUESTA (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	416
CALÉNDULA	714
CANELA DE CHINA	718
CANELA DE CEILÁN	721
CANFENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	440
ALCANFOR	724
ALCANFOR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	441
CAOLIM LEVE (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	441
CAPACIDAD VOLUMÉTRICA TOTAL	288
CAÑA DE LIMÓN	724
<b>CÁPSULAS</b>	
AMOXICILINA TRIHIDRATADA	623
AMPICILINA	627
AMPICILINA TRIHIDRATADA	634
AZITROMICINA	667
CEFACLOR	753
CEFADROXILO	757
CLORHIDRATO DE AMITRIPTILINA	810
CLORHIDRATO DE CLINDAMICINA	819
CLORHIDRATO DE TETRACICLINA	865
FLUCONAZOL	967
INDOMETACINA	1067
ISOTRETINOÍNA	1075
NIFEDIPINA	1156
PIROXICAM	1204
RIFAMPICINA	1258
RITONAVIR	1261
ZIDOVUDINA	1378
CAPTOPRIL	729
CAPTOPRIL COMPRIMIDOS	730
CARBAMAZEPINA	731
CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS	733
CARBONATO BÁSICO DE BISMUTO	734
CARBONATO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	441
CARBONATO DE AMONIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	441

CARBONATO DE CALCIO _____	735
CARBONATO DE CALCIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	441
CARBONATO DE ESTRONCIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	441
CARBONATO DE LITIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	441
CARBONATO DE MAGNESIO _____	736
CARBONATO DE POTASIO _____	737
CARBONATO DE POTASIO, ANHIDRO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	441
CARBONATO DE POTASIO, SESQUIHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	441
CARBONATO DE SODIO _____	738
CARBONATO DE SODIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	442
CARBONATO DE SODIO, ANHIDRO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	442
CARBONATO DE SODIO, DECAHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	442
CARBONATO DE SODIO, MONOHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	442
CARBONATO BICARBONATO DE SODIO PH 9,6 (TAMPONES) _____	509
CARBONO ORGÁNICO TOTAL _____	160
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE _____	739
CARDAMOMO _____	740
CARQUEJA _____	744
CARRAGENINA _____	747
CARVONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	442
CASTAÑA DE LA ÍNDIA _____	749
CATEQUINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	442
CEFACLOR _____	752
CEFACLOR CÁPSULAS _____	753
CEFACLOR SUSPENSIÓN ORAL _____	754
CEFADROXILO _____	755
CEFADROXILO CÁPSULAS _____	757
CEFADROXILO COMPRIMIDOS _____	758
CEFADROXILO POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL _____	759
CEFALEXINA _____	760
CEFALEXINA COMPRIMIDOS _____	762
CEFALEXINA POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL _____	764
CEFALINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	442
CEFALINA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	442
CEFALOTINA SÓDICA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	765
CEFOXITINA SÓDICA _____	766
CEFOXITINA SÓDICA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	767
CELULOSA CROMATOGRÁFICA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	442
CENTELLA ASIÁTICA _____	768
KETOCONAZOL COMPRIMIDOS _____	772
KETOCONAZOL SHAMPOO _____	772
KETOPROFENO _____	773
CUCHARERO _____	774
PLOMO SRA – 100 MG/ML (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	442
CIANURO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	442
CIANURO DE POTASIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	443
CIANURO AMONIACO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	443

CIANOACETATO DE ETILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	443
CIANOCOBALAMINA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	780
CICLOHEXANO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	443
CICLOPIROX OLAMINA _____	780
CICLOPIROX OLAMINA SOLUCIÓN TÓPICA _____	781
CIMETIDINA _____	782
CIMETIDINA COMPRIMIDOS _____	784
CIMETIDINA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	784
CINAMATO DE BENCILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	443
CINAMATO DE METILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	443
CINCHONINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	443
CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN INYECTABLE _____	785
CISPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE _____	787
CITRAL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	443
CITRATO CÚPRICO ALCALINO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	443
CITRATO DE AMONIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	443
CITRATO DE LITIO _____	788
CITRATO DE POTASIO _____	789
CITRATO DE SODIO _____	790
CITRATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	444
CITRATO FOSFATO PH 5,0 (TAMPONES) _____	507
CITROFOSFATO PH 6,0 (TAMPONES) _____	507
CITROFOSFATO PH 7,0 (TAMPONES) _____	508
CITRONELAL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	444
CITRONELOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	444
CLARITROMICINA _____	791
CLARITROMICINA COMPRIMIDOS _____	792
CLARITROMICINA POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL _____	793
CLASIFICACIÓN DE SALAS LIMPIAS Y AMBIENTES CONTROLADOS ASOCIADOS _____	330
CLAVULANATO DE POTASIO _____	794
CLOFAZIMINA _____	795
CLONAZEPAM COMPRIMIDOS _____	796
CLONAZEPAM SOLUCIÓN ORAL _____	798
CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS _____	798
CLORAMINA T (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	444
CLORATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	444
CLORURO DE COBALTO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	444
CLORURO DE COBALTO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	444
CLORURO DE ACETILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	444
CLORURO DE ALUMINIO HEXAHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	444
CLORURO DE ALUMINIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	444
CLORURO DE AMONIO _____	799
CLORURO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	445
CLORURO DE AMONIO PH 10,0 (TAMPONES) _____	509
CLORURO DE AMONIO PH 10,7 (TAMPONES) _____	509
CLORURO DE AMONIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	445
CLORURO DE AMONIO HIDRÓXIDO DE AMONIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	445



CLORURO DE BARIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	445
CLORURO DE BARIO 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS)	502
CLORURO DE BARIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	445
CLORURO DE BENZALCONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	445
CLORURO DE BENCETONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	445
CLORURO DE BENCETONIO 0,004 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS)	502
CLORURO DE BENCILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	445
CLORURO DE CALCIO	800
CLORURO DE CALCIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	445
CLORURO DE CALCIO HEXAHIDRATADO	801
CLORURO DE CALCIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	446
CLORURO DE CALCIO, ANHIDRO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	445
CLORURO DE CESIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	446
CLORURO DE ESTAÑO(II) SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	446
CLORURO DE MAGNESIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	446
CLORURO DE MERCURIO(II) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	446
CLORURO DE METACOLINA	802
CLORURO DE METILENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	446
CLORURO DE METILENO SATURADO CON AMONÍACO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	446
CLORURO DE METILROSANILINA (CI 42555) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	416
CLORURO DE METILROSANILINA SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	416
CLORURO DE METILTIONINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	446
CLORURO DE METILTIONINA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	446
CLORURO DE METILTIONINA SR1 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	446
CLORURO DE NÍQUEL(II) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	446
CLORURO DE NITROBENZOILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	446
CLORURO DE ORO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	446
CLORURO DE ORO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	447
CLORURO DE PALADIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	447
CLORURO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	447
CLORURO DE POTASIO, SOLUCIÓN SATURADA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	447
CLORURO DE SODIO	803
CLORURO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	447
CLORURO DE SODIO A 0,9% (P/V) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	447
CLORURO DE SODIO SOLUCIÓN INYECTABLE	804
CLORURO DE ZINC	804
CLORURO ESTAÑOSO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	447
CLORURO ESTAÑOSO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	447
CLORURO ESTAÑOSO SR1 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	447
CLORURO FÉRRICO (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	416
CLORURO FÉRRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	447
CLORURO FÉRRICO ÁCIDO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	447
CLORURO FÉRRICO METANÓLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	447
CLORURO FÉRRICO SI (APROXIMADAMENTE 0,4 M) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	416
CLORURO FÉRRICO SR (APROXIMADAMENTE 0,4 M) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	447
CLORURO MERCURIO SR (APROXIMADAMENTE 0,2 M) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	447
CLORURO PLATÍNICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	448

CLORHIDRATO DE (2-CLOROETIL)DIETILAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	448
CLORHIDRATO DE AMILORIDA E HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS _____	805
CLORHIDRATO DE AMIODARONA _____	806
CLORHIDRATO DE AMITRIPTILINA _____	808
CLORHIDRATO DE AMITRIPTILINA CÁPSULAS _____	810
CLORHIDRATO DE AMITRIPTILINA COMPRIMIDOS _____	811
CLORHIDRATO DE BENZOILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	448
CLORHIDRATO DE BIPERIDENO COMPRIMIDOS _____	812
CLORHIDRATO DE BUPIVACAINA Y GLUCOSA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	813
CLORHIDRATO DE CICLOBENZAPRINA _____	815
CLORHIDRATO DE CICLOBENZAPRINA COMPRIMIDOS _____	815
CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO COMPRIMIDOS _____	816
CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO SOLUCIÓN OFTÁLMICA _____	818
CLORHIDRATO DE CLINDAMICINA CÁPSULAS _____	819
CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA _____	820
CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA COMPRIMIDOS _____	821
CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA SOLUCIÓN ORAL _____	822
CLORHIDRATO DE DIMETIL-P-FENILENDIAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	448
CLORHIDRATO DE EPINASTINA _____	823
CLORHIDRATO DE EPINASTINA COMPRIMIDOS _____	824
CLORHIDRATO DE ETAMBUTOL _____	825
CLORHIDRATO DE ETAMBUTOL COMPRIMIDOS _____	826
CLORHIDRATO DE FENILHIDRACINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	448
CLORHIDRATO DE FENILHIDRACINA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	448
CLORHIDRATO DE FEXOFENADINA _____	827
CLORHIDRATO DE FEXOFENADINA COMPRIMIDOS _____	828
CLORHIDRATO DE FLUOXETINA _____	829
CLORHIDRATO DE FLUOXETINA COMPRIMIDOS _____	831
CLORHIDRATO DE FLURAZEPAM COMPRIMIDOS _____	832
CLORHIDRATO DE HIDRALAZINA _____	833
CLORHIDRATO DE HIDRALAZINA COMPRIMIDOS _____	834
CLORHIDRATO DE HIDRALAZINA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	835
CLORHIDRATO DE HIDRASTINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	448
CLORHIDRATO DE HIDROXILAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	448
CLORHIDRATO DE HIDROXILAMINA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	448
CLORHIDRATO DE HIDROXILAMINA SR1 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	448
CLORHIDRATO DE IMIPRAMINA _____	836
CLORHIDRATO DE IMIPRAMINA COMPRIMIDOS _____	838
CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA _____	839
CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA GEL _____	840
CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA POMADA _____	841
CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	842
CLORHIDRATO DE MEFLOQUINA _____	843
CLORHIDRATO DE MEFLOQUINA COMPRIMIDOS _____	844
CLORHIDRATO DE METFORMINA _____	845
CLORHIDRATO DE METFORMINA COMPRIMIDOS _____	846
CLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA COMPRIMIDOS _____	847

CLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	848
CLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUCIÓN ORAL _____	849
CLORHIDRATO DE O-FENILENDIAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	448
CLORHIDRATO DE P-FENILENDIAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	448
CLORHIDRATO DE PILOCARPINA _____	850
CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA _____	851
CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA COMPRIMIDOS _____	853
CLORHIDRATO DE PROMETAZINA _____	854
CLORHIDRATO DE PROMETAZINA COMPRIMIDOS _____	855
CLORHIDRATO DE PROMETAZINA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	856
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL _____	857
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL COMPRIMIDOS _____	858
CLORHIDRATO DE RANITIDINA _____	859
CLORHIDRATO DE RANITIDINA COMPRIMIDOS _____	860
CLORHIDRATO DE SERTRALINA _____	861
CLORHIDRATO DE SERTRALINA COMPRIMIDOS _____	862
CLORHIDRATO DE TETRACICLINA _____	863
CLORHIDRATO DE TETRACICLINA CÁPSULAS _____	865
CLORHIDRATO DE TETRIZOLINA _____	866
CLORHIDRATO DE TIAMINA _____	867
CLORHIDRATO DE TIAMINA COMPRIMIDOS _____	869
CLORHIDRATO DE TIAMINA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	870
CLORHIDRATO DE TRAMADOL _____	870
CLORHIDRATO DE TRAMADOL SOLUCIÓN INYECTABLE _____	871
CLORHIDRATO DE VERAPAMILO _____	872
CLORHIDRATO DE VERAPAMILO COMPRIMIDOS _____	873
CLORHIDRATO DE VERAPAMILO SOLUCIÓN INYECTABLE _____	875
CLORO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	449
CLOROBENCENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	449
CLOROFORMO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	449
CLOROFORMO EXENTO DE ALCOHOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	449
CLOROTIAZIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	449
CLORPROPAMIDA _____	876
CLORPROPAMIDA COMPRIMIDOS _____	877
CLORTALIDONA _____	878
CLORTALIDONA COMPRIMIDOS _____	880
CLOZAPINA _____	881
CLOZAPINA COMPRIMIDOS _____	882
COBALTINITRITO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	449
COBALTINITRITO DE SODIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	449
COBRE (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	449
COBRE SRA – 1 MG/ML (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	449
COLCHICINA _____	884
COLCHICINA COMPRIMIDOS _____	885
COMBINACIÓN DE ESTIMATIVAS DE POTENCIA _____	347
<b>COMPRIMIDOS</b>	
ACICLOVIR _____	566

---

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO _____	569
ÁCIDO ASCÓRBICO _____	571
ÁCIDO FÓLICO _____	578
ÁCIDO NALIDÍXICO _____	581
ALBENDAZOL _____	590
AMINOFILINA _____	617
AMOXICILINA Y CLAVULANATO DE POTASIO _____	619
AMPICILINA _____	628
AMPICILINA TRIHIDRATADA _____	635
ARTESUNATO _____	658
ATENOLOL _____	662
ATENOLOL Y CLORTALIDONA _____	663
BISACODILO _____	690
BROMAZEPAM _____	701
BROMOPRIDA _____	706
BUTILBROMURO DE ESCOPOLAMINA _____	709
CAPTOPRIL _____	730
CARBAMAZEPINA _____	733
CEFADROXILO _____	758
CEFALEXINA _____	762
KETOCONAZOL _____	772
CIMETIDINA _____	784
CLARITROMICINA _____	792
CLONAZEPAM _____	796
CLOPIDOGREL _____	798
CLORHIDRATO DE AMILORIDA E HIDROCLOROTIAZIDA _____	805
CLORHIDRATO DE AMITRIPTILINA _____	811
CLORHIDRATO DE BIPERIDENO _____	812
CLORHIDRATO DE CICLOBENZAPRINA _____	815
CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO _____	816
CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA _____	821
CLORHIDRATO DE EPINASTINA _____	824
CLORHIDRATO DE ETAMBUTOL _____	828
CLORHIDRATO DE FEXOFENADINA _____	828
CLORHIDRATO DE FLUOXETINA _____	831
CLORHIDRATO DE FLURAZEPAM _____	832
CLORHIDRATO DE HIDRALAZINA _____	834
CLORHIDRATO DE IMIPRAMINA _____	838
CLORHIDRATO DE MEFLOQUINA _____	844
CLORHIDRATO DE METFORMINA _____	846
CLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA _____	847
CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA _____	853
CLORHIDRATO DE PROMETAZINA _____	855
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL _____	858
CLORHIDRATO DE RANITIDINA _____	860
CLORHIDRATO DE SERTRALINA _____	862
CLORHIDRATO DE TIAMINA _____	869

---



CLORHIDRATO DE VERAPAMILLO	873
CLORPROPAMIDA	877
CLOZAPINA	882
COLCHICINA	885
DIAZEPAM	902
DICLOFENACO POTÁSICO	906
DIFOSFATO DE CLOROQUINA	907
DIFOSFATO DE PRIMAQUINA	909
DIGOXINA	910
DIPIRONA	912
EFAVIRENZ	916
ESTOLATO DE ERITROMICINA	936
ETIONAMIDA	946
FENITOÍNA	955
FENOBARBITAL	959
FLUNITRAZEPAM	968
FLUTAMIDA	975
FUROSEMIDA	990
GLIBENCLAMIDA	999
HALOPERIDOL	1014
IBUPROFENO	1053
ISONIACIDA	1073
LAMIVUDINA	1080
LAMOTRIGINA	1082
LEFLUNOMIDA	1090
LEVONORGESTREL Y ETINILESTRADIOL	1093
LORATADINA	1098
MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA	1106
MALEATO DE ENALAPRIL	1109
MEBENDAZOL	1120
METILDOPA	1144
METRONIDAZOL	1146
MITOTANO	1153
NIMESULIDA	1159
NITROFURANTOÍNA	1167
OFLOXACINA	1177
PARACETAMOL	1190
PIRAZINAMIDA	1200
PRIMETAMINA	1203
PRAZIQUANTEL	1221
PREDNISONA	1224
SULFADIAZINA	1302
SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIMA	1305
SULFATO DE MORFINA	1318
SULFATO FERROSO	1326
TARTRATO DE METOPROLOL	1332
TIABENDAZOL	1340

ZIDOVUDINA Y LAMIVUDINA _____	1381
COMPRIMIDOS MASTICABLES	
HIDRÓXIDO DE ALUMINIO _____	1041
COMPRIMIDOS VAGINALES	
NISTATINA _____	1161
CONCENTRADO PARA MUESTRAS DSS-EGPA (TAMPONES) _____	509
CONCENTRADO PARA MUESTRAS DSS-EGPA EN CONDICIONES REDUCTORAS (TAMPONES) _____	509
CONDICIONES GENERALES _____	237
CONDUTIVIDAD DEL AGUA _____	143
CONTEO DEL NÚMERO TOTAL DE MICROORGANISMOS MESOFÍLICOS _____	240
CONTAMINACIÓN POR PARTÍCULAS _____	77
COLOR DE LÍQUIDOS _____	92
COLORANTE BVF (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	416
CORRELATOS _____	304
CRATEGO _____	886
CREMA	
ACETATO DE DEXAMETASONA _____	561
ACICLOVIR _____	568
TERCONAZOL _____	1339
TRETINOÍNA _____	1347
CREMA VAGINAL	
NISTATINA _____	1162
CROMATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	450
CROMATO DE POTASIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	450
CROMATOGRAFÍA _____	105
CROMATOGRAFÍA A GAS _____	114
CROMATOGRAFÍA A GAS EN ESPACIO CONFINADO (HEADSPACE) _____	117
CROMATOGRAFÍA A LÍQUIDO DE ALTA EFICIENCIA _____	109
CROMATOGRAFÍA DE IONES _____	113
CROMATOGRAFÍA ELECTROKINÉTICA MICELAR (CIEN) _____	139
CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA _____	105
CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA _____	107
CROMATOGRAFÍA EN PAPEL _____	106
CROMOTROPATO DISÓDICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	450
CÚRCUMA _____	893

---

## D

---

DAPSONA _____	899
DE TRIS CLORHIDRATO M DE PH 6,8 (TAMPONES) _____	507
DESOXICOLATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	450
DETERMINACIÓN DEL AGUA POR EL MÉTODO SEMIMICRO _____	127
DETERMINACIÓN DE LA ANTITROMBINA III HUMANA _____	219
DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTICOMPLEMENTARIA DE LA INMUNOGLOBULINA _____	219
DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD HEMOLÍTICA _____	203
DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD DE MASA Y DENSIDAD RELATIVA _____	86
DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA _____	149

DETERMINACIÓN DE LA FUNCIÓN FC DE LA INMUNOGLOBULINA _____	227
DETERMINACIÓN DE LA GRANULOMETRÍA DE LOS POLVOS _____	92
DETERMINACIÓN DE LA HEPARINA EN LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN _____	207
DETERMINACIÓN DE LA INMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-D _____	227
DETERMINACIÓN DE LA MASA _____	81
DETERMINACIÓN DE LA OSMOLARIDAD _____	148
DETERMINACIÓN DE LA PÉRDIDA POR DESECACIÓN _____	91
DETERMINACIÓN DE LA TEMPERATURA DE CONGELAMIENTO _____	85
DETERMINACIÓN DE LA TEMPERATURA DE EBULLICIÓN Y BANDA DE DESTILACIÓN _____	84
DETERMINACIÓN DE LA TEMPERATURA DE FUSIÓN _____	149
DETERMINACIÓN DE LA TEMPERATURA DE SOLIDIFICACIÓN _____	149
DETERMINACIÓN DE LA VISCOSIDAD _____	87
DETERMINACIÓN DE 1,8-CINEOL EN ACEITES ESENCIALES _____	200
DETERMINACIÓN DE ABSORCIÓN _____	283
DETERMINACIÓN DE AGUA _____	123
DETERMINACIÓN DE AGUA _____	150
DETERMINACIÓN DE AGUA EN DROGAS VEGETALES _____	197
DETERMINACIÓN DE CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO _____	198
DETERMINACIÓN DE CENIZAS SULFATADAS _____	198
DETERMINACIÓN DE CENIZAS SULFATADAS (RESIDUO POR INCINERACIÓN) _____	91
DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES _____	198
DETERMINACIÓN DE DIÓXIDO DE AZUFRE _____	188
DETERMINACIÓN DE ESTEROLES EN ACEITES FIJOS _____	159
DETERMINACIÓN DE FACTORES DE LA COAGULACIÓN ACTIVADOS _____	213
DETERMINACIÓN DE MATERIA EXTRAÑA _____	197
DETERMINACIÓN DE METANOL Y 2-PROPANOL EN EXTRACTOS FLUIDOS _____	206
DETERMINACIÓN DE METOXILO _____	187
DETERMINACIÓN DE NITRÓGENO POR EL METODO DE KJELDAHL _____	181
DETERMINACIÓN DE ACEITES FIJOS _____	199
DETERMINACIÓN DE ACEITES VOLÁTILES EN DROGAS VEGETALES _____	198
DETERMINACIÓN DE PESO _____	59
DETERMINACIÓN DE RESIDUO SECO EN EXTRACTOS FLUIDOS Y BLANDOS _____	207
DETERMINACIÓN DE RESIDUO SECO EN EXTRACTOS SECOS _____	207
DETERMINACIÓN DE RESISTENCIA MECÁNICA EN COMPRIMIDOS _____	62
DETERMINACIÓN DE SUSTANCIAS EXTRAIBLES POR ALCOHOL (EXTRACTO ALCOHÓLICO) _____	202
DETERMINACIÓN DE SUSTANCIAS INSAPONIFICABLES _____	154
DETERMINACIÓN DE TÍTULO DE HEMAGLUTININAS ANTI-A Y ANTI-B (MÉTODO INDIRECTO) _____	213
DETERMINACIÓN DE VOLUMEN _____	61
DETERMINACIÓN DEL ALCOHOL _____	189
DETERMINACIÓN DEL LARGO DE LA FIBRA _____	283
DETERMINACIÓN DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND HUMANO _____	207
DETERMINACIÓN DEL FACTOR II DE LA COAGULACIÓN SANGUINEA HUMANA _____	209
DETERMINACIÓN DEL FACTOR IX DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA HUMANA _____	209
DETERMINACIÓN DEL FACTOR VII DE LA COAGULACIÓN SANGUINEA HUMANA _____	210
DETERMINACIÓN DEL FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA HUMANA, LIOFILIZADO _____	212
DETERMINACIÓN DEL FACTOR X DE LA COAGULACIÓN SANGUINEA HUMANA _____	211
DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE ACETILO _____	154

DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE AMARGOR _____	202
DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE ESPUMA _____	201
DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE ÉSTERES _____	151
DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE HIDROXILO _____	153
DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE INTUMESCENCIA _____	204
DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE YODO _____	151
DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE PERÓXIDOS _____	152
DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN _____	86
DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN _____	150
DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE SAPONIFICACIÓN _____	150
DETERMINACIÓN DEL PH _____	121
DETERMINACIÓN DEL PODER ROTATORIO _____	150
DETERMINACIÓN DEL PODER ROTATORIO Y DEL PODER ROTATORIO ESPECÍFICO _____	90
DETERMINACIÓN DEL PUNTO O INTERVALO DE FUSIÓN _____	82
DETERMINACIÓN DEL TÍTULO DEL ACTIVADOR DE LA PRECALICREÍNA _____	218
DEXAMETASONA _____	900
DEXAMETASONA ELIXIR _____	901
DEXTROSE (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	450
DEXTROSA 0,1% (P/V) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	450
DIACETATO DE CLORHEXIDINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	450
DIÁMETRO DE SUTURAS _____	280
DIAVERIDINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	450
DIAZEPAM COMPRIMIDOS _____	902
DIAZEPAM SOLUCIÓN INYECTABLE _____	903
DIBUTILAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	450
DICLOFENACO POTÁSICO _____	904
DICLOFENACO POTÁSICO COMPRIMIDOS _____	906
DICLORURO DE ETILENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	450
DICLORHIDRATO DE N-(1-NAFTIL)ETILENDIAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	451
DICLORHIDRATO DE N-(1-NAFTIL)ETILENDIAMINA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	451
DICLOROFENOL INDOFENOL, SOLUCIÓN ESTÁNDAR (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	502
DICROMATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	451
DICROMATO DE POTASIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	451
DIETILAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	451
DIETILAMINOETIL DEXTRANO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	451
DIETILDITIOCARBAMATO DE PLATA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	451
DIETILDITIOCARBAMATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	451
DIETILFTALATO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	452
DIFENILAMINA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	452
DIFENILBENCIDINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	452
DIFENILBORATO DE AMINOETANOL SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	452
DIFENILCARBAZIDA (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	416
DIFENILCARBAZIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	452
DIFENILCARBAZIDA SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	416
DIFENILCARBAZIDA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	452
DIFENILCARBAZONA (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	416
DIFENILCARBAZONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	452



DIFENILCARBAZONA DE MERCURIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	452
DIFENILCARBAZONA SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	417
DIFENILCARBAZONA AZUL DE BROMOFENOL SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	452
DIFOSFATO DE CLOROQUINA COMPRIMIDOS _____	907
DIFOSFATO DE PRIMAQUINA _____	908
DIFOSFATO DE PRIMAQUINA COMPRIMIDOS _____	909
DIGOXINA COMPRIMIDOS _____	910
DIMETILACETAMIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	453
DIMETILFORMAMIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	454
DIMETILSULFÓXIDO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	454
DIOXANO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	454
DIÓXIDO DE AZUFRE (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	454
DIÓXIDO DE MANGANESO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	454
DIÓXIDO DE SILICIO _____	912
DIPIRONA COMPRIMIDOS _____	912
DIPIRONA SÓDICA MONOHIDRATADA _____	913
DIPIRONA SOLUCIÓN ORAL _____	914
DIPROPILENGLICOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	454
DISULFURO DE CARBONO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	454
DITIOIOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	454
DITIOIOL SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	455
DITIOTREITOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	455
DITIZONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	455
DITIZONA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	455
DITIZONA, SOLUCIÓN CONCENTRADA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	455
DITIZONA, SOLUCIÓN DILUIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	455
DITIZONA, SOLUCIÓN EXTRACTORA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	455
DL-FENILALANINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	457
DETERMINACIÓN DE PROTEÍNAS TOTALES _____	222
D-A-4-HIDROXIFENILGLICINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	465

---

## E

---

EDETATO DISÓDICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	455
EDETATO DISÓDICO 0,05 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	502
EDETATO DISÓDICO 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	503
EDETATO DISÓDICO, SOLUCIÓN 0,05 M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	455
EFAVIRENZ _____	915
EFAVIRENZ COMPRIMIDOS _____	916
ELECTROFORESIS _____	129
ELECTROFORESIS CAPILAR _____	136
ELECTROFORESIS CAPILAR EN SOLUCIÓN LIBRE _____	138
ELECTROFORESIS DSS-EGPA (TAMPONES) _____	509
EMBONATO DE PIRVINIO _____	917
EMODINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	455
ENDOTOXINAS BACTERIANAS _____	230
ENELDO _____	918

---

ENSAYO YODOMÉTRICO DE ANTIBIÓTICOS _____	191
ENSAYO LÍMITE PARA ALUMINIO _____	178
ENSAYO LÍMITE PARA AMONÍACO _____	177
ENSAYO LÍMITE PARA ARSÉNICO _____	176
ENSAYO LÍMITE PARA CALCIO _____	178
ENSAYO LÍMITE PARA PLOMO _____	179
ENSAYO LÍMITE PARA CLORUROS _____	169
ENSAYO LÍMITE PARA HIERRO _____	174
ENSAYO LÍMITE PARA FOSFATOS _____	179
ENSAYO LÍMITE PARA MAGNESIO _____	178
ENSAYO LÍMITE PARA MAGNESIO Y METALES ALCALINOS TERROSOS _____	178
ENSAYO LÍMITE PARA METALES PESADOS _____	171
ENSAYO LÍMITE PARA SULFATOS _____	170
ENSAYO MICROBIOLÓGICO DE ANTIBIÓTICOS _____	261
ENSAYO MICROBIOLÓGICO POR DIFUSIÓN EN AGAR _____	264
ENSAYO MICROBIOLÓGICO POR TURBIDIMETRÍA _____	270
ENSAYOS BIOLÓGICOS _____	229
ENSAYOS DIRECTOS _____	341
ENSAYOS FÍSICOS Y FÍSICO QUÍMICOS PARA GRASAS Y ACEITES _____	149
ENSAYOS INDIRECTOS “TODO O NADA” _____	347
ENSAYOS INDIRECTOS CUANTITATIVOS _____	341
ENSAYOS LÍMITE PARA IMPUREZAS INORGÁNICAS _____	169
ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS _____	236
ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS PARA PRODUCTOS ESTÉRILES _____	253
ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS PARA PRODUCTOS NO ESTÉRILES _____	236
ENSAYOS QUÍMICOS _____	180
AZUFRE (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	455
EOSINA Y (CI 45380) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	417
EOSINA Y SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	417
EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA Y BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS _____	387
ESCINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	455
ESPARADRAPO _____	922
ESPECTROFOTOMETRÍA DE FLUORESCENCIA _____	102
ESPECTROFOTOMETRÍA EN ULTRAVIOLETA, VISIBLE E INFRARROJO _____	99
ESPECTROMETRIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA _____	94
ESPECTROMETRIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA CON LLAMA _____	94
ESPECTROMETRIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA CON HORNO DE GRAFITO _____	95
ESPECTROMETRIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA CON GENERACIÓN DE HIDRUROS _____	95
ESPECTROMETRIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA CON GENERACIÓN DE VAPOR FRÍO _____	95
ESPECTROMETRIA DE EMISIÓN ATÓMICA _____	96
ESPECTROMETRIA DE EMISIÓN ÓPTICA CON PLASMA INDUCTIVAMENTE ACOPLADO _____	97
ESPECTROMETRIA DE MASAS CON PLASMA INDUCTIVAMENTE ACOPLADO _____	97
CONGOROSA _____	922
ESPIRONOLACTONA _____	928
ESCUALANO _____	929
ESTAÑO METÁLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	456
ESTEARATO DE MACROGOL 40 _____	930

ESTEARATO DE METILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	456
ÉSTER ETÍLICO DE TETRABROMOFENOLFTALEÍNA (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)_ 417	
ÉSTER ETÍLICO DE TETRABROMOFENOLFTALEÍNA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) ____	456
ÉSTER ETÍLICO DE TETRABROMOFENOLFTALEÍNA SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _ 417	
ESTERILIZACIÓN Y GARANTÍA DE ESTERILIDAD _____	321
ESTERILIZACIÓN POR EL CALOR _____	322
ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN _____	323
ESTERILIZACIÓN POR RADIACIÓN IONIZANTE _____	322
STEVIA _____	930
ESTIMATIVA DE LA POTENCIA Y LÍMITES DE CONFIANZA _____	344
ESTOLATO DE ERITROMICINA _____	935
ESTOLATO DE ERITROMICINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	456
ESTOLATO DE ERITROMICINA COMPRIMIDOS _____	936
ESTOLATO DE ERITROMICINA SUSPENSIÓN ORAL _____	936
ESTRADIOL _____	937
ESTRAMONIO _____	938
ESTRONA _____	942
ESTRONCIO SRA – 1 MG/ML (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	456
ETANOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	456
ETANOL ABSOLUTO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	456
ETANOL GLICERINADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	456
ÉTER DE PETRÓLEO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	456
ÉTER ETÍLICO _____	943
ÉTER ETÍLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	456
ÉTER ISOPROPÍLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	457
ETILENGLICOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	457
ETILPARABENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	457
ETINILESTRADIOL _____	944
ETIONAMIDA _____	945
ETIONAMIDA COMPRIMIDOS _____	946
EUGENOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	457
EXAMEN VISUAL E INSPECCIÓN MICROSCÓPICA _____	192
EXAMEN VISUAL, OLOR Y SABOR _____	192
EJEMPLO DE COMBINACIÓN DE ESTIMATIVAS DE POTENCIA _____	372
EJEMPLO DE ENSAYO DIRECTO _____	359
EJEMPLO DE ENSAYO INDIRECTO “TODO O NADA” _____	371
EJEMPLOS DE CÁLCULOS ESTADÍSTICOS APLICADOS EN ENSAYOS BIOLÓGICOS _____	359
EJEMPLOS DE ENSAYOS INDIRECTOS CUANTITATIVOS _____	360
EXTRACTOS FLUIDOS (EXTRACTA FLUIDA) _____	204
EXTRACTOS MOLES (EXTRACTA SPISSA) _____	205
EXTRACTOS SECOS (EXTRACTA SICCA) _____	205
EXTRACTOS SECOS (EXTRACTA SICCA) _____	206

---

**F**


---

FARMACOPEA BRASILEÑA _____	21
----------------------------	----

---

VERDE RÁPIDO (CI 42053) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	457
FACTOR IX DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADA _____	949
FACTOR VII DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADA _____	950
FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADA _____	951
FACTOR XA BOVINO, SOLUCIÓN (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	457
FACTOR XA DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA BOVINO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) 457	
FENINDIONA _____	952
FENITOÍNA _____	954
FENITOÍNA COMPRIMIDOS _____	955
FENITOÍNA SÓDICA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	956
FENOBARBITAL _____	957
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS _____	959
FENOBARBITAL SOLUCIÓN ORAL _____	960
FENOL _____	960
FENOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	457
FENOLFTALEÍNA (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	417
FENOLFTALEÍNA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	458
FENOLFTALEÍNA A 0,1% (P/V) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	458
FENOLFTALEÍNA SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	417
FENOLFTALEÍNA, PAPEL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	417
FENOXIMETILPENICILINA POTÁSICA _____	961
FERRICIANURO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	458
FERRICIANURO DE POTASIO AMONIACAL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	458
FERROCIANURO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	458
FERROCIANURO DE POTASIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	458
FERROÍNA (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	417
FERROÍNA SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	417
FIBRINÓGENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	458
FIBRINÓGENO HUMANO LIOFILIZADO _____	963
CINTA ADHESIVA _____	964
FITOMENADIONA _____	965
FLOROGLUCINA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	458
FLOROGLUCINOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	458
FLUCONAZOL _____	966
FLUCONAZOL CÁPSULAS _____	967
FLUIDO GÁSTRICO SIMULADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	458
FLUIDO GÁSTRICO SIMULADO (SIN ENZIMA) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	459
FLUIDO INTESTINAL SIMULADO SIN PANCREATINA PH 7,5 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____ 459	
FLUNITRAZEPAM COMPRIMIDOS _____	968
FLUNITRAZEPAM SOLUCIÓN INYECTABLE _____	969
FLUOCINOLONA ACETONIDA _____	969
FLUORESCEÍNA SÓDICA _____	970
FLUORURO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	459
FLUORURO DE CALCIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	459
FLUORURO DE SODIO _____	971



FLUORURO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	459
FLUORURO DE SODIO SOLUCIÓN ORAL _____	972
FLUORURO DE SODIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	459
FLUORURO ESTAÑOSO _____	972
FLUTAMIDA _____	974
FLUTAMIDA COMPRIMIDOS _____	975
FOLINATO DE CALCIO _____	976
FORMALDEHÍDO, SOLUCIÓN (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	459
FORMAMIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	459
FORMATO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	459
FOSFATASA ALCALINA, SOLUCIÓN (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	459
FOSFATO 0,025 M PH 6,86 (TAMPONES) _____	507
FOSFATO DE ALUMINIO _____	977
FOSFATO DE AMONIO DIBÁSICO _____	978
FOSFATO DE AMONIO DIBÁSICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	459
FOSFATO DE AMONIO MONOBÁSICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	460
FOSFATO DE CALCIO DIBÁSICO DIHIDRATADO _____	978
FOSFATO DE CALCIO TRIBÁSICO _____	979
FOSFATO DE CLINDAMICINA _____	980
FOSFATO DE CLINDAMICINA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	981
FOSFATO DE CODEÍNA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	460
FOSFATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	460
FOSFATO DE POTASIO DIBÁSICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	460
FOSFATO DE POTASIO MONOBÁSICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	460
FOSFATO DE POTASIO PH 7,4 CON POLISORBATO 80 A 2% (V/V) (TAMPONES) _____	508
FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO _____	982
FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO DODECAHIDRATADO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	460
FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO HEPTAHIDRATADO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	460
FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO, DIHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	460
FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO, DODECAHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	460
FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO, HEPTAHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	460
FOSFATO DE SODIO MONOBÁSICO _____	983
FOSFATO DE SODIO MONOBÁSICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	460
FOSFATO DE SODIO MONOBÁSICO, DIHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	461
FOSFATO DE SODIO MONOBÁSICO, MONOHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	461
FOSFATO DE SODIO SOLUCIÓN ORAL _____	984
FOSFATO DE SODIO TRIBÁSICO, DODECAHIDRATO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	461
FOSFATO DE TETRABUTILAMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	461
FOSFATO DE TRIBUTILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	461
FOSFATO DISÓDICO DE DEXAMETASONA _____	985
FOSFATO EQUIMOLAR 0,05 M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	461
FOSFATO M/L5 PH 7,0 (TAMPONES) _____	508
FOSFATO PH 2,2 (TAMPONES) _____	506
FOSFATO PH 5,5 (TAMPONES) _____	507
FOSFATO PH 5,8 (TAMPONES) _____	507
FOSFATO PH 6,0 (TAMPONES) _____	507
FOSFATO PH 6,5 (TAMPONES) _____	507

FOSFATO PH 6,8 (TAMPONES) _____	507
FOSFATO PH 7,0 (TAMPONES) _____	508
FOSFATO PH 7,1 (TAMPONES) _____	508
FOSFATO PH 7,2 (TAMPONES) _____	508
FOSFATO PH 7,3 (TAMPONES) _____	508
FOSFATO PH 8,5 (TAMPONES) _____	509
FOSFATO PH 8,6 (TAMPONES) _____	509
FOSFATO SÓDICO DE RIBOFLAVINA _____	986
FOSFATO LAURILSULFATO DE SODIO PH 11,0 (TAMPONES) _____	509
FOSFATO LAURILSULFATO DE SODIO PH 6,8 (TAMPONES) _____	507
FOSFATO PÚRPURA DE BROMOCRESOL SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	461
FOSFATO SALINO (PBS) (TAMPONES) _____	510
FÓSFORO ROJO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	461
FOTOMETRÍA DE LLAMA _____	96
FRUCTOSA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	461
FRUCTOSA A 0,1 % (P/V) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	461
FTALALDEHÍDO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	461
FTALATO DE DIBUTILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	462
FTALATO DE ETILO _____	988
FTALAZINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	462
FUCSINA BÁSICA (CI 42510) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	462
FUCSINA DECOLORADA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	462
FUNDAMENTOS _____	339
FUROSEMIDA _____	989
FUROSEMIDA COMPRIMIDOS _____	990
FUROSEMIDA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	991

---

## G

---

GALACTOSA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	462
GALACTOSA A 0,1% (P/V) EN PIRIDINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	462
GAS ÓXIDO DE ETILENO _____	324
GASA DE PETROLATO _____	993
GEL	
CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA _____	840
HIDRÓXIDO DE ALUMINIO _____	1041
PIROXICAM _____	1205
TRETINOÍNA _____	1348
GELATINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	462
GELATINA GLICERINADA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	462
GELATINA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	462
GENCIANA _____	993
GENERALIDADES _____	39
GEMFIBROZIL _____	997
GLIBENCLAMIDA _____	998
GLIBENCLAMIDA COMPRIMIDOS _____	999
GLICEROL _____	1001

GLICEROL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	462
GLICEROL SUPOSITARIOS _____	1002
GLICINA _____	1003
GLICINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	462
GLICLAZIDA _____	1003
GLUCONATO DE COBRE _____	1005
GLUCONATO DE MAGNESIO _____	1006
GLUCOSA _____	1007
GLUCOSA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	463
GLUCOSA A 0,1% (P/V) EN PIRIDINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	463
GLUCOSA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	1008
GLOSARIO DE SÍMBOLOS _____	338
GLUTARALDEHÍDO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	463
GUAYACOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	463
GUANINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	463
GUARANÁ _____	1009
GUÍA PARA LA SELECCIÓN DE PLÁSTICO Y OTROS POLÍMEROS DESIGNACIÓN DE CLASE PARA CO- RRELATO _____	307

---

**H**


---

HALOPERIDOL _____	1013
HALOPERIDOL COMPRIMIDOS _____	1014
HALOPERIDOL SOLUCIÓN INYECTABLE _____	1015
HALOPERIDOL SOLUCIÓN ORAL _____	1016
HALOTANO _____	1017
HAMAMELIS TINTURA _____	1018
HEPARINA CÁLCICA _____	1019
HEPARINA SÓDICA _____	1024
HEPARINA SÓDICA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	463
HEPTANO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	463
HEPTANOSULFONATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	463
HEXANO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	464
HEXILAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	464
HEXILRESORCINOL _____	1029
HICLATO DE DOXICICLINA _____	1030
HIDRASTIS _____	1032
HIDRATO DE CLORAL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	464
HIDRACINA, HIDRATO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	464
HIDROCLOROTIAZIDA _____	1035
HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS _____	1036
HIDROCORTISONA _____	1037
HIDROQUINONA _____	1038
HIDROXOCOBALAMINA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	1039
HIDRÓXIDO DE ALUMINIO _____	1039
HIDRÓXIDO DE ALUMINIO COMPRIMIDOS MASTICABLES _____	1039
HIDRÓXIDO DE ALUMINIO GEL _____	1041

HIDRÓXIDO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	464
HIDRÓXIDO DE BARIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	464
HIDRÓXIDO DE CALCIO _____	1042
HIDRÓXIDO DE CALCIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	464
HIDRÓXIDO DE CALCIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	464
HIDRÓXIDO DE CALCIO, SOLUCIÓN SATURADA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	464
HIDRÓXIDO DE LITIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	464
HIDRÓXIDO DE MAGNESIO _____	1043
HIDRÓXIDO DE POTASIO _____	1044
HIDRÓXIDO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	465
HIDRÓXIDO DE POTASIO ETANÓLICO 0,5 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	503
HIDRÓXIDO DE POTASIO ETANÓLICO 2 M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	465
HIDRÓXIDO DE POTASIO ETANÓLICO SR (APROXIMADAMENTE 0,5 M) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	465
HIDRÓXIDO DE POTASIO M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	503
HIDRÓXIDO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	465
HIDRÓXIDO DE SODIO ETANÓLICO 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	503
HIDRÓXIDO DE SODIO M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	465
HIDRÓXIDO DE SODIO M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	503
HIDRÓXIDO DE SODIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	465
HIDRÓXIDO DE SODIO, SOLUCIÓN CONCENTRADA SR (APROXIMADAMENTE 10 M) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	465
HIDRÓXIDO DE TETRABUTILAMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	465
HIDRÓXIDO DE TETRABUTILAMONIO 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	503
HIDRÓXIDO DE TETRAMETILAMÓNIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	465
HIDROXIQUINOLINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	466
HIDROXITOLUENO BUTILADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	466
HIPERÓSIDO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	466
HIPOCLORITO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	466
HIPOCLORITO DE SODIO SOLUCIÓN DILUIDA _____	1045
HIPOCLORITO DE SODIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	466
HIPOFOSFITO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	466
HIPOFOSFITO DE SODIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	466
HISTAMINA _____	235
HISTÓRICO _____	13
MENTA PEPERINA _____	1046
MENTA PEPERINA ACEITE VOLÁTIL _____	1050

---

## I

---

IBUPROFENO _____	1053
IBUPROFENO COMPRIMIDOS _____	1053
IDENTIFICACIÓN DE ESTEROIDES POR CROMATOGRFÍA EN CAPA DELGADA _____	167
IDENTIFICACIÓN DE FENOTIAZINAS POR CROMATOGRFÍA EN CAPA DELGADA _____	168
IDENTIFICACIÓN DE AISLADOS MICROBIANOS _____	335
IDENTIFICACIÓN DE ACEITES FIJOS _____	155
IDENTIFICACIÓN DE LOS ACEITES VEGETALES POR CROMATOGRFÍA EN CAPA DELGADA _____	155



IMIDAZOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	466
IMIDAZOL PH 7,4 (TAMPONES) _____	508
IMINODIBENCILLO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	466
IMPUREZAS ALCALINAS _____	155
INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA LA HEPATITIS A _____	1055
INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA LA HEPATITIS B _____	1056
INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA LA HEPATITIS B PARA USO INTRAVENOSO _____	1056
INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA LA RABIA _____	1056
INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA LA RUBÉOLA _____	1058
INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA LA VARICELA _____	1060
INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA LA VARICELA PARA USO INTRAVENOSO _____	1061
INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA EL ANTÍGENO D _____	1055
INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA EL SARAMPIÓN _____	1058
INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA EL TÉTANOS _____	1059
INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL _____	1061
INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA INTRAVENOSA _____	1064
INDICADORES BIOLÓGICOS _____	326
INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS _____	413
ANARANJADO DE METILO (CI 13025) _____	413
ANARANJADO DE METILO SI _____	413
ANARANJADO DE METILO, SOLUCIÓN _____	413
ANARANJADO DE XILENOL _____	413
ANARANJADO DE XILENOL SI _____	413
ALIZARINA _____	413
ALIZARINA SI _____	414
AMARILLO DE ALIZARINA GG (CI 14025) _____	414
AMARILLO DE ALIZARINA GG SI _____	414
AMARILLO DE DIMETILO (CI 11020) _____	414
AMARILLO DE DIMETILO SI _____	414
AMARILLO DE METANILO (CI 13065) _____	414
AMARILLO DE METANILO SI _____	414
AMARILLO NAFTOL (CI 10315) _____	414
AMARILLO TITÁN (CI 19540) _____	414
AMARILLO TITÁN SI _____	414
AMARILLO TITÁN, PAPEL _____	414
ALMIDÓN (ALMIDÓN SOLUBLE) _____	414
ALMIDÓN SI _____	414
ALMIDÓN YODADO SI _____	415
ALMIDÓN EXENTO DE YODURO SI _____	415
ALMIDÓN YODADO, PAPEL _____	415
AZUL DE BROMOFENOL _____	415
AZUL DE BROMOFENOL SI _____	415
AZUL DE BROMOTIMOL _____	415
AZUL DE BROMOTIMOL SI _____	415
AZUL DE HIDROXINAFTOL _____	415
AZUL DE HIDROXINAFTOL SI _____	415
AZUL DE ORACET B _____	415

AZUL DE ORACET B SI _____	415
AZUL DE TIMOL _____	415
AZUL DE TIMOL SI _____	415
AZUL DE NILO A (CI 51180) _____	416
AZUL DE NILO A SI _____	416
CHALCONA _____	416
CHALCONA SI _____	416
CHALCONA, MEZCLA COMPUESTA _____	416
CLORURO DE METILROSANILINA (CI 42555) _____	416
CLORURO DE METILROSANILINA SI _____	416
CLORURO FÉRRICO _____	416
CLORURO FÉRRICO SI (APROXIMADAMENTE 0,4 M) _____	416
COLORANTE BVF _____	416
DIFENILCARBAZIDA _____	416
DIFENILCARBAZIDA SI _____	416
DIFENILCARBAZONA _____	416
DIFENILCARBAZONA SI _____	417
EOSINA Y (CI 45380) _____	417
EOSINA Y SI _____	417
ÉSTER ETÍLICO DE TETRABROMOFENOLFTALEÍNA _____	417
ÉSTER ETÍLICO DE TETRABROMOFENOLFTALEÍNA SI _____	417
FENOLFTALEÍNA _____	417
FENOLFTALEÍNA SI _____	417
FENOLFTALEÍNA, PAPEL _____	417
FERROÍNA _____	417
FERROÍNA SI _____	417
MAGNESON _____	417
MAGNESON SI _____	417
MAGNESON, REACTIVO _____	417
1-NAFTOLBENCEINA _____	417
1-NAFTOLBENCEINA SI _____	417
1-NAFTOLFTALEINA _____	418
1-NAFTOLFTALEINA SI _____	418
NEGRO DE ERIOCROMO T (CI 14645) _____	418
NEGRO DE ERIOCROMO T SI _____	418
OXALATO DE AMONIO _____	418
OXALATO DE AMONIO SI _____	418
PÚRPURA DE BROMOCRESOL _____	418
PÚRPURA DE BROMOCRESOL SI _____	418
PÚRPURA DE BROMOCRESOL, REACTIVO _____	418
PÚRPURA DE METACRESOL _____	418
PÚRPURA DE METACRESOL SI _____	418
RESAZURINA _____	418
RESAZURINA SI _____	419
RESORCINOL _____	419
RESORCINOL SI _____	419
TIMOLFTALEÍNA _____	419

TIMOLFTALEÍNA SI _____	419
TIOCIANATO DE AMONIO _____	419
TIOCIANATO DE AMONIO SI _____	419
TORNASOL _____	419
TORNASOL SI _____	419
TORNASOL AZUL, PAPEL _____	419
TORNASOL ROJO, PAPEL _____	419
TROPEOLINA O (CI 14270) _____	419
TROPEOLINA O SI _____	419
TROPEOLINA OO (CI 13080) _____	420
VERDE DE BROMOCRESOL _____	420
VERDE DE BROMOCRESOL SI _____	420
VERDE DE MÁLAQUITA, OXALATO _____	420
VERDE DE MÁLAQUITA SI _____	420
VERDE DE METILO (CI 42590) _____	420
VERDE DE METILO SI _____	420
ROJO CRESOL _____	420
ROJO CRESOL SI _____	420
ROJO CONGO (CI 22120) _____	420
ROJO CONGO SI _____	420
ROJO CONGO, PAPEL _____	420
ROJO DE FENOL _____	421
ROJO DE FENOL SI _____	421
ROJO DE METILO (CI 13020) _____	421
ROJO DE METILO SI _____	421
ROJO DE QUINALDINA _____	421
ROJO DE QUINALDINA SI _____	421
ÍNDICE DE ACIDEZ _____	150
ÍNDIGO CARMÍN (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	467
ÍNDIGO CARMÍN SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	467
ÍNDIGO CARMÍN SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	504
INDOMETACINA _____	1066
INDOMETACINA CÁPSULAS _____	1067
INDOMETACINA SUPOSITARIOS _____	1068
YODATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	466
YODATO DE POTASIO 0,02 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	504
YODATO DE POTASIO 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	504
YODURO DE MERCURIO(II) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	466
YODURO DE POTASIO _____	1069
YODURO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	467
YODURO DE POTASIO APROXIMADAMENTE M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	467
YODURO DE POTASIO Y SUBNITRATO DE BISMUTO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	468
YODURO DE POTASIO MERCURIO ALCALINO SR1 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	467
YODURO DE POTASIO MERCURIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	467
YODURO DE POTASIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	467
YODURO DE SODIO _____	1070

YODURO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	467
YODURO DE SODIO EN ÁCIDO ACÉTICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	467
YODURO DE TETRABUTILAMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	467
YODO	1071
YODO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	468
YODO 0,05 M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	468
YODO 0,05 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS)	504
YODO 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS)	504
YODO 0,5 % (P/V) EN CLOROFORMO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	468
YODO 1 % (P/V) EN ETANOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	468
YODO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	468
YODOBISMUTATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	468
YODOBISMUTATO DE POTASIO ACUOACÉTICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	468
YODOBISMUTATO DE POTASIO DILUIDO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	468
YODOBISMUTATO DE POTASIO SR1 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	468
IONES, GRUPOS Y FUNCIONES	162
IRGANOX 1010 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	469
IRGANOX 1076 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	469
IRGANOX PS 800 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	469
ISONIACIDA	1072
ISONIACIDA COMPRIMIDOS	1073
ISOCTANO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	469
ISOTIOCIANATO DE ALILO	1074
ISOTIOCIANATO DE FLUORESCÉINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	469
ISOTRETINOÍNA CÁPSULAS	1075

---

## J

---

JABORANDI TINTURA	1077
-------------------	------

---

## L

---

LACTATO DE CALCIO	1079
LACTOSA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	469
LACTOSA A 0,1% (P/V) EN PIRIDINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	469
LAMIVUDINA	1079
LAMIVUDINA COMPRIMIDOS	1080
LAMOTRIGINA	1081
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS	1082
LANATÓSIDO C	1083
NARANJA AMARGA	1084
LAURATO DE METILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	469
LAURILSULFATO DE SODIO	1088
LAURILSULFATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	470
LAURILSULFATO DE SODIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	470
LECITINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	470
LEFLUNOMIDA	1089



LEFLUNOMIDA COMPRIMIDOS _____	1090
LEVODOPA _____	1091
LEVONORGESTREL _____	1092
LEVONORGESTREL Y ETINILESTRADIOL COMPRIMIDOS _____	1093
LIDOCAÍNA _____	1095
ALEACIÓN DE NÍQUEL-ALUMINIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	470
LÍMITES MICROBIANOS _____	250
LÍMITES MICROBIOLÓGICOS DE ALERTA Y ACCIÓN EN SALAS Y ZONAS LIMPIAS _____	334
LIMPIDEZ DE LÍQUIDOS _____	145
LINALOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	470
LITIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	470
LITIO SRA – 2 MG/ML (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	470
LODOBISMUTATO DE POTASIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	468
LODOBISMUTATO DE POTASIO SR2 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	468
LORATADINA _____	1096
LORATADINA COMPRIMIDOS _____	1098
LORATADINA Y SULFATO DE PSEUDOEFEDRINA SOLUCIÓN ORAL _____	1100
LORATADINA SOLUCIÓN ORAL _____	1099
LOSARTAN POTÁSICO _____	1101

---

## M

---

MACRODETERMINACIÓN (MÉTODO I) _____	181
MACROGOL _____	1103
MACROGOL 1000 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	470
MACROGOL 300 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	470
MAGNESIO SRA – 1 MG/ML (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	470
MAGNESON (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	417
MAGNESON (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	470
MAGNESON SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	417
MAGNESON, REACTIVO (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	417
MALEATO DE CLORFENIRAMINA _____	1104
MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA _____	1105
MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA COMPRIMIDOS _____	1106
MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA SOLUCIÓN ORAL _____	1107
MALEATO DE ENALAPRIL _____	1108
MALEATO DE ENALAPRIL COMPRIMIDOS _____	1109
MALEATO DE LEVOMEPRIMAZINA _____	1110
MARACUYÁ ÁCIDO _____	1111
MARACUYÁ DULCE _____	1116
MEBENDAZOL _____	1120
MEBENDAZOL COMPRIMIDOS _____	1120
MEBENDAZOL SUSPENSIÓN ORAL _____	1122
MEDIAS MÓVEIS _____	346
BELEÑO NEGRO _____	1123
MEDIOS DE CULTIVO Y DILUYENTES PARA MUESTREO Y CUANTIFICACIÓN DE PARTÍCULAS VIABLES	335

MELAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	471
MELISA _____	1127
MERBROMINA _____	1135
MERCURIO SRA – 1 MG/ML (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	471
MEROPENEM _____	1136
MEROPENEM TRIHIDRATADO POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	1138
METABISULFITO DE SODIO _____	1140
METABISULFITO SÓDICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	471
METAFOSFATO DE POTASIO _____	1140
METANOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	471
METENAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	471
METILBROMURO DE HOMATROPINA _____	1141
METILCELULOSA 450 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	471
METILDOPA _____	1143
METILDOPA COMPRIMIDOS _____	1144
METILENBISACRILAMIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	472
METILETILCETONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	472
METILISOBUTILCETONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	472
METILPARABENO _____	1145
METILPARABENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	472
MÉTODO DE LA DESTILACIÓN AZEOTRÓPICA _____	125
MÉTODO DE COMBUSTIÓN _____	182
MÉTODO POR CROMATOGRAFÍA A GAS _____	190
MÉTODO POR DESTILACIÓN _____	189
MÉTODO QUÍMICO _____	324
MÉTODO VOLUMÉTRICO _____	123
MÉTODOS BIOLÓGICOS _____	207
MÉTODOS BIOLÓGICOS, ENSAYOS BIOLÓGICOS Y MICROBIOLÓGICOS _____	207
MÉTODOS DE ANÁLISIS DE DROGAS VEGETALES _____	196
MÉTODOS DE ANÁLISIS DE EXTRACTOS VEGETALES _____	206
MÉTODOS DE ESTERILIZACIÓN _____	321
MÉTODOS DE FARMACOGNOSIA _____	192
MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE EXTRACTOS VEGETALES _____	204
MÉTODOS DE PREPARACIÓN Y ANÁLISIS DE EXTRACTOS VEGETALES _____	204
MÉTODOS Y EQUIPOS USADOS PARA MONITOREO AMBIENTAL _____	335
MÉTODOS Y EQUIPOS USADOS PARA MONITOREO DE PARTÍCULAS VIABLES EN SUPERFICIES _____	335
MÉTODOS FÍSICOS _____	322
MÉTODOS FÍSICOS APLICADOS A MATERIALES CIRÚRGICOS Y HOSPITALARIOS _____	279
MÉTODOS FÍSICOS Y FÍSICO QUÍMICOS _____	81
MÉTODOS GENERALES _____	59
MÉTODOS GENERALES APLICADOS A MEDICAMENTOS _____	59
MÉTODOS INMUNOQUÍMICOS _____	278
MÉTODOS QUÍMICOS _____	162
METOXIAZOBENCENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	472
METOXIAZOBENCENO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	472
METÓXIDO DE LITIO 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	504
METÓXIDO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	472

METÓXIDO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	472
METÓXIDO DE SODIO 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	504
METOXIETANOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	472
METRONIDAZOL _____	1145
METRONIDAZOL COMPRIMIDOS _____	1146
METRONIDAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE _____	1148
MICROORGANISMOS EMPLEADOS EN PRUEBAS Y ENSAYOS _____	276
MIRISTATO DE METILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	472
MEZCLA DE NEGRO DE ERIOCROMO T (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	473
MEZCLA REDUCTORA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	473
MEZCLA SULFOCRÓMICA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	473
MEZCLAS DE PLASMA HUMANO EXCEDENTE TRATADO POR INACTIVACIÓN VIRAL _____	1148
MEZCLAS DE PLASMA HUMANO TRATADO POR INACTIVACIÓN VIRAL _____	1150
MITOTANO _____	1153
MITOTANO COMPRIMIDOS _____	1153
MOLIBDATO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	473
MOLIBDATO DE AMONIO A 1% (P/V) EN ÁCIDO SULFÚRICO M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	473
MOLIBDATO DE AMONIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	473
MOLIBDATO DE AMONIO, SOLUCIÓN ÁCIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	473
MOLIBDATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	473
MOLIBDOVANÁDIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	473
MORFOLINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	473
MORINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	473

---

## N

---

N,N'-DIISOPROPILETILENDIAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	453
N,N-DIETILETILENDIAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	452
N,N-DIMETILANILINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	453
NAFTALENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	474
NAFTALENODIOL, REACTIVO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	474
NARINGINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	474
NEGRO DE AMIDO 10B (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	475
NEGRO DE AMIDO 10B SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	475
NEGRO DE ERIOCROMO T (CI 14645) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	418
NEGRO DE ERIOCROMO T SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	418
N-HEPTANO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	463
N-HEXANO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	464
NIFEDIPINO _____	1155
NIFEDIPINO CÁPSULAS _____	1156
NIMESULIDA _____	1157
NIMESULIDA COMPRIMIDOS _____	1159
NINHIDRINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	475
NINHIDRINA ETANÓLICA ACÉTICA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	475
NINHIDRINA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	475
NISTATINA _____	1160

NISTATINA COMPRIMIDOS VAGINALES _____	1161
NISTATINA CREMA VAGINAL _____	1162
NISTATINA SUSPENSIÓN ORAL _____	1162
NITRATO CÉRICO AMONIACAL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	475
NITRATO CÉRICO AMONIACAL 0,01 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	504
NITRATO CÉRICO AMONIACAL 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	504
NITRATO DE ALUMINIO, NONAHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	475
NITRATO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	475
NITRATO DE AMONIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	475
NITRATO DE AMONIO, SOLUCIÓN SATURADA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	475
NITRATO DE BARIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	475
NITRATO DE BARIO 0,01 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	505
NITRATO DE CADMIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	475
NITRATO DE PLOMO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	475
NITRATO DE PLOMO 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	505
NITRATO DE COBALTO(II) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	476
NITRATO DE COBALTO(II) SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	476
NITRATO DE LANTANIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	476
NITRATO DE LANTANIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	476
NITRATO DE MAGNESIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	476
NITRATO DE MERCURIO(I) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	476
NITRATO DE MERCURIO(I) SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	476
NITRATO DE MERCURIO(II) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	476
NITRATO DE MERCURIO(II) 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	505
NITRATO DE MICONAZOL _____	1163
NITRATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	476
NITRATO DE PLATA _____	1164
NITRATO DE PLATA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	476
NITRATO DE PLATA 0,1 M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	476
NITRATO DE PLATA SOLUCIÓN OFTÁLMICA _____	1165
NITRATO DE PLATA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	476
NITRATO DE PLATA SR1 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	477
NITRATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	477
NITRATO DE SODIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	477
NITRATO DE TORIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	477
NITRATO DE TORIO 0,005 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	505
NITRATO DE ZIRCONILA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	477
NITRATO DE ZIRCONILA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	477
NITRATO FENILMERCÚRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	477
NITRAZEPAM (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	477
NITRITO DE SODIO _____	1165
NITRITO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	477
NITRITO DE SODIO 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	505
NITRITO DE SODIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	477
NITROBENCENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	478
NITROFURANTOÍNA _____	1166
NITROFURANTOÍNA COMPRIMIDOS _____	1167



NITROMETANO (REACTIVO Y SOLUCIONES REACTIVOS)	478
NITROPRUSIATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	478
NITROPRUSIATO DE SODIO Y PIPERAZINASR(REACTIVOSYSOLUCIONESREACTIVOS)	478
NOZ COLA	1168

---

## O

---

O-CRESOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	450
OCTACLORHIDRATO DE ALUMINIO Y ZIRCONIO	1173
OCTACLORIDRATO DE ALUMINIO Y ZIRCONIO SOLUCIÓN	1174
OCTILSULFATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	478
OCTOXINOL 10 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	478
OFLOXACINO	1176
OFLOXACINO COMPRIMIDOS	1177
OFLOXACINO SOLUCIÓN OFTÁLMICA	1178
ACEITE DE CACAHUATE	1179
ACEITE DE SÉSAMO	1180
ACEITE DE OLIVA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	478
ACEITES EXTRAÑOS EN ACEITES FIJOS POR CROMATOGRAFÍA A GAS	156
ACEITES EXTRAÑOS EN ACEITES VEGETALES POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA	155
OMEPRAZOL	1181
OXALATO DE AMONIO (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	418
OXALATO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	478
OXALATO DE AMONIO SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	418
OXALATO DE AMONIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	478
OXALATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	479
OXALATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	479
OXALATO DE VERDE DE MALAQUITA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	479
ÓXIDO DE ALUMINIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	479
ÓXIDO DE HOLMIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	479
ÓXIDO DE MAGNESIO	1183
ÓXIDO DE MAGNESIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	479
ÓXIDO DE PLATA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	479
ÓXIDO DE ZINC	1184
ÓXIDO MERCURIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	479

---

## P

---

PALADIO SRA – 1 MG/ML (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	479
PALMITATO DE METILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	479
PANTOPRAZOL SÓDICO	1187
PANTOTENATO DE CALCIO	1188
PAPEL DE PLATA MANGANESO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	479
PARACETAMOL	1189
PARACETAMOL COMPRIMIDOS	1190
PARACETAMOL SOLUCIÓN ORAL	1192
PARAFINA LÍQUIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	480

PARAMINOBENZOATO DE POTASIO _____	1193
PARTÍCULAS SUBVISIBLES _____	77
PARTÍCULAS VISIBLES _____	79
P-CLOROACETANILIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	449
P-DIMETILAMINOBENZALDEHÍDO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	453
P-DIMETILAMINOBENZALDEHÍDO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	453
P-DIMETILAMINOBENZALDEHÍDO SR1 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	453
P-DIMETILAMINOBENZALDEHÍDO SR2 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	453
PENTÓXIDO DE FÓSFORO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	480
PENTÓXIDO DE VANADIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	480
PEPSINA PURIFICADA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	480
PEPTONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	480
PERCLORATO DE POTASIO _____	1194
PERCLORATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	480
PERYODATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	480
PERYODATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	480
PERYODATO FÉRRICO DE POTASIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	480
PERMANGANATO DE POTASIO _____	1196
PERMANGANATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	481
PERMANGANATO DE POTASIO 0,02 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	505
PERMANGANATO DE POTASIO SR (APROXIMADAMENTE 0,2 M) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	481
PERÓXIDO DE CARBAMIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	481
PERÓXIDO DE HIDRÓGENO A 3% (P/V) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	481
PERÓXIDO DE HIDRÓGENO CONCENTRADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	481
PERÓXIDO DE HIDRÓGENO METANÓLICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	481
PERÓXIDO DE HIDRÓGENO, 30 VOLÚMENES, SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	481
PERÓXIDO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	481
PERSULFATO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	482
PERSULFATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	482
PERSULFATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	482
INVESTIGACIÓN DE IMPUREZAS RELACIONADAS A FENOTIAZINAS POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA _____	168
INVESTIGACIÓN DE MICROORGANISMOS PATOGENICOS _____	243
INVESTIGACIÓN DE SUSTANCIAS RELACIONADAS A SULFONAMIDAS POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA _____	168
INVESTIGACIONES DE ESTEROIDES EXTRAÑOS POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA _____	167
PETROLATO BLANCO _____	1196
PETROLATO LÍQUIDO _____	1197
PICRATO DE SODIO ALCALINO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	482
PIPERAZINA _____	1198
PIPERAZINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	482
PIRAZINAMIDA _____	1199
PIRAZINAMIDA COMPRIMIDOS _____	1200
PIRIDINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	482
PIRIDINA ANHIDRA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	482
PIRIMETAMINA _____	1202

PIRIMETAMINA COMPRIMIDOS _____	1203
PIROFOSFATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	482
PIROGALOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	482
PIRÓGENOS _____	229
PIROXICAM CÁPSULAS _____	1204
PIROXICAM GEL _____	1204
PITANGA _____	1206
PLAN Y LOCALES DE MUESTREO _____	334
PLASMA HUMANO PARA FRACCIONAMIENTO _____	1211
P-NITROANILINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	477
P-NITROANILINA Y NITRITO DE SODIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	478
POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	
AMOXICILINA Y CLAVULANATO DE POTASIO _____	620
AMPICILINA SÓDICA _____	632
CEFALOTINA SÓDICA _____	765
CEFOXITINA SÓDICA _____	767
SULFATO DE ESTREPTOMICINA _____	1313
POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	
AMOXICILINA Y CLAVULANATO DE POTASIO _____	621
AMOXICILINA TRIHIDRATADA _____	624
AMPICILINA _____	629
AMPICILINA TRIHIDRATADA _____	636
AZITROMICINA _____	667
CEFADROXILO _____	759
CEFALEXINA _____	764
CLARITROMICINA _____	793
POLAROGRAFÍA _____	117
POLIACRILAMIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	482
POLÍGALA _____	1213
POLISORBATO 20 _____	1217
POLISORBATO 20 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	483
POLISORBATO 40 _____	1218
POLISORBATO 60 _____	1218
POLISORBATO 80 _____	1219
POLISORBATO 80 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	483
POMADA	
CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA _____	841
TIABENDAZOL _____	1341
POTASIO SRA – 600 MG/ML (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	483
POTENCIA PROMEDIO PONDERADA Y LÍMITES DE CONFIANZA _____	347
PRAZIQUANTEL _____	1220
PRAZIQUANTEL COMPRIMIDOS _____	1221
PREDNISOLONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	483
PREDNISONA _____	1222
PREDNISONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	483
PREDNISONA COMPRIMIDOS _____	1224
PREFACIO _____	7

PREPARACIÓN DE LA SUSPENSIÓN DE ESPORAS _____	329
PREPARACIÓN DE PRODUCTOS ESTÉRILES _____	321
PREPARACIÓN DEL INDICADOR BIOLÓGICO _____	327
PREPARACIÓN DEL MATERIAL PARA ANÁLISIS MICROSCÓPICO _____	193
NEGRO BRILLANTE BN (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	483
PROCEDIMIENTOS DE LIBERACIÓN _____	336
PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS APLICABLES A LOS ENSAYOS BIOLÓGICOS _____	338
PROCESO ASÉPTICO _____	329
PROGESTERONA _____	1225
PROGRAMA DE EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA PARA SALAS LIMPIAS Y AMBIENTES CONTROLADOS ASOCIADOS _____	331
PROYECTO E IMPLANTACIÓN DEL PROGRAMA DE CONTROL MICROBIOLÓGICO AMBIENTAL _____	334
PROPILENGLICOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	483
PROPILPARABENO _____	1226
PROPILPARABENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	483
PROPIONATO DE TESTOSTERONA _____	1227
P-TOLUALDEHÍDO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	498
P-TOLUIDINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	498
PÚRPURA DE BROMOCRESOL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	418
PÚRPURA DE BROMOCRESOL SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	418
PÚRPURA DE BROMOCRESOL, REACTIVO _____	
(INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	418
PÚRPURA DE FTALEÍNA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	483
PÚRPURA DE METACRESOL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	418
PÚRPURA DE METACRESOL SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	418

---

## Q

---

CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO _____	325
CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN _____	325
CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN _____	325
CHANCAPIEDRA _____	1229
CHANCAPIEDRA _____	1235
QUILLAY _____	1241
QUININA _____	1244
QUINALIZARINA (CI 58500) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	483
QUINIDINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	484
QUINIDRONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	484
QUININA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	484

---

## R

---

RADIOFÁRMACOS _____	373
RAPONTICINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	484
RATANIA _____	1248
RATANIA TINTURA _____	1252



RAUVOLFIA _____	1253
REACCIONES DE IDENTIFICACIÓN _____	162
REACTIVO DE ALUMINÓN (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	484
REACTIVO DE COLORACIÓN (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	484
REACTIVO DE ERLICH MODIFICADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	484
REACTIVO DE FOLIN DENIS (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	484
REACTIVO DE HANTZACH (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	484
REACTIVO DE JONES (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	484
REACTIVO DE MARQUIS (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	484
REACTIVO DE XANTIDROL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	484
REACTIVO FOSFOMOLIBDOTÚNGSTICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	484
REACTIVO YODOPLATINADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	485
REACTIVO SULFOMOLÍBDICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	485
REACTIVOS _____	413
REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS _____	421
ACETAL _____	421
ACETALDEHÍDO _____	421
ACETANILIDA _____	421
ACETATO DE AMONIO _____	421
ACETATO DE AMONIO SR _____	422
ACETATO DE BORNILLO _____	422
ACETATO DE BUTILO _____	422
ACETATO DE CELULOSA _____	422
ACETATO DE PLOMO, TRIHIDRATADO _____	422
ACETATO DE PLOMO, PAPEL _____	422
ACETATO DE PLOMO SR (APROXIMADAMENTE 0,25 M) _____	422
ACETATO DE PLOMO, SOLUCIÓN SATURADA _____	422
ACETATO DE CLORHEXIDINA _____	422
ACETATO DE CLORHEXIDINA A 0,1% (P/V) _____	422
ACETATO DE COBRE _____	422
ACETATO DE CORTISONA _____	422
ACETATO DE CORTISONA, INYECTABLE _____	423
ACETATO DE DESOXCORTONA _____	423
ACETATO DE ETILO _____	423
ACETATO DE FENILMERCURIO _____	423
ACETATO DE INDOFENOL SR _____	423
ACETATO DE MAGNESIO _____	423
ACETATO DE MENTILA _____	423
ACETATO DE MERCURIO _____	423
ACETATO DE MERCURIO SR _____	423
ACETATO DE METILO _____	423
ACETATO DE POTASIO _____	424
ACETATO DE POTASIO SR _____	424
ACETATO DE PREDNISOLONA _____	424
ACETATO DE SODIO _____	424
ACETATO DE SODIO SR (APROXIMADAMENTE 0,02 M) _____	424
ACETATO DE URANILO _____	424

ACETATO DE URANILO Y ZINC SR	424
ACETATO DE ZINC	424
ACETILACETONA	424
ACETONA	424
ACETONA DESHIDRATADA	424
ACETONA TAMPONADA SR	424
ACETONITRILO	425
ÁCIDO ACÉTICO M	425
ÁCIDO ACÉTICO 6 M	425
ÁCIDO ACÉTICO DILUIDO	425
ÁCIDO ACÉTICO SR	425
ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL	425
ÁCIDO 7-AMINODESACETOXICEFALOSPORÁNICO	425
ÁCIDO ASCÓRBICO	425
ÁCIDO BENZOICO	425
ÁCIDO BÓRICO	425
ÁCIDO BÓRICO, SOLUCIÓN SATURADA	425
ÁCIDO BROMHÍDRICO	425
ÁCIDO CAFEICO	426
ÁCIDO CALCONCARBOXÍLICO	426
ÁCIDO CICLOBUTANO-1,1-DICARBOXÍLICO	426
ÁCIDO 1,2-CICLOHEXILENO-DINITRILO-TETRACÉTICO	426
ÁCIDO CINÁMICO	426
ÁCIDO CÍTRICO, MONOHIDRATADO	426
ÁCIDO CLORHÍDRICO	426
ÁCIDO CLORHÍDRICO BROMADO SR	426
ÁCIDO CLORHÍDRICO DILUIDO	426
ÁCIDO CLORHÍDRICO M	426
ÁCIDO CLORHÍDRICO SR	426
ÁCIDO CLORHÍDRICO METANÓLICO 0,01 M	426
ÁCIDO CLORHÍDRICO ESTAÑO SR	426
ÁCIDO CLOROGÉNICO	427
ÁCIDO CLOROPLATÍNICO	427
ÁCIDO CRÓMICO	427
ÁCIDO 3,5-DINITROBENZOICO	427
ÁCIDO EDÉTICO	427
ÁCIDO FENOLDISULFÓNICO SR	427
ÁCIDO FENOXIACÉTICO	427
ÁCIDO FLUORHÍDRICO	427
ÁCIDO FÓRMICO	427
ÁCIDO FOSFOMOLIBDICO	427
ÁCIDO FOSFOMOLIBDICO SR	427
ÁCIDO FOSFÓRICO	428
ÁCIDO FOSFÓRICO SR	428
ÁCIDO FOSFOTÚNGSTICO SR	428
ÁCIDO FTÁLICO	428
ÁCIDO GÁLICO	428

ÁCIDO P-HIDROXIBENZOICO	428
ÁCIDO HIPOFOSFOROSO	428
ÁCIDO YODHÍDRICO	428
ÁCIDO LÁCTICO	428
ÁCIDO METAFOSFÓRICO	428
ÁCIDO METAFOSFÓRICO ACÉTICO SR	428
ÁCIDO METANOSULFÓNICO	428
ÁCIDO NÍTRICO	429
ÁCIDO NÍTRICO HUMEANTE	429
ÁCIDO NÍTRICO SR	429
ÁCIDO OXÁLICO	429
ÁCIDO OXÁLICO SR	429
ÁCIDO PERCLÓRICO	429
ÁCIDO PERCLÓRICO M	429
ÁCIDO PERCLÓRICO SR	429
ÁCIDO PERFÓRMICO	429
ÁCIDO PERYÓDICO	429
ÁCIDO PÍCRICO	429
ÁCIDO PÍCRICO SR	429
ÁCIDO PÍCRICO SR1	429
ÁCIDO ROSMARÍNICO	430
ÁCIDO SALICÍLICO	430
ÁCIDO SELENIOSO	430
ÁCIDO SULFÁMICO	430
ÁCIDO SULFANÍLICO	430
ÁCIDO SULFANÍLICO DIAZOTADO SR	430
ÁCIDO SULFANÍLICO SR	430
ÁCIDO SULFÚRICO	430
ÁCIDO SULFÚRICO DILUIDO	430
ÁCIDO SULFÚRICO LIBRE DE NITRÓGENO	430
ÁCIDO SULFÚRICO METANÓLICO 0,1 M	430
ÁCIDO SULFÚRICO/METANOL SR	430
ÁCIDO SULFÚRICO METANÓLICO SR	430
ÁCIDO SULFÚRICO, SOLUCIÓN ETANÓLICA	431
ÁCIDO SULFÚRICO SR	431
ÁCIDO SULFUROSO	431
ÁCIDO TARTÁRICO	431
ÁCIDO TIOGLICÓLICO	431
ÁCIDO P-TOLUENOSULFÓNICO	431
ÁCIDO TRICLOROACÉTICO	431
ÁCIDO TRICLOROACÉTICO CLORAMINA T SR	431
ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO	431
ACRILAMIDA	432
ACRILAMIDA/BISACRILAMIDA (29:1) A 30% (P/V) SR	432
AGAR	432
AGAROSA, GEL	432
AGAROSA-DEAE PARA CROMATOGRFÍA DE CAMBIO IÓNICO	432

AGUA DE BROMO SR	432
AGUA DE CLORO SR	432
AGUA EXENTA DE DIÓXIDO DE CARBONO	432
AGUA EXENTA DE AMONÍACO	432
AGUA EXENTA DE NITRATO	432
AGUA LIBRE DE PARTÍCULAS	432
ALBÚMINA BOVINA	432
ALBÚMINA HUMANA	432
ALBÚMINA HUMANA, SOLUCIÓN REACTIVO	432
ALCOHOL ISOAMÍLICO	432
ALCOHOL ISOBUTÍLICO	433
ALCOHOL ISOPROPÍLICO	433
ALCOHOL N-AMÍLICO	433
ALCOHOL N-PROPÍLICO	433
ALCOHOL POLIVINÍLICO	433
ALCOHOL TERC-AMÍLICO	433
ALCOHOL TERT-BUTÍLICO	433
ALUMINIO, METÁLICO	433
ALUMINÓN	433
AMARANTO (CI 16185)	434
ALMIDÓN YODADO SR	434
ALMIDÓN YODADO SR1	434
ALMIDÓN EXENTO DE YODURO SR	434
ALMIDÓN SOLUBLE	434
ALMIDÓN SR	434
ALMIDONES	434
4-AMINOANTIPIRINA	434
AMINOBTANOL	434
2-AMINOHEPTANO	434
4-AMINOFENOL	434
2-AMINOPIRIDINA	434
AMONÍACO SR	434
AMONÍACO 6 M	434
AMONÍACO 10 M	434
AMONÍACO, SOLUCIÓN CONCENTRADA	435
ANETOL	435
ANHÍDRIDO ACÉTICO	435
ANHÍDRIDO ACÉTICO PIRIDINA SR	435
ANHÍDRIDO FTÁLICO	435
ANHÍDRIDO PROPIÓNICO	435
ANISALDEHÍDO	435
ANISALDEHÍDO, SOLUCIÓN	435
ANISALDEHÍDO SR	435
ANISALDEHÍDO SR1	435
ANTITROMBINA III	435
ANTITROMBINA III SR	435
APROTININA	435



ASIATICÓSIDO _____	436
ASPARAGINA _____	436
AZIDA SÓDICA _____	436
AZUL ÁCIDO 83 _____	436
AZUL ÁCIDO 90 _____	436
AZUL DE ASTRA _____	436
AZUL DE COOMASSIE SR _____	436
AZUL DE DISULFINA (CI 42045) _____	436
AZUL DE TETRAZOLIO _____	436
BÁLSAMO DE CANADÁ _____	436
BARBALOÍNA _____	436
BARBITAL _____	436
BARBITAL SÓDICO _____	437
BARIO SRA – 1 MG/ML _____	437
BENCENO _____	437
BENCENOSULFONAMIDA _____	437
BENCILO _____	437
BENZOATO DE BENCILO _____	437
BENZOATO DE COLESTERILO _____	437
BENZOATO DE METILO _____	437
BENZOFENONA _____	437
BENZOÍNA _____	437
BICARBONATO DE SODIO _____	437
BICINCONINATO DISÓDICO _____	438
BIFTALATO DE POTASIO _____	438
BIFTALATO DE POTASIO 0,05 M _____	438
BISULFATO DE POTASIO _____	438
BISULFATO DE SODIO _____	438
BISULFITO DE SODIO _____	438
BITARTRATO DE SODIO _____	438
BITARTRATO DE SODIO SR _____	438
BIURET _____	438
BIURET, REACTIVO _____	438
BOLDINA _____	438
BORNEOL _____	438
BROMATO DE POTASIO _____	439
BROMELINA _____	439
BROMELINA SR _____	439
BROMURO DE DIMÍDIO _____	439
BROMURO DE DIMÍDIO AZUL DE SULFANO SR _____	439
BROMURO DE HEXADIMETRINA _____	439
BROMURO DE YODO _____	439
BROMURO DE YODO SR _____	439
BROMURO DE POTASIO _____	439
BROMURO DE TETRABUTILAMONIO _____	439
BROMURO DE TETRAHEPTILAMONIO _____	439
BROMURO MERCURIO _____	439

BROMO	440
BROMO 0,2 M EN ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL	440
BROMO SR	440
1-BUTANOL	440
BUTANOSULFONATO DE SODIO	440
BUTILHIDROXIANISOL	440
BUTILAMINA	440
BUTILPARABENO	440
CALCIFEROL	440
CALCIO SRA – 400 MG/ML	440
CANFENO	440
ALCANFOR	441
CAOLÍN LEVE	441
CARBONATO DE AMONIO	441
CARBONATO DE AMONIO SR	441
CARBONATO DE CALCIO	441
CARBONATO DE ESTRONCIO	441
CARBONATO DE LITIO	441
CARBONATO DE POTASIO, ANHIDRO	441
CARBONATO DE POTASIO, SESQUIHIDRATADO	441
CARBONATO DE SODIO, ANHIDRO	442
CARBONATO DE SODIO, DECAHIDRATADO	442
CARBONATO DE SODIO, MONOHIDRATADO	442
CARBONATO DE SODIO SR	442
CARVONA	442
CATEQUINA	442
CEFALINA	442
CEFALINA SR	442
CELULOSA CROMATOGRÁFICA	442
PLOMO SRA – 100 MG/ML	442
CIANURO DE POTASIO	442
CIANURO DE POTASIO SR	443
CIANURO AMONÍACO SR	443
CIANOACETATO DE ETILO	443
CICLOHEXANO	443
CINAMATO DE BENCILO	443
CINAMATO DE METILO	443
CINCHONINA	443
1,8-CINEOL	443
CITRAL	443
CITRATO DE AMONIO SR	443
CITRATO CÚPRICO ALCALINO SR	443
CITRATO DE SODIO	444
CITRONELAL	444
CITRONELOL	444
CLORAMINA-T	444
CLORATO DE POTASIO	444

CLORURO COBALTOSO	444
CLORURO COBALTOSO SR	444
CLORURO DE ACETILO	444
CLORURO DE ALUMINIO HEXAHIDRATADO	444
CLORURO DE ALUMINIO SR	444
CLORURO DE AMONIO	445
CLORURO DE AMONIO SR	445
CLORURO DE AMONIO HIDRÓXIDO DE AMONIO SR	445
CLORURO DE BARIO	445
CLORURO DE BARIO SR	445
CLORURO DE BENZALCONIO	445
CLORURO DE BENCETONIO	445
CLORURO DE BENCILO	445
CLORURO DE CALCIO	445
CLORURO DE CALCIO, ANHIDRO	445
CLORURO DE CALCIO SR	446
CLORURO DE CESIO	446
CLORURO DE ESTAÑO(II) SR	446
CLORURO DE MAGNESIO	446
CLORURO DE MERCURIO(II)	446
CLORURO DE METILENO	446
CLORURO DE METILENO SATURADO CON AMONIACO	446
CLORURO DE METILTIONINIO	446
CLORURO DE METILTIONINIO SR	446
CLORURO DE METILTIONINIO SR1	446
CLORURO DE NÍQUEL(II)	446
CLORURO DE NITROBENZOILO	446
CLORURO DE ORO	446
CLORURO DE ORO SR	447
CLORURO DE PALADIO	447
CLORURO DE POTASIO	447
CLORURO DE POTASIO, SOLUCIÓN SATURADA	447
CLORURO DE SODIO	447
CLORURO DE SODIO A 0,9% (P/V)	447
CLORURO ESTAÑOSO	447
CLORURO ESTAÑOSO SR	447
CLORURO ESTAÑOSO SR1	447
CLORURO FÉRRICO	447
CLORURO FÉRRICO SR (APROXIMADAMENTE 0,4 M)	447
CLORURO FÉRRICO ÁCIDO SR	447
CLORURO FÉRRICO METANÓLICO	447
CLORURO MERCURIO SR (APROXIMADAMENTE 0,2 M)	447
CLORURO PLATÍNICO SR	448
CLORHIDRATO DE BENZOÍLA	448
CLORHIDRATO DE (2-CLOROETIL)DIETILAMINA	448
CLORHIDRATO DE DIMETIL-P-FENILENDIAMINA	448
CLORHIDRATO DE O-FENILENDIAMINA	448

CLORHIDRATO DE P-FENILENDIAMINA _____	448
CLORHIDRATO DE FENILHIDRACINA _____	448
CLORHIDRATO DE FENILHIDRACINA SR _____	448
CLORHIDRATO DE HIDRASTINA _____	448
CLORHIDRATO DE HIDROXILAMINA _____	448
CLORHIDRATO DE HIDROXILAMINA SR _____	448
CLORHIDRATO DE HIDROXILAMINA SR1 _____	448
CLORO SR _____	449
P-CLOROACETANILIDA _____	449
CLOROBENCENO _____	449
1-CLORO-2,4-DINITROBENCENO _____	449
CLOROFORMO _____	449
CLOROFORMO EXENTO DE ALCOHOL _____	449
CLOROTIAZIDA _____	449
COBALTINITRITO DE SODIO _____	449
COBALTINITRITO DE SODIO SR _____	449
COBRE _____	449
COBRE SRA – 1 MG/ML _____	449
O-CRESOL _____	450
CROMATO DE POTASIO _____	450
CROMATO DE POTASIO SR _____	450
CROMOTROPATO DISÓDICO _____	450
DESOXICOLATO DE SODIO _____	450
DEXTROSA _____	450
DEXTROSA 0,1% (P/V) _____	450
DIACETATO DE CLORHEXIDINA _____	450
1,8-DIAMINONAFTALENO _____	450
DIAPERIDINA _____	450
2,6-DIBROMOQUINONA-4-CLORIMIDA _____	450
DIBUTILAMINA _____	450
DICLORURO DE ETILENO _____	450
DICLORHIDRATO DE N-(1-NAFTIL)ETILENDIAMINA _____	451
DICLORHIDRATO DE N-(1-NAFTIL)ETILENDIAMINA SR _____	451
2,6-DICLOROQUINONA-4-CLORIMIDA _____	451
1-(2,6-DICLOROFENIL)-1,3-DIHIIDRO-2H-INDOL-2-ONA _____	451
(IMPUREZA A DEL DICLOFENACO) _____	451
2,6-DICLOROINDOFENOL SÓDICO _____	451
DICROMATO DE POTASIO _____	451
DICROMATO DE POTASIO SR _____	451
DIETILAMINA _____	451
DIETILAMINOETIL DEXTRANO _____	451
DIETILDITIOCARBAMATO DE PLATA _____	451
DIETILDITIOCARBAMATO DE SODIO _____	451
N,N-DIETILETILENDIAMINA _____	452
DIETILFTALATO _____	452
DIFENILAMINA SR _____	452
DIFENILBENCIDINA _____	452



DIFENILBORATO DE AMINOETANOL SR	452
DIFENILCARBAZIDA	452
DIFENILCARBAZIDA SR	452
DIFENILCARBAZONA	452
DIFENILCARBAZONA AZUL DE BROMOFENOL SR	452
DIFENILCARBAZONA MERCÚRICA SR	452
N,N'-DIISOPROPILETILENDIAMINA	453
DIMETILACETAMIDA	453
P-DIMETILAMINOBENZALDEHÍDO	453
P-DIMETILAMINOBENZALDEHÍDO SR	453
P-DIMETILAMINOBENZALDEHÍDO SR1	453
P-DIMETILAMINOBENZALDEHÍDO SR2	453
4-DIMETILAMINOCINAMALDEHÍDO	453
2,6-DIMETILANILINA	453
N,N-DIMETILANILINA	453
1,1-DIMETILETILAMINA	453
2,5-DIMETILFENOL	453
DIMETILFORMAMIDA	454
DIMETILSULFÓXIDO	454
1,3-DINITROBENCENO	454
1,3-DINITROBENCENO SR	454
DIOXANO	454
DIÓXIDO DE AZUFRE	454
DIÓXIDO DE MANGANESO	454
DIPROPILENGLICOL	454
DISULFURO DE CARBONO	454
DITIOL	454
DITIOL SR	455
DITOTREITOL	455
DITIZONA	455
DITIZONA SR	455
DITIZONA, SOLUCIÓN CONCENTRADA	455
DITIZONA, SOLUCIÓN DILUIDA	455
DITIZONA, SOLUCIÓN EXTRACTORA	455
EDETATO DISÓDICO	455
EDETATO DISÓDICO, SOLUCIÓN 0,05 M	455
EMODINA	455
AZUFRE	455
ESCINA	455
ESTAÑO METÁLICO	456
ESTEARATO DE METILO	456
ÉSTER ETILÍCO DE TETRABROMOFENOLFTALEÍNA	456
ESTOLATO DE ERITROMICINA	456
ESTRONCIO SRA – 1 MG/ML	456
ETANOL	456
ETANOL ABSOLUTO	456
ETANOL GLICERINADO	456

ÉTER DE PETRÓLEO _____	456
ÉTER ETÍLICO _____	456
ÉTER ISOPROPÍLICO _____	457
ETILENGLICOL _____	457
ETILPARABENO _____	457
EUGENOL _____	457
VERDE RÁPIDO (CI 42053) _____	457
FACTOR XA DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA BOVINA _____	457
FACTOR XA BOVINO, SOLUCIÓN _____	457
1,10-FENANTROLINA _____	457
DL-FENILALANINA _____	457
FENOL _____	457
FENOLFTALEÍNA _____	458
FENOLFTALEÍNA A 0,1% (P/V) _____	458
2-FENOXIETANOL _____	458
FERRICIANURO DE POTASIO _____	458
FERRICIANURO DE POTASIO AMONIACAL _____	458
FERROCIANURO DE POTASIO _____	458
FERROCIANURO DE POTASIO SR _____	458
FIBRINÓGENO _____	458
FLOROGLUCINA SR _____	458
FLOROGLUCINOL _____	458
FLUIDO GÁSTRICO SIMULADO _____	458
FLUIDO GÁSTRICO SIMULADO (SIN ENZIMA) _____	459
FLUIDO INTESTINAL SIMULADO SIN PANCREATINA PH 7,5 _____	459
FLUORURO DE AMONIO _____	459
FLUORURO DE CALCIO _____	459
FLUORURO DE SODIO _____	459
FLUORURO DE SODIO SR _____	459
FORMALDEHÍDO, SOLUCIÓN _____	459
FORMAMIDA _____	459
FORMATO DE AMONIO _____	459
FOSFATASA ALCALINA, SOLUCIÓN _____	459
FOSFATO DE AMONIO DIBÁSICO _____	459
FOSFATO DE AMONIO MONOBÁSICO _____	460
FOSFATO DE CODEÍNA _____	460
FOSFATO DE POTASIO _____	460
FOSFATO DE POTASIO MONOBÁSICO _____	460
FOSFATO DE POTASIO DIBÁSICO _____	460
FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO, DIHIDRATADO _____	460
FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO, DODECAHIDRATADO _____	460
FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO DODECAHIDRATADO SR _____	460
FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO, HEPTAHIDRATADO _____	460
FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO HEPTAHIDRATADO SR _____	460
FOSFATO DE SODIO MONOBÁSICO _____	460
FOSFATO DE SODIO MONOBÁSICO, MONOHIDRATADO _____	461
FOSFATO DE SODIO MONOBÁSICO, DIHIDRATADO _____	461

FOSFATO DE SODIO TRIBÁSICO, DODECAHIDRATO	461
FOSFATO DE TETRABUTILAMONIO	461
FOSFATO DE TRIBUTILA	461
FOSFATO EQUIMOLAR 0,05 M	461
FOSFATO PÚRPURA DE BROMOCRESOL SR	461
FÓSFORO ROJO	461
FRUCTOSA	461
FRUCTOSA A 0,1 % (P/V)	461
FTALALDEHÍDO	461
FTALATO DE DIBUTILO	462
FTALAZINA	462
FUCSINA BÁSICA (CI 42510)	462
FUCSINA DECOLORADA SR	462
GALACTOSA	462
GALACTOSA A 0,1% (P/V) EN PIRIDINA	462
GELATINA	462
GELATINA GLICERINADA	462
GELATINA SR	462
GLICEROL	462
GLICINA	462
GLUCOSA	463
GLUCOSA A 0,1% (P/V) EN PIRIDINA	463
GLUTARALDEHÍDO	463
GUAYACOL	463
GUANINA	463
HEPARINA SÓDICA	463
HEPTANO	463
N-HEPTANO	463
HEPTANOSULFONATO DE SODIO	463
HEXANO	464
N-HEXANO	464
1-HEXANOSULFONATO DE SODIO	464
HEXILAMINA	464
HIDRATO DE CLORAL	464
HIDRACINA, HIDRATO	464
HIDRÓXIDO DE AMONIO	464
HIDRÓXIDO DE BARIO	464
HIDRÓXIDO DE CALCIO	464
HIDRÓXIDO DE CALCIO, SOLUCIÓN SATURADA	464
HIDRÓXIDO DE CALCIO SR	464
HIDRÓXIDO DE LITIO	464
HIDRÓXIDO DE POTASIO	465
HIDRÓXIDO DE POTASIO ETANÓLICO SR (APROXIMADAMENTE 0,5 M)	465
HIDRÓXIDO DE POTASIO ETANÓLICO 2 M	465
HIDRÓXIDO DE SODIO	465
HIDRÓXIDO DE SODIO SR	465
HIDRÓXIDO DE SODIO M	465

HIDRÓXIDO DE SODIO, SOLUCIÓN CONCENTRADA SR (APROXIMADAMENTE 10 M) _____	465
HIDRÓXIDO DE TETRABUTILAMONIO _____	465
HIDRÓXIDO DE TETRAMETILAMÓNIO _____	465
D-A-4-HIDROXIFENILGLICINA _____	465
HIDROXIQUINOLINA _____	466
HIDROXITOLUENO BUTILADO _____	466
HIPERÓSIDO _____	466
HIPOCLORITO DE SODIO _____	466
HIPOCLORITO DE SODIO SR _____	466
HIPOFOSFITO DE SODIO _____	466
HIPOFOSFITO DE SODIO SR _____	466
IMIDAZOL _____	466
IMINODIBENCILO _____	466
YODATO DE POTASIO _____	466
YODURO DE MERCURIO(II) _____	466
YODURO DE POTASIO _____	467
YODURO DE POTASIO APROXIMADAMENTE M _____	467
YODURO DE POTASIO SR _____	467
YODURO DE POTASIO MERCURIO ALCALINO SR1 _____	467
YODURO DE POTASIO MERCURIO SR _____	467
YODURO DE SODIO _____	467
YODURO DE SODIO EN ÁCIDO ACÉTICO _____	467
YODURO DE TETRABUTILAMONIO _____	467
ÍNDIGO CARMÍN _____	467
ÍNDIGO CARMÍN SR _____	467
YODO _____	468
YODO SR _____	468
YODO 0,05 M _____	468
YODO 0,5 % (P/V) EN CLOROFORMO _____	468
YODO 1 % (P/V) EN ETANOL _____	468
YODOBISMUTATO DE POTASIO _____	468
YODOBISMUTATO DE POTASIO ACUOACÉTICO _____	468
YODOBISMUTATO DE POTASIO DILUIDO SR _____	468
YODURO DE POTASIO Y SUBNITRATO DE BISMUTO SR _____	468
YODOBISMUTATO DE POTASIO SR _____	468
YODOBISMUTATO DE POTASIO SR1 _____	468
YODOBISMUTATO DE POTASIO SR2 _____	468
IRGANOX 1010 _____	469
IRGANOX 1076 _____	469
IRGANOX PS 800 _____	469
ISOOCCTANO _____	469
ISOTIOCIANATO DE FLUORESCEÍNA _____	469
LACTOSA _____	469
LACTOSA A 0,1% (P/V) EN PIRIDINA _____	469
LAURATO DE METILO _____	469
LAURILSULFATO DE SODIO _____	470
LAURILSULFATO DE SODIO SR _____	470



LECITINA	470
ALEACIÓN DE NÍQUEL ALUMINIO	470
LINALOL	470
LITIO	470
LITIO SRA – 2 MG/ML	470
MACROGOL 300	470
MACROGOL 1000	470
MAGNESIO SRA – 1 MG/ML	470
MAGNESON	470
MELAMINA	471
MERCAPTOETANOL	471
MERCURIO SRA – 1 MG/ML	471
METABISULFITO SÓDICO	471
METANOL	471
METENAMINA	471
METILCELULOSA 450	471
4,4-METILENOBIS-N,N-DIMETILANILINA	471
METILENOBISACRILAMIDA	472
METILETILCETONA	472
METILISOBUTILCETONA	472
METILPARABENO	472
4-METILPENTAN-2-OL	472
METIL-2-PENTANONA	472
METOXIAZOBENCENO	472
METOXIAZOBENCENO SR	472
METÓXIDO DE POTASIO	472
METÓXIDO DE SODIO	472
METOXIETANOL	472
MIRISTATO DE METILO	472
MEZCLA DE NEGRO DE ERIOCROMO T	473
MEZCLA REDUCTORA	473
MEZCLA SULFOCRÓMICA	473
MOLIBDATO DE AMONIO	473
MOLIBDATO DE AMONIO SR	473
MOLIBDATO DE AMONIO, SOLUCIÓN ÁCIDA	473
MOLIBDATO DE AMONIO A 1% (P/V) EN ÁCIDO SULFÚRICO M	473
MOLIBDATO DE SODIO	473
MOLIBDOVANADIO SR	473
MORFOLINA	473
MORINA	473
NAFTALENO	474
1,3-NAFTALENODIOL	474
2,7-NAFTALENODIOL	474
NAFTALENODIOL, REACTIVO	474
1 -NAFTIL AMINA	474
1-NAFTOL	474
1-NAFTOL SR	474

2-NAFTOL	474
2-NAFTOL SR	474
2-NAFTOL SR1	474
NARINGINA	474
NEGRO DE AMIDO 10B	475
NEGRO DE AMIDO 10B SR	475
NINHIDRINA	475
NINHIDRINA ETANÓLICA ACÉTICA SR	475
NINHIDRINA SR	475
NITRATO CÉRICO AMONIACAL	475
NITRATO DE ALUMINIO, NONAHIDRATADO	475
NITRATO DE AMONIO	475
NITRATO DE AMONIO SR	475
NITRATO DE AMONIO, SOLUCIÓN SATURADA	475
NITRATO DE BARIO	475
NITRATO DE CADMIO	475
NITRATO DE PLOMO	475
NITRATO DE COBALTO(II)	476
NITRATO DE COBALTO(II) SR	476
NITRATO DE LANTANIO	476
NITRATO DE LANTANIO SR	476
NITRATO DE MAGNESIO	476
NITRATO DE MERCURIO(I)	476
NITRATO DE MERCURIO(I) SR	476
NITRATO DE MERCURIO(II)	476
NITRATO DE POTASIO	476
NITRATO DE PLATA	476
NITRATO DE PLATA 0,1 M	476
NITRATO DE PLATA SR	476
NITRATO DE PLATA SR1	477
NITRATO DE SODIO	477
NITRATO DE SODIO SR	477
NITRATO DE TORIO	477
NITRATO DE ZIRCONILA	477
NITRATO DE ZIRCONILA SR	477
NITRATO FENILMERCÚRICO	477
NITRAZEPAM	477
NITRITO DE SODIO	477
NITRITO DE SODIO SR	477
P-NITROANILINA	477
P-NITROANILINA Y NITRITO DE SODIO SR	478
2-NITROBENZALDEHÍDO	478
NITROBENCENO	478
NITROMETANO	478
NITROPRUSIATO DE SODIO	478
NITROPRUSIATO DE SODIO Y PIPERAZINA SR	478
1-OCTANOSULFONATO DE SODIO	478

OCTILSULFATO DE SODIO	478
OCTOXINOL 10	478
ACEITE DE OLIVA	478
OXALATO DE AMONIO	478
OXALATO DE AMONIO SR	478
OXALATO DE POTASIO	479
OXALATO DE SODIO	479
OXALATO DE VERDE DE MALAQUITA	479
ÓXIDO DE ALUMINIO	479
ÓXIDO DE HOLMIO	479
ÓXIDO DE MAGNESIO	479
ÓXIDO DE PLATA	479
ÓXIDO MERCURIO	479
PALADIO SRA – 1 MG/ML	479
PALMITATO DE METILO	479
PAPEL DE PLATA MANGANESO	479
PARAFINA LÍQUIDA	480
1-PENTANOSULFONATO DE SODIO, MONOHIDRATADO	480
PENTÓXIDO DE FÓSFORO	480
PENTÓXIDO DE VANADIO	480
PEPSINA PURIFICADA	480
PEPTONA	480
PERCLORATO DE SODIO	480
PERYODATO DE POTASIO	480
PERYODATO FÉRRICO DE POTASIO SR	480
PERYODATO DE SODIO	480
PERMANGANATO DE POTASIO	481
PERMANGANATO DE POTASIO SR (APROXIMADAMENTE 0,2 M)	481
PERÓXIDO DE CARBAMIDA	481
PERÓXIDO DE HIDRÓGENO CONCENTRADO	481
PERÓXIDO DE HIDRÓGENO, 30 VOLÚMENES, SR	481
PERÓXIDO DE HIDRÓGENO A 3% (P/V)	481
PERÓXIDO DE HIDRÓGENO METANÓLICO	481
PERÓXIDO DE SODIO	481
PERSULFATO DE AMONIO	482
PERSULFATO DE POTASIO	482
PERSULFATO DE SODIO	482
PICRATO DE SODIO ALCALINO SR	482
PIPERAZINA	482
PIRIDINA	482
PIRIDINA ANHIDRA	482
PIROFOSFATO DE SODIO	482
PIROGALOL	482
POLIACRILAMIDA	482
POLISORBATO 20	483
POLISORBATO 80	483
POTASIO SRA – 600 M	483

PREDNISONA	483
NEGRO BRILLANTE BN	483
PROPILENGLICOL	483
PROPILPARABENO	483
PÚRPURA DE FTALEÍNA	483
QUINALIZARINA (CI 58500)	483
QUINIDINA	484
QUINIDRONA	484
QUININA	484
RAPONTICINA	484
REACTIVO DE ALUMINÓN	484
REACTIVO DE COLORACIÓN	484
REACTIVO DE ERLICH MODIFICADO	484
REACTIVO DE FOLIN-DENIS	484
REACTIVO DE HANTZACH	484
REACTIVO DE JONES	484
REACTIVO DE MARQUIS	484
REACTIVO DE XANTIDROL	484
REACTIVO FOSFOMOLIBDOTÚNGSTICO	484
REACTIVO YODOPLATINADO	485
REACTIVO SULFOMOLÍBDICO	485
REINECKATO DE AMONIO	485
REINECKATO DE AMONIO SR	485
RESAZURINA	485
RESORCINOL	485
RISTOCETINA	485
RODAMINA B	485
RUTINA	485
SACAROSA	485
SACAROSA 0,1% (P/V) EN PIRIDINA	485
SAFRANINA O	485
SALICILATO DE SODIO	486
SANTONINA	486
SAPONINAS	486
SÍLICE, DESECADA	486
GEL DE SÍLICE "G"	486
GEL DE SÍLICE "GF254"	486
GEL DE SÍLICE "H"	486
GEL DE SÍLICE "HF254"	486
SÍLICE KIESELGUHR	486
SÍLICE KIESELGUHR "G"	486
SODIO SRA – 200 MG/ML	487
SOLUCIÓN DE CLORURO ESTAÑOSO Y NINHIDRINA	487
SOLUCIÓN DE JEFFREY	487
SOLUCIÓN DE KARL-FISCHER	487
SOLUCIÓN DE LIMPIEZA DE ÁCIDO CRÓMICO	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE ACETALDEHÍDO (100 PPM C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O)	487



SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE AMONIO (1 PPM NH <sub>4</sub> )	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE BARIO (10 PPM BA)	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE CADMIO (0,1% CD)	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE CADMIO (5 PPM CD)	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE CALCIO (10 PPM CA)	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE PLOMO (0,1% PB)	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE COBRE (10 PPM CU)	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE CLORURO (8 PPM CL)	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE CLORURO (5 PPM CL)	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE DITIZONA	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE ESTAÑO (5 PPM SN)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE MAGNESIO (10 PPM MG)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE NITRATO (100 PPM NO <sub>3</sub> )	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE NITRATO (2 PPM NO <sub>3</sub> )	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE PLATA (5 PPM AG)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE SELENIO (100 PPM SE)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE SODIO (200 PPM EN LA)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE SULFATO (10 PPM SO <sub>4</sub> )	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE ZINC (100 PPM ZN)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE ZINC (10 PPM ZN)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR MARRÓN	488
SOLUCIÓN REDUCTORA	488
SUBNITRATO DE BISMUTO	488
SUSTITUTO DE PLAQUETAS	488
SUSTRATO DE PLASMA	488
SUSTRATO DE PLASMA1	489
SUSTRATO DE PLASMA2	489
SUSTRATO DE PLASMA DEFICIENTE EN FACTOR V	489
SUDAN III	489
SUDAN III SR	489
SUDAN IV SR	489
SULFAMATO DE AMONIO	490
SULFANILAMIDA	490
SULFATO CÉRICO	490
SULFATO CÉRICO AMONICAL	490
SULFATO CÚPRICO, PENTAHIDRATADO	490
SULFATO CÚPRICO SR	490
SULFATO CÚPRICO AMONICAL SR	490
SULFATO DE ALUMINIO Y POTASIO, DODECAHIDRATADO	490
SULFATO DE AMONIO	490
SULFATO DE BARIO	490
SULFATO DE CADMIO	491
SULFATO DE CALCIO, HEMIHDRATADO	491
SULFATO DE CALCIO SR	491
SULFATO DE N,N-DIMETIL-P-FENILENDIAMINA	491
SULFATO DE DIMETILO	491
SULFATO DE HIDRACINA	491

SULFATO DE LITIO	491
SULFATO DE MAGNESIO, HEPTAHIDRATADO	491
SULFATO DE MANGANESO	491
SULFATO DE 4-METILAMINOFENOL	491
SULFATO DE 4-METILAMINOFENOL SR	492
SULFATO DE POTASIO	492
SULFATO DE PROTAMINA	492
SULFATO DE SODIO, ANHIDRO	492
SULFATO DE SODIO, DECAHIDRATADO	492
SULFATO DE TETRABUTILAMONIO	492
SULFATO DE ZINC, HEPTAHIDRATADO	492
SULFATO DE ZINC 0,1 M	492
SULFATO FÉRRICO	492
SULFATO FÉRRICO AMONIACAL	492
SULFATO FÉRRICO AMONIACAL ÁCIDO SR	493
SULFATO FÉRRICO AMONIACAL SR	493
SULFATO FÉRRICO AMONIACAL SR1	493
SULFATO FÉRRICO AMONIACAL SR2	493
SULFATO FÉRRICO FERRICIANURO DE POTASIO SR	493
SULFATO FERROSO ACIDIFICADO SR	493
SULFATO FERROSO AMONIACAL	493
SULFATO FERROSO, HEPTAHIDRATADO	493
SULFATO FERROSO SR	493
SULFURO DE AMONIO SR	493
SULFURO DE HIDRÓGENO	493
SULFURO DE HIDRÓGENO SR	494
SULFURO DE SODIO	494
SULFURO DE SODIO SR	494
SULFURO DE SODIO SR1	494
SULFITO DE SODIO	494
TANINO	494
TARTRATO ÁCIDO DE EPINEFRINA	494
TARTRATO CÚPRICO ALCALINO SR	494
TARTRATO DE ANTIMÓNIO Y POTASIO	494
TARTRATO DE SODIO	494
TARTRATO DE SODIO Y POTASIO	495
TARTRATO DE SODIO Y POTASIO SR	495
TARTRATO FERROSO SR	495
TETRABORATO SÓDICO	495
TETRACLORURO DE CARBONO	495
TETRADECANO	495
TETRAFENILBORATO DE SODIO	495
TETRAHIDROBORATO DE SODIO	495
3,3'-TETRAHIDROCLORURO DE DIAMINOBENCIDINA	495
3,3'-TETRAHIDROCLORURO DE DIAMINOBENCIDINA SR	495
TETRAHIDROFURANO	496
1,1,3,3-TETRAMETILBUTILAMINA	496

TETRAMETILETILENDIAMINA	496
TETRAOXALATO DE POTASIO	496
TETRÓXIDO DE OSMIO	496
TETRÓXIDO DE ÓSMIO SR	496
TIMIDINA	496
TIMINA	496
TIMOL	496
TIOACETAMIDA	496
TIOACETAMIDA SR	497
TIOCIANATO DE AMONIO	497
TIOCIANATO DE AMONIO SR	497
TIOCIANATO DE MERCURIO	497
TIOCIANATO DE MERCURIO SR	497
TIOCIANATO DE POTASIO	497
TIOGLICOLATO DE SODIO	497
TIONINA (CI 52000)	497
TIONINA SR	497
TIOSULFATO DE SODIO	497
TIOSSULFATO DE SODIO 0,1 M	497
TIOUREA	498
TIROSINA	498
P-TOLUALDEHÍDO	498
TOLUENO	498
P-TOLUIDINA	498
TORINA	498
TORINA SR	498
TRICINA	498
1,1,1 -TRICLOROETANO	498
TRICLOROETILENO	498
TRIETANOLAMINA	498
TRIETILAMINA	499
TRIFENILMETANOL	499
TRIFLUORURO DE BORO	499
TRIFLUORURO DE BORO, SOLUCIÓN METANÓLICA	499
TRINITROFENOL SR	499
TRÍOXIDO DE ARSÉNICO	499
TRÍOXIDO DE CROMO	499
TROMBINA BOVINA	499
TROMBINA HUMANA	499
TROMBOPLASTINA	499
TROMBOPLASTINA, REACTIVO	499
TROMETAMINA	500
TUNGSTATO DE SODIO	500
UREA	500
VANADATO DE AMONIO	500
VANILINA	500
VANILINA SR	500

VANILINA SULFÚRICA SR _____	500
WARFARINA SÓDICA _____	500
VERDE DE BROMOCRESOL SR _____	500
ROJO DE FENOL SR _____	500
VITEXINA _____	501
XANTIDROL _____	501
XILENO _____	501
ZINC, ACTIVADO _____	501
ZINC, GRANULADO _____	501
ZINC SRA – 5 MG/ML _____	501
RECIPIENTES DE DOSIS MÚLTIPLE Y DE DOSIS UNITARIA PARA LÍQUIDOS _____	302
RECIPIENTES DE MÚLTIPLES UNIDADES PARA CÁPSULAS Y COMPRIMIDOS _____	300
RECIPIENTES DE PLÁSTICO – PRUEBAS DE DESEMPEÑO _____	299
RECIPIENTES DE POLI(TEREFTALATO DE ETILENO) Y POLI(TEREFTALATO DE ETILENO GLICOL) – _____	291
RECIPIENTES DE POLIETILENO _____	289
RECIPIENTES DE POLIPROPILENO _____	290
RECIPIENTES DE UNIDAD SIMPLE Y DOSIS UNITARIA PARA CÁPSULAS Y COMPRIMIDOS _____	301
RECIPIENTES DE VIDRIO _____	285
RECIPIENTES Y CORRELATOS PLÁSTICOS _____	289
RECIPIENTES PARA MEDICAMENTOS Y CORRELATOS _____	285
RECIPIENTES PLÁSTICOS _____	288
RECIPIENTES PLÁSTICOS Y TAPAS DE ELASTÓMEROS _____	304
REINECKATO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	485
REINECKATO DE AMONIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	485
RESAZURINA (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	418
RESAZURINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	485
RESAZURINA SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	419
RESISTENCIA A LA TRACCIÓN _____	279
RESISTENCIA AL ENCASTOAMENTO DE LA AGUJA _____	282
RESISTENCIA HIDROLÍTICA O ALCALINIDAD _____	285
RESORCINOL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	419
RESORCINOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	485
RESORCINOL SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	419
RESPONSABILIDAD DEL FABRICANTE _____	328
RESPONSABILIDAD DEL USUARIO _____	328
REVISIÓN Y APROBACIÓN DE LA VALIDACIÓN _____	326
RIFAMPICINA _____	1257
RIFAMPICINA CÁPSULAS _____	1258
RIFAMPICINA SUSPENSIÓN ORAL _____	1259
RISTOCETINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	485
RITONAVIR CÁPSULAS _____	1261
RODAMINA B (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	485
RUIBARBO _____	1261
RUTINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	485



## S

SALGUERO _____	1265
SALGUERO DE BRASIL _____	1271
SACAROSA _____	1277
SACAROSA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	485
SACAROSA 0,1% (P/V) EN PIRIDINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	485
SAFRANINA O (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	485
SALES PARA REHIDRATACIÓN ORAL _____	1278
SALAS LIMPIAS Y AMBIENTES CONTROLADOS ASOCIADOS _____	330
SALGUERO BLANCO _____	1279
SALICILATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	486
SANTONINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	486
SAPONINAS (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	486
SELECCIÓN DEL INDICADOR BIOLÓGICO PARA EL PROCESO DE ESTERILIZACIÓN _____	327
SEMIMICRODETERMINACIÓN (MÉTODO II) _____	181
SENE _____	1284
SÍLICE KIESELGUHR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	486
SÍLICE KIESELGUHR "G" (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	486
SÍLICE, DESECADA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	486
GEL DE SÍLICE "G" (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	486
GEL DE SÍLICE "GF254" (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	486
GEL DE SÍLICE "H" (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	486
GEL DE SÍLICE "HF254" (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	486
SODIO SRA – 200 MG/ML (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	487
SOLUCIÓN	
OCTACLORHIDRATO DE ALUMINIO Y ZIRCONIO _____	1174
SOLUCIÓN DE CLORURO ESTAÑOSO Y NINHIDRINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	487
SOLUCIÓN DE JEFFREY (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	487
SOLUCIÓN DE KARL-FISCHER (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	487
SOLUCIÓN DE LIMPIEZA DE ÁCIDO CRÓMICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	487
SOLUCIÓN INYECTABLE	
ÁCIDO ASCÓRBICO _____	572
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA _____	648
ARTEMÉTER _____	656
BUTILBROMURO DE ESCOPOLAMINA _____	710
CARBOPLATINO _____	739
CIANOCOBALAMINA _____	780
CIMETIDINA _____	784
CIPROFLOXACINA _____	785
CISPLATINO _____	787
CLORURO DE SODIO _____	804
CLORHIDRATO DE BUPIVACAÍNA Y GLUCOSA _____	813
CLORHIDRATO DE HIDRALAZINA _____	835
CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA _____	842
CLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA _____	848
CLORHIDRATO DE PROMETAZINA _____	856

CLORHIDRATO DE TIAMINA _____	870
CLORHIDRATO DE TRAMADOL _____	871
CLORHIDRATO DE VERAPAMILO _____	875
DIAZEPAM _____	903
FENITOÍNA SÓDICA _____	956
FLUNITRAZEPAM _____	969
FUROSEMIDA _____	990
GLUCOSA _____	1008
HALOPERIDOL _____	1015
HIDROXICOBALAMINA _____	1039
METRONIDAZOL _____	1148
SULFATO DE ATROPINA _____	1309
SULFATO DE EFEDRINA _____	1313
SULFATO DE MORFINA _____	1319
ZIDOVUDINA _____	1380
SOLUCIÓN OFTÁLMICA	
CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO _____	818
NITRATO DE PLATA _____	1165
OFLOXACINO _____	1178
SOLUCIÓN ORAL	
BROMOPRIDA _____	707
CLONAZEPAM _____	798
CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA _____	822
CLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA _____	849
DIPIRONA _____	914
FENOBARBITAL _____	960
FLUORURO DE SODIO _____	972
FOSFATO DE SODIO _____	984
HALOPERIDOL _____	1016
LORATADINA _____	1100
LORATADINA Y SULFATO DE PSEUDOEFEDRINA _____	1100
MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA _____	1109
PARACETAMOL _____	1192
SULFATO DE SALBUTAMOL _____	1324
SULFATO FERROSO _____	1328
ZIDOVUDINA _____	1380
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE ACETALDEHÍDO (100 PPM C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _ 487	
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE AMONIO (1 PPM NH <sub>4</sub> ) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE BARIO (10 PPM BA) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE CÁDMIO (0,1% CD) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE CÁDMIO (5 PPM CD) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE CALCIO (10 PPM CA) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE PLOMO (0,1% PB) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE CLORURO (5 PPM CL) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE CLORURO (8 PPM CL) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	487
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE COBRE (10 PPM CU) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	487

SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE DITIZONA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE ESTAÑO (5 PPM SN) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE MAGNESIO (10 PPM MG) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE NITRATO (100 PPM NO <sub>3</sub> ) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE NITRATO (2 PPM NO <sub>3</sub> ) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE PLATA (5 PPM AG) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE SELENIO (100 PPM SE) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE SODIO (200 PPM EN LA) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE SULFATO (10 PPM SO <sub>4</sub> ) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE ZINC (10 PPM ZN) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE ZINC (100 PPM ZN) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	488
SOLUCIÓN ESTÁNDAR MARRÓN (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	488
SOLUCIÓN REDUCTORA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	488
SOLUCIÓN TÓPICA	
CICLOPIROX OLAMINA	781
SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS	501
ÁCIDO CLORHÍDRICO M SV	501
ÁCIDO OXÁLICO 0,05 M SV	501
ÁCIDO PERCLÓRICO 0,1 M SV	502
ÁCIDO SULFÚRICO M SV	502
BROMATO DE POTASIO 0,1 M SV	502
BROMO 0,05 M SV	502
CLORURO DE BARIO 0,1 M SV	502
CLORURO DE BENCETONIO 0,004 M SV	502
DICLOROFENOL INDOFENOL, SOLUCIÓN ESTÁNDAR	502
EDETATO DISÓDICO 0,05 M SV	502
EDETATO DISÓDICO 0,1 M SV	503
HIDRÓXIDO DE POTASIO ETANÓLICO 0,5 M SV	503
HIDRÓXIDO DE POTASIO M SV	503
HIDRÓXIDO DE SODIO M SV	503
HIDRÓXIDO DE SODIO ETANÓLICO 0,1 M SV	503
HIDRÓXIDO DE TETRABUTILAMONIO 0,1 M SV	503
ÍNDIGO CARMÍN SV	504
YODATO DE POTASIO 0,02 M SV	504
YODATO DE POTASIO 0,1 M SV	504
YODO 0,05 M SV	504
YODO 0,1 M SV	504
METÓXIDO DE LITIO 0,1 M SV	504
METÓXIDO DE SODIO 0,1 M SV	504
NITRATO CÉRICO AMONIACAL 0,01 M SV	504
NITRATO CÉRICO AMONIACAL 0,1 M SV	504
NITRATO DE BARIO 0,01 M SV	505
NITRATO DE PLOMO 0,1 M SV	505
NITRATO DE MERCURIO(II) 0,1 M SV	505
NITRATO DE TORIO 0,005 M SV	505
NITRITO DE SODIO 0,1 M SV	505
PERMANGANATO DE POTASIO 0,02 M SV	505

SULFATO CÉRICO 0,05 M SV _____	505
SULFATO CÉRICO AMONIACAL 0,1 M SV _____	506
SULFATO DE ZINC 0,1 M SV _____	506
TETRAFENILBORATO DE SODIO 0,02 M SV _____	506
TIOCIANATO DE AMONIO 0,1 M SV _____	506
TIOSULFATO DE SODIO 0,1 M SV _____	506
SOLVENTES PARA CROMATOGRAFÍA (ANEXO C) _____	523
SUERO ANTIBOTRÓPICO PENTAVALENTE _____	1289
SUERO ANTIBOTRÓPICO PENTAVALENTE Y ANTICROTÁLICO _____	1290
SUERO ANTIBOTRÓPICO PENTAVALENTE Y ANTILAQUÉTICO _____	1290
SUERO ANTIBOTRÓPICO PENTAVALENTE, ANTICROTÁLICO Y ANTILAQUÉTICO _____	1291
SUERO ANTIBOTULÍNICO TRIVALENTE _____	1291
SUERO ANTICROTÁLICO _____	1292
SUERO ANTIDIFTÉRICO _____	1293
SUERO ANTIELAPÍDICO BIVALENTE _____	1294
SUERO ANTIESCORPIÓNICO _____	1294
SUERO ANTILOXOSCÉLICO TRIVALENTE _____	1295
SUERO ANTILOXOSCÉLICO TRIVALENTE _____	1296
SUERO ANTIRRÁBICO _____	1297
SUERO ANTITETÁNICO _____	1298
SUEROS HIPERINMUNES PARA USO HUMANO _____	1299
ESPECTROMETRÍA ATÓMICA _____	94
SUBNITRATO DE BISMUTO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	488
SUSTANCIAS COLORANTES _____	401
SUSTANCIAS QUÍMICAS DE REFERENCIA _____	399
SUSTANCIAS VASODEPRESORAS _____	236
SUSTANCIAS VASOPRESORAS _____	234
SUSTITUTO DE PLAQUETAS (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	488
SUSTRATO DE PLASMA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	488
SUSTRATO DE PLASMA DEFICIENTE EN FACTOR V (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	489
SUSTRATO DE PLASMA1 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	489
SUSTRATO DE PLASMA2 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	489
SUDAN III (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	489
SUDAN III SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	489
SUDAN IV SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	489
SULFADIAZINA _____	1301
SULFADIAZINA COMPRIMIDOS _____	1302
SULFAMATO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	490
SULFAMETOXAZOL _____	1304
SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIMA COMPRIMIDOS _____	1305
SULFAMETOXIPIRIDAZINA _____	1306
SULFANILAMIDA _____	1307
SULFANILAMIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	490
SULFATO CÉRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	490
SULFATO CÉRICO 0,05 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	505
SULFATO CÉRICO AMONIACAL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	490
SULFATO CÉRICO AMONIACAL 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	506



SULFATO CÚPRICO AMONIAICAL SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	490
SULFATO CÚPRICO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	490
SULFATO CÚPRICO, PENTAHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	490
SULFATO DE 4-METILAMINOFENOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	491
SULFATO DE 4-METILAMINOFENOL SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	492
SULFATO DE ALUMINIO Y POTASIO, DODECAHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	490
SULFATO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	490
SULFATO DE ATROPINA _____	1308
SULFATO DE ATROPINA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	1309
SULFATO DE BARIO _____	1310
SULFATO DE BARIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	490
SULFATO DE CADMIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	491
SULFATO DE CALCIO _____	1311
SULFATO DE CALCIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	491
SULFATO DE CALCIO, HEMI-HIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	491
SULFATO DE DIMETILO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	491
SULFATO DE EFEDRINA _____	1312
SULFATO DE EFEDRINA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	1313
SULFATO DE ESTREPTOMICINA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	1313
SULFATO DE HIDRACINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	491
SULFATO DE INDINAVIR _____	1314
SULFATO DE LITIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	491
SULFATO DE MAGNESIO HEPTAIDRATADO _____	1316
SULFATO DE MAGNESIO, HEPTAHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	491
SULFATO DE MANGANESO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	491
SULFATO DE MORFINA _____	1317
SULFATO DE MORFINA COMPRIMIDOS _____	1318
SULFATO DE MORFINA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	1319
SULFATO DE N,N-DIMETIL-P-FENILENDIAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	491
SULFATO DE NEOMICINA _____	1320
SULFATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	492
SULFATO DE PROTAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	492
SULFATO DE PSEUDOEFEDRINA _____	1322
SULFATO DE SALBUTAMOL _____	1323
SULFATO DE SALBUTAMOL SOLUCIÓN ORAL _____	1324
SULFATO DE SODIO _____	1324
SULFATO DE SODIO, ANHIDRO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	492
SULFATO DE SODIO, DECAHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	492
SULFATO DE TETRABUTILAMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	492
SULFATO DE ZINC 0,1 M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	492
SULFATO DE ZINC 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	506
SULFATO DE ZINC, HEPTAHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	492
SULFATO FÉRRICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	492
SULFATO FÉRRICO AMONIAICAL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	492
SULFATO FÉRRICO AMONIAICAL ÁCIDO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	493
SULFATO FÉRRICO AMONIAICAL SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	493

SULFATO FÉRRICO AMONIAICAL SR1 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	493
SULFATO FÉRRICO AMONIAICAL SR2 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	493
SULFATO FÉRRICO FERRICIANURO DE POTASIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	493
SULFATO FERROSO	1325
SULFATO FERROSO ACIDIFICADO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	493
SULFATO FERROSO AMONIAICAL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	493
SULFATO FERROSO COMPRIMIDOS	1326
SULFATO FERROSO HEPTAHIDRATADO	1326
SULFATO FERROSO SOLUCIÓN ORAL	1328
SULFATO FERROSO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	493
SULFATO FERROSO, HEPTAHIDRATADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	493
SULFURO DE AMONIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	493
SULFURO DE HIDRÓGENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	493
SULFURO DE HIDRÓGENO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	494
SULFURO DE SELENIO	1328
SULFURO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	494
SULFURO DE SODIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	494
SULFURO DE SODIO SR1 (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	494
SULFITO DE SODIO	1329
SULFITO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	494
SUPOSITORIOS	
BISACODILO	691
GLICEROL	1002
INDOMETACINA	1068
SUSPENSIÓN ORAL	
ÁCIDO NALIDÍXICO	582
ALBENDAZOL	592
BENZOILMETRONIDAZOL	686
CEFACLOR	754
ESTOLATO DE ERITROMICINA	936
MEBENDAZOL	1122
NISTATINA	1162
RIFAMPICINA	1259
TIABENDAZOL	1342

---

## T

---

TABLA PERIÓDICA DE LOS ELEMENTOS QUÍMICOS – NOMBRES, SÍMBOLOS Y MASAS ATÓMICAS (ANEXO A)	511
TABLAS ESTADÍSTICAS	349
TAMPÓN SULFATO CÚPRICO (TAMPONES)	510
TAPAS DE ELASTÓMERO	294
TAMPONES	506
ACETATO 0,05 M PH 4,5	507
ACETATO DE AMONIO PH 8,5	509
ACETATO DE SODIO 0,1 M PH 5,0	507
ACETATO DE SODIO PH 4,5	507

ACETATO PH 3,0	506
ACETATO PH 3,5	506
ACETATO PH 4,0	507
ACETATO PH 4,4	507
ACETATO PH 6,0	507
ACETATO PH 7,0	508
ÁCIDO ACÉTICO ACETATO DE AMONIO	509
ÁCIDO CLORHÍDRICO PH 2,0	506
ALBÚMINA FOSFATO PH 7,2	508
BARBITAL DE PH 7,4	508
BARBITAL DE PH 8,4	508
BARBITAL PH 8,6	509
BIFTALATO PH 4,4	507
BORATO PH 8,0	508
BORATO PH 9,0	509
BORATO PH 9,6	509
CARBONATO BICARBONATO DE SODIO PH 9,6	509
CITRATO FOSFATO PH 5,0	507
CITRO FOSFATO PH 6,0	507
CITRO FOSFATO PH 7,0	508
CLORURO DE AMONIO PH 10,0	509
CLORURO DE AMONIO PH 10,7	509
CONCENTRADO PARA MUESTRAS DSS-EGPA EN CONDICIONES REDUCTORAS	509
CONCENTRADO PARA MUESTRAS DSS-EGPA.	509
ELECTROFORESIS DSS-EGPA	509
FOSFATO 0,025 M PH 6,86	507
FOSFATO DE POTASIO PH 7,4 CON POLISORBATO 80 A 2% (V/V)	508
FOSFATO M/L5 PH 7,0	508
FOSFATO PH 2,2	506
FOSFATO PH 5,5	507
FOSFATO PH 5,8	507
FOSFATO PH 6,0	507
FOSFATO PH 6,5	507
FOSFATO PH 6,8	507
FOSFATO PH 7,0	508
FOSFATO PH 7,1	508
FOSFATO PH 7,2	508
FOSFATO PH 7,3	508
FOSFATO PH 8,5	509
FOSFATO PH 8,6	509
FOSFATO LAURILSULFATO DE SODIO PH 11,0	509
FOSFATO LAURILSULFATO DE SODIO PH 6,8	507
FOSFATO SALINO (PBS)	510
IMIDAZOL PH 7,4	508
SULFATO CÚPRICO	510
TRIS 0,05 M PH 9,0	509
TRIS-CLORURO DE SODIO PH 7,5	508

TRIS-CLORHIDRATO 1,5 M PH 8,8 _____	509
TRIS-CLORHIDRATO M DE PH 6,8 _____	507
TROMETAMINA CLORURO DE SODIO DE PH 7,4. _____	508
TROMETAMINA EDTA DE PH 8,4. _____	508
TANINO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	494
TARTRATO ÁCIDO DE EPINEFRINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	494
TARTRATO CÚPRICO ALCALINO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	494
TARTRATO DE ANTIMONIO Y POTASIO _____	1331
TARTRATO DE ANTIMONIO Y POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	494
TARTRATO DE ANTIMONIO Y SODIO _____	1331
TARTRATO DE METOPROLOL COMPRIMIDOS _____	1332
TARTRATO DE POTASIO Y SODIO _____	1333
TARTRATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	494
TARTRATO DE SODIO Y POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	495
TARTRATO DE SODIO Y POTASIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	495
TARTRATO FERROSO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	495
TARTRAZINA _____	1334
TEJIDO DE GASA HIDRÓFILA PURIFICADA _____	1335
TÉCNICAS DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS _____	214
TECNOLOGÍAS ALTERNATIVAS PARA PROCESO ASÉPTICO _____	332
TERCONAZOL _____	1337
TERCONAZOL CREMA _____	1339
PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN DE SUPOSITARIOS, ÓVULOS Y COMPRIMIDOS VAGINALES _____	65
PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN PARA COMPRIMIDOS Y CÁPSULAS _____	63
PRUEBA DE DISOLUCIÓN _____	66
PRUEBA DE DUREZA _____	62
PRUEBA DE EFICACIA ANTIMICROBIANA _____	273
PRUEBA DE ESTERILIDAD _____	253
PRUEBA DE FRIABILIDAD _____	62
PRUEBA DE GOTEO _____	80
PRUEBA DE TRANSMISIÓN DE LUZ _____	303
PRUEBAS DE DESINTEGRACIÓN _____	63
PRUEBAS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VITRO _____	312
PRUEBAS DE REACTIVIDAD BIOLÓGICA IN VIVO _____	314
PRUEBAS DE VALIDAD _____	343
PRUEBAS IN VITRO, PRUEBAS IN VIVO Y DESIGNACIÓN DE CLASE PARA PLÁSTICOS Y OTROS POLÍMEROS _____	304
TETRABORATO SÓDICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	495
TETRACLORURO DE CARBONO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	495
TETRADECANO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	495
TETRAFENILBORATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	495
TETRAFENILBORATO DE SODIO 0,02 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS) _____	506
TETRAHIDROBORATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	495
TETRAHIDROFURANO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	496
TETRAMETILETILENDIAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	496
TETRAOXALATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	496
TETRÓXIDO DE OSMIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	496



TETRÓXIDO DE OSMIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	496
TIABENDAZOL	1339
TIABENDAZOL COMPRIMIDOS	1340
TIABENDAZOL POMADA	1341
TIABENDAZOL SUSPENSIÓN ORAL	1342
TIMIDINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	496
TIMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	496
TIMOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	496
TIMOLFTALEÍNA (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	419
TIMOLFTALEÍNA SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	419
TINTURA	
RATANIA	1252
TINTURA DE YODO FUERTE	1343
TINTURA DE YODO SUAVE	1343
TIOACETAMIDA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	496
TIOACETAMIDA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	497
TIOCIANATO DE AMONIO (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	419
TIOCIANATO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	497
TIOCIANATO DE AMONIO 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS)	506
TIOCIANATO DE AMONIO SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	419
TIOCIANATO DE AMONIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	497
TIOCIANATO DE MERCURIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	497
TIOCIANATO DE MERCURIO SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	497
TIOCIANATO DE POTASIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	497
TIOGLICOLATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	497
TIONINA (CI 52000) (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	497
TIONINA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	497
TIOSULFATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	497
TIOSULFATO DE SODIO 0,1 M (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	497
TIOSULFATO DE SODIO 0,1 M SV (SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS)	506
TIOUREA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	498
TIPOS DE DELINEAMIENTO	342
TIPOS DE INDICADORES BIOLÓGICOS	326
TIROSINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	498
TITULACIONES COMPLEJOMÉTRICAS	183
TITULACIONES EN MEDIO NO ACUOSO	184
TITULACIONES POR DIAZOTACIÓN	180
TOLMETINA SÓDICA	1344
TOLUENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	498
TORINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	498
TORINA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS)	498
TORNASOL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	419
TORNASOL AZUL, PAPEL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	419
TORNASOL SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	419
TORNASOL ROJO, PAPEL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS)	419
TOXICIDAD	234
TOXOIDE TETÁNICO ADSORBIDO	1345

ENTRENAMIENTO DE FUNCIONARIOS _____	333
TRETINOÍNA CREMA _____	1347
TRETINOÍNA GEL _____	1348
TRICINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	498
TRICLOROETILENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	498
TRITANOLAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	498
TRIETILAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	499
TRIFENILMETANOL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	499
TRIFLUORURO DE BORO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	499
TRIFLUORURO DE BORO, SOLUCIÓN METANÓLICA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	499
TRIMETOPRIMA _____	1349
TRINITROFENOL SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	499
TRIÓXIDO DE ARSÉNICO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	499
TRIÓXIDO DE CROMO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	499
TRIS 0,05 M PH 9,0 (TAMPONES) _____	509
TRIS-CLORURO DE SODIO PH 7,5 (TAMPONES) _____	508
TRIS-CLORHIDRATO 1,5 M PH 8,8 (TAMPONES) _____	509
TROMBINA BOVINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	499
TROMBINA HUMANA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	499
TROMBOPLASTINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	499
TROMBOPLASTINA, REACTIVO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	499
TROMETAMINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	500
TROMETAMINA CLORURO DE SODIO DE PH 7,4 (TAMPONES) _____	508
TROMETAMINA EDTA DE PH 8,4 (TAMPONES) _____	508
TROPEOLINA O (CI 14270) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	419
TROPEOLINA O SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	419
TROPEOLINA OO (CI 13080) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	420
TUNGSTATO DE SODIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	500
TURBIDIMETRÍA Y NEFELOMETRÍA _____	104

---

## U

---

UNIDADES DEL SISTEMA INTERNACIONAL (SI) USADAS EN LA FARMACOPEA Y LAS EQUIVALENCIAS CON	
OTRAS UNIDADES (ANEXO B) _____	517
UNIFORMIDAD DE DOSIS UNITARIAS _____	73
UREA _____	1351
UREA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	500
USO DE INDICADOR BIOLÓGICO PARA VALIDACIÓN _____	329

---

## V

---

VACUNA ADSORBIDA DIFTERIA Y TÉTANOS ADULTO _____	1355
VACUNA ADSORBIDA DIFTERIA Y TÉTANOS INFANTIL _____	1356
VACUNA ADSORBIDA DIFTERIA, TÉTANOS Y PERTUSSIS _____	1359
VACUNA BCG _____	1361
VACUNA PAROTIDITIS ATENUADA _____	1362

VACUNA FIEBRE AMARILLA ATENUADA _____	1363
VACUNA POLIOMIELITIS 1, 2 Y 3 ATENUADA _____	1364
VACUNA POLIOMIELITIS 1, 2 Y 3 INACTIVADA _____	1366
VACUNA RABIA (INACTIVADA) _____	1366
VACUNA RUBÉOLA ATENUADA _____	1368
VACUNA SARAMPIÓN ATENUADA _____	1369
VACUNA SARAMPIÓN, PAROTIDITIS, RUBÉOLA* _____	1370
VACUNA SARAMPIÓN, RUBÉOLA* _____	1371
VACUNA VARICELA ATENUADA _____	1372
VACUNAS PARA USO HUMANO _____	1353
VALIDACIÓN DEL PROCESO DE ESTERILIZACIÓN _____	324
VALORES ATÍPICOS _____	340
VANADATO DE AMONIO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	500
VANILINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	500
VANILINA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	500
VANILINA SULFÚRICA SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	500
WARFARINA SÓDICA _____	1373
WARFARINA SÓDICA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	500
VERDE DE BROMOCRESOL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	420
VERDE DE BROMOCRESOL SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	420
VERDE DE BROMOCRESOL SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	500
VERDE DE MALAQUITA SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	420
VERDE DE MALAQUITA, OXALATO (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	420
VERDE DE METILO (CI 42590) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	420
VERDE DE METILO SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	420
ROJO CRESOL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	420
ROJO CRESOL SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	420
ROJO CONGO (CI 22120) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	420
ROJO CONGO SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	420
ROJO CONGO, PAPEL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	420
ROJO DE FENOL (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	421
ROJO DE FENOL SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	421
ROJO DE FENOL SR (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	500
ROJO DE METILO (CI 13020) (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	421
ROJO DE METILO SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	421
ROJO DE QUINALDINA (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	421
ROJO DE QUINALDINA SI (INDICADORES Y SOLUCIONES INDICADORAS) _____	421
ROJO PONCEAU 4R _____	1374
ROJO PONCEAU 4R LACA DE ALUMINIO _____	1375
VITEXINA (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	501

---

## X

---

SHAMPOO	
KETOCONAZOL _____	772
XANTIDROL (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	501
XILENO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	501

---

---

**Z**

---

ZIDOVUDINA _____	1377
ZIDOVUDINA CÁPSULAS _____	1378
ZIDOVUDINA Y LAMIVUDINA COMPRIMIDOS _____	1381
ZIDOVUDINA SOLUCIÓN INYECTABLE _____	1380
ZIDOVUDINA SOLUCIÓN ORAL _____	1380
ZINC SRA – 5 MG/ML (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	501
ZINC, ACTIVADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	501
ZINC, GRANULADO (REACTIVOS Y SOLUCIONES REACTIVOS) _____	501



