

# *Farmacopea Argentina*

SÉPTIMA EDICIÓN

PRIMER SUPLEMENTO

# FARMACOPEA ARGENTINA

SÉPTIMA EDICIÓN

PRIMER SUPLEMENTO



*Ministerio de Salud y Desarrollo Social*

*Secretaría de Gobierno de Salud*

*Secretaría de Regulación y Gestión Sanitaria*

**ANMAT**

*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*

# **FARMACOPEA ARGENTINA**

**SÉPTIMA EDICIÓN**

**PRIMER SUPLEMENTO**

**Presidente de la Nación**

Ing. Mauricio Macri

**Jefe de Gabinete de Ministros**

Lic. Marcos Peña

**Ministra de Salud y Desarrollo Social**

Dra. Carolina Stanley

**Secretario de Gobierno de Salud**

Dr. Adolfo Luis Rubinstein

**Secretaria de Regulación y Gestión Sanitaria**

Dra. Josefa Rodriguez Rodriguez

**Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica**

Dr. Carlos Alberto Chiale

# Participaron en el Primer Suplemento de la Séptima Edición

## FARMACOPEA ARGENTINA

### COMISIÓN PERMANENTE

DR. CHIALE, CARLOS ALBERTO

Dra. Agnese, Alicia Mariel; Dr. Allemandi, Daniel Alberto; Dr. Bandoni, Arnaldo Luis; Dra. Carducci, Clyde Nora; Dr. D'Aquino, Miguel; Dr. Dellacha, Juan Modesto; Farm. Gómez, Juan Daniel; Dra. Longhi, Marcela Raquel; Dra. Lucangioli, Silvia Edith; Dr. Manzo, Rubén Hilario; Dr. Nacucchio, Marcelo Carlos; Dra. Olivera, María Eugenia; Dr. Poskus, Edgardo; Lic. Quiroga, Pablo Mauricio; Bioq. Téves, Sergio Adrián; Dr. Terragno, Norberto Antonio; Dra. Volonté, María Guillermina; Farm. Saidman, Elbio Antonio.

Assalone, Melina Isabel; Dal Mas, Melina Andrea; De Angelis, María Celeste; Martinez, Valeria Soledad; Gamboa, María Gabriela; Gonzalez, Natalia Romina

#### Métodos Generales de Análisis y Textos de Información General

Aprea, Patricia; Buontempo, Fabian; Cassano, Paola; Jentsch, Rodolfo; Lagomarsino, Eduardo; Mato, Gabriel; Pesce, Graciela; Stefano, Francisco.

#### Agua y Soluciones Parenterales de Gran Volumen

Menéndez, Viviana; Colombari, Daniel; Duda, Guillermo Alberto; Drucaroff, Alejandra; Fiore, Esteban; Mollo, Martín; Nista, Liliana Mabel; Petracca, Antonia; Silvetti, Omar; Stampone, Patricia; Szyszkowsky, Ruben; Vedoya, Gabriela.

#### Bioequivalencia, biodisponibilidad y equivalencia farmacéutica

Pesce, Guido; Ábalos, Ivana, Bignone, Inés; Bolaños, Ricardo; De Battista, Gabriela; Giarcovich, Silvia; Granero, Gladys; Mussini, Victoria; Pano, Viviana; Torres, Adriana; Sperandeo, Norma.

#### Medicamentos Herbarios

Chico, Sandra; Catalano, Vanina; Diaz Ávalos, Victoria, Wilson, Erica; Lopez, Paula; Wagner, Marcelo; Gattuso, Susana; Gattuso, Martha; Spegazzini, Etile; Flores, María Luján; Ortega, Gabriela; Nuñez Montoya, Susana; Nadinic, Jelena; Petenatti, Elisa; Barboza, Gloria.

### Microbiología

Canil, Ana Laura; Arismendi, Mariano; Ascoy Padilla, Mirtha; Balanian, Silvia; Farm. Calvete, Javier; Cerra, Hector; Gómez, Matías; Guagliardi, Diego; Guffanti, Lucrecia; Iglesias, Sergio; Induni, Andrea; Lagares, María Claudia; Magariños, María del Carmen; Montull, María Laura; Pioli, Verónica; Schefer, Natalia; Stagnaro, Stella Maris; Telli, Herminia; Verón, Leonardo

### Colorantes, Excipientes y Aditivos

Ciura, Emilio; Brunet Noemí; Dabbene, Viviana; Lavaselli Susana; Mazziari María Rosa; Pasquini, Eliana; Ramirez Rigo, María Verónica; Rivas, Viviana; Rubio García, Rodolfo; Taschetti, Mabel; Trokán, Francisco.

### Controles Toxicológicos

Rodriguez, Yanina; Cereseto, Marina; Gorosnik Adriana; Santisteban, Raquel; Salseduc, Marta.

### Ingredientes Farmacéuticos Activos y Productos Terminados

Abelaira, Sara; Acevedo, María Eugenia; Alarcon, Gabriela; Alassia de Torres, Liliana; Aput, Mauricio; Berndt, Sandra; Bianchi, Dario Alejandro; Boggian, Dora; Cancio, Julieta; Ceresole, Rita; Carro, Vanesa; Chiarelli, Silvia; De Zan, Mercedes; Di Bello, Carolina; Dominguez, Silvia; Fariña, Mirta; Fernández Otero, Germán; Gabor, Juliana; Garber Cohen, Iona; García, Marcela; Garnerero, Claudia; Giornelli, Gabriela; González, Soledad; Gonzalez Vidal, Noelia; Greco, Olga; Herr, Victoria; Hoyos de Rossi, María; Irurtia, Lucila; Jimenez Kairuz, Álvaro; Larghi Enrique; Lloret, M. Antonia; Luque, Graciela; Maggio, Rubén; Milazzo, Cecilia; Ortega, Claudia; Pérez, Vanina; Prado, Hector; Quatrocchi, Oscar; Quijano, Ruben; Raviolo, Mónica; Rivas, Raúl; Ricchiuti, Andrea; Saavedra, Abel; Saint Martin, Eduardo; Sakson, Mario; Saratsian, Ana Karina; Scala, Mariela; Sedeño, Cristina; Segall, Adriana; Simionato, Laura; Szeliga, María; Tombari, Dora; Valente, Gladys; Vázquez, Ana; Villar, Nadia Soledad; Zinni, Elvira; Zoppi, Ariana.

# FARMACOPEA ARGENTINA SÉPTIMA EDICIÓN

## PRIMER SUPLEMENTO

### ÍNDICE GENERAL

#### Consideraciones Generales

#### Métodos Generales de Análisis

- <80> - Conservantes
- <88> - Control microbiológico de agua  
calidad farmacéutica
- <90> - Control microbiológico de productos  
no obligatoriamente estériles
- <200> - Determinación de nitrógeno
- <332> - Ensayos farmacotécnicos para  
sistemas transdérmicos
- <360> - Ensayos de toxicidad anormal
- <370> - Ensayos de esterilidad
- <690> - Pesas y balanzas
- <715> - Solventes residuales

#### Textos de información general

- <1005> - Agua calidad farmacéutica
- <1033> - Cuidados paliativos (correcciones)
- <1035> - Equivalencia entre  
medicamentos
- <1050> - Formas farmacéuticas

#### Monografías de Materias Primas

- Acenocumarol
- Agua para inyectables
- Agua purificada
- Algínico, Ácido
- Almidón de maíz
- Almidón de papa

- Almidón de trigo
- Almidón glicolato sódico
- Almidón pregelatinizado
- Alprazolam
- Amitriptilina, clorhidrato de
- Amlodipina, besilato de
- Amoxicilina
- Amoxicilina sódica
- Aspirina
- Atrovastatina cálcica
- Benznidazol
- Carbamazepina
- Carbidopa
- Carboximetilcelulosa
- Ciprofloxacino
- Ciprofloxacino, clorhidrato de
- Clordiazepóxido
- Dexametasona
- Dextrometorfano
- Dextrometorfano, bromhidrato de
- Diltiazem, clorhidrato de
- Dopamina, clorhidrato de
- Econazol, nitrato de
- Fenobarbital
- Fenofibrato
- Fentanilo
- Fentanilo, citrato de
- Haloperidol
- Hidroxietilcelulosa
- Levodopa

Loratadina	Solución isotónica estéril para irrigación
Losartán potásico	
Midazolam	Sodio, cloruro de
Nítrico, ácido	Solución isotónica estéril para nebulizar
Omeprazol	Vancomicina, clorhidrato de para inyección
Potasio, cloruro de	
Salicílico, ácido	
Sildenafil, citrato de	Monografías de Medicamentos herbarios
Vancomicina, clorhidrato de	Cascara sagrada corteza
Venlafaxina, clorhidrato de	Hamamelis hoja
	Marcela inflorescencias
	Menta hoja
	Pasionaria hierba
Monografías de Producto Terminado	
Aspirina	
Comprimidos	
Benznidazol	
Comprimidos	
Carbamazapina	
Comprimidos	
Fenobarbital	
Comprimidos	
Fenobarbital sódico	
Solución inyectable	
Fenoximetilpenicilina	
Comprimidos	
Flutamida	
Comprimidos	
Glucosa	
Solución inyectable	
Glucosa y cloruro de sodio	
Solución inyectable	
Metronidazol benzoato	
Suspensión oral	
Morfina, clorhidrato de	
Solución inyectable	
Naloxona, clorhidrato de	
Solución inyectable	
Neostigmina, metilsulfato de	
Solución inyectable	
Prednisona	
Comprimidos	
Sodio, cloruro de	
Solución inyectable	
Sodio, cloruro de	
	Reactivos y soluciones

## **CONSIDERACIONES GENERALES**

## CONSIDERACIONES GENERALES

La Farmacopea es el texto oficial que codifica los principios activos, excipientes y productos farmacéuticos y contiene las especificaciones que éstos deben cumplir para demostrar su calidad y resguardar la salud de la población.

### Generalidades

Estas consideraciones generales se aplicarán a las monografías, capítulos generales u otros textos incluidos en esta Farmacopea.

La palabra “*Farmacopea*” sin ninguna otra calificación adicional, en este compendio se refiere específicamente a la Farmacopea Argentina.

La expresión “*Oficial*” significa “*de la Farmacopea Argentina*” y se refiere a cualquier título, sustancia, preparación o ensayo incluido en las monografías y capítulos.

Las iniciales *FA*, acompañando al nombre oficial en el rótulo de un producto, indica que el mismo cumple con las especificaciones de la Farmacopea Argentina, aunque esto no constituye una certificación por parte de la misma.

El uso del título de una monografía supone que la sustancia, preparación o producto así designado se ajusta a las especificaciones de la monografía correspondiente. Tales referencias en los textos de la Farmacopea se indican mediante el título de la monografía en letra cursiva.

Tanto las monografías como los capítulos generales pueden contener excepciones a estas Consideraciones Generales, las mismas serán señaladas explícitamente, al igual que el procedimiento a seguir en cada caso. Para destacar la existencia de excepciones, se agregará la expresión: “*A menos que se especifique de otro modo*”. Asimismo, en caso de ausencia de una excepción explícita, las expresiones deberán interpretarse como se indica en este documento.

Los ensayos y valoraciones descriptos son los métodos oficiales sobre los cuales se fundamentan las especificaciones de la Farmacopea.

La mención de un Método General de Análisis o Texto de Información General en estas Consideraciones Generales o en las monografías individuales convierte en mandatoria la referencia farmacopeica indicada.

Para evitar repetir instrucciones comunes a un ensayo determinado, en las monografías, se establecen los requisitos en forma abreviada, indicando el nombre del capítulo correspondiente con un número de orden asignado entre los símbolos <y>, como por ej. <100>. *Cromatografía*,

que luego es apropiadamente desarrollado en la sección *Métodos Generales de Análisis*.

Todas las declaraciones contenidas en las monografías, con las excepciones dadas más adelante, constituyen normas para las sustancias oficiales. Una sustancia es de calidad Farmacopea Argentina cuando cumple con todos los requisitos establecidos en la monografía respectiva.

Los ensayos elegidos se han ideado para detectar o determinar las impurezas más significativas y para fijar el contenido límite de aquellas. Sin embargo, en caso de conocerse en la materia prima empleada (IFA o excipiente) alguna impureza no considerada en la monografía, la/s misma/s debe/n ser buscada/s y cuantificada/s según los límites y procedimientos establecidos por el elaborador (ver *Atributos adicionales*).

### Definiciones

*Medicamento*: toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra.

*Principio activo o droga farmacéutica*: toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana.

*Especialidad medicinal o farmacéutica*: todo medicamento, designado por un nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y acción terapéutica comprobable.

*Nombre genérico*: denominación de un principio activo o droga farmacéutica o, cuando corresponda, de una asociación o combinación de principios activos a dosis fijas, adoptada por la Autoridad Sanitaria Nacional o, en su defecto, la denominación común internacional de un principio activo recomendada por la Organización Mundial de la Salud.

*Excipiente*: es toda sustancia de origen natural o sintética presente en una preparación farmacéutica incorporada sin propósito terapéutico.

*Producto farmacéutico*: es un preparado que contiene uno o varios principios activos y



excipientes, formulados bajo una determinada forma farmacéutica. Suele emplearse “preparación farmacéutica” como sinónimo de “producto farmacéutico”, para referirse tanto al producto a granel como al producto terminado.

**Forma Farmacéutica:** Es el producto proveniente de la transformación de un principio activo o de una asociación de los mismos mediante procedimientos fármacotécnicos, a fin de conferirles características físicas y morfológicas particulares para su adecuada dosificación y conservación, y que faciliten su administración y acción farmacológica.

### **Interpretación de los requisitos**

Las normas farmacopeicas definen las características de un producto y establecen los ensayos que permiten demostrar que el mismo satisface los requisitos elementales de calidad, exigidos por la Autoridad Sanitaria.

Estas normas se aplican en cualquier momento de la vida útil del producto, desde la elaboración hasta su fecha de vencimiento.

No debe entenderse que el cumplimiento de las especificaciones establecidas en la monografía a muestras de un lote de producción asegure el cumplimiento de las normas farmacopeicas de todos los componentes del lote.

Los datos obtenidos a partir de estudios de validación del proceso de fabricación y de controles efectuados durante el proceso pueden dar mayores garantías del cumplimiento de los requisitos de una monografía en particular, que la información obtenida a partir del examen de un número determinado de unidades de ese lote.

Las tolerancias y límites expresados en las definiciones de las monografías son para compensar las variaciones inevitables durante la preparación del producto y el deterioro normal que se produce durante la vida útil del mismo.

Cuando se expresan límites en forma numérica, los límites superior e inferior de un intervalo incluyen esos dos valores y todos los valores intermedios.

Es recomendable para la liberación de lotes, establecer especificaciones más estrictas que las contempladas bajo el título *Definición*, a fin de que el contenido del producto se encuentre siempre dentro de los límites establecidos pese a la caída de título normal que puede ocurrir durante la vida útil del producto. Dichas especificaciones para la liberación deberían surgir a partir de los datos obtenidos durante el estudio de estabilidad del producto (ver 1040. *Estudios de estabilidad*).

Los límites expresados en las definiciones de las monografías y en las especificaciones de los ensayos, independientemente de que éstos estén

expresados en porcentajes o valores absolutos, son valores significativos hasta el último dígito.

En los procedimientos volumétricos, se establece el peso de la sustancia analizada que equivale a cada mililitro del valorante estandarizado. En estos casos, se entiende que el número de cifras significativas en la concentración del valorante corresponde al número de cifras significativas en el peso de la sustancia analizada. Se deberán hacer las correcciones con respecto al blanco para todas las valoraciones volumétricas según corresponda (ver 780. *Volumetría*).

Cuando el resultado deba calcularse con referencia a la *sustancia seca*, se hará uso de las condiciones de secado que se indiquen en el ensayo *Pérdida por secado* en la monografía. Cuando el resultado se calcule con referencia a la *sustancia anhidra*, el contenido de agua será determinado por el método descrito en la monografía bajo el subtítulo *Determinación de Agua*.

### **Actualizaciones**

Los documentos farmacopeicos en los cuales se indica la palabra “*Actualización*” reemplazan al documento homónimo de la Séptima Edición.

El apartado *Reactivos* y *Soluciones* se considera una “*Actualización*” y reemplaza al de la Séptima Edición.

### **Expresión de concentraciones**

Los porcentajes de concentración se expresan de la siguiente manera:

*Porcentaje peso en peso (% p/p):* expresa el número de gramos de un soluto en 100 g de solución o mezcla.

*Porcentaje peso en volumen (% p/v):* expresa el número de gramos de un soluto en 100 mL de solución, y se utiliza prescindiendo de que el diluyente en cuestión sea agua u otro líquido.

*Porcentaje volumen en volumen (% v/v):* expresa el número de mililitros de un soluto en 100 mL de solución.

La expresión *porcentaje* empleada sin otro calificativo significa: porcentaje peso en peso para mezclas de sólidos y semisólidos, porcentaje peso en volumen para soluciones o suspensiones de sólidos en líquidos, porcentaje volumen en volumen para soluciones de líquidos en líquidos y porcentaje peso en volumen para soluciones de gases en líquidos.

### **Sustancias de Referencia**

*Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina SR-FA* - Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la Farmacopea Argentina, desarrollado total o parcialmente por A.N.M.A.T. - I.NA.ME. y avalado por dicha Farmacopea, cuyo empleo se reserva a ensayos

químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

Cuando una *Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina* no esté disponible, deberá emplearse aquélla equivalente reconocida por esta Farmacopea.

#### **Sustancias auxiliares**

Se denomina *Sustancia auxiliar* a cualquier sustancia incorporada a las preparaciones oficiales, tales como colorantes, conservantes saborizantes. La misma deberá ser inocua o agregada en una proporción que garantice la inocuidad, no tener influencia adversa sobre la seguridad y eficacia terapéutica de los principios activos y no interferir en los ensayos y valoraciones.

Sustancia oficial es aquella que no contiene sustancias auxiliares agregadas salvo que se permita específicamente en la monografía correspondiente. En este caso, el rótulo deberá indicar los nombres y las cantidades de las sustancias auxiliares agregadas.

*Colorantes*: son sustancias auxiliares incorporadas a las preparaciones oficiales exclusivamente para dar color. Deberán satisfacer las especificaciones establecidas (ver 50. *Colorantes de uso farmacéutico*).

*Conservantes*: son sustancias auxiliares que se agregan a las preparaciones oficiales para protegerlas de la contaminación microbiana. La expresión “*conservante antimicrobiano apropiado*” implica que puede agregarse al preparado una sustancia auxiliar, siempre que cumplan con las especificaciones establecidas (ver 80. *Conservantes*).

#### **Reactivos**

La realización correcta de ensayos y valoraciones de esta Farmacopea, así como la obtención de resultados reproducibles y confiables, depende de la calidad de los reactivos empleados.

Todos los reactivos requeridos para los ensayos y valoraciones se definen en *Reactivos y Soluciones*.

Cuando un reactivo no se encuentre detallado en esta sección y sólo se indique “emplear uno de grado analítico apropiado”, deberá emplearse un reactivo que cumpla con normas de calidad reconocidas internacionalmente.

#### **Abreviaturas**

La sigla *SR-FA* corresponde a *Sustancia de referencia de la FA*.

Las siglas (*SC*) y (*SR*) corresponden a *Solución Colorimétrica* y *Solución de Reactivo*,

respectivamente indicadas en *Reactivos y Soluciones*.

La sigla (*SV*) corresponde a *Solución Volumétrica* e indica que tal solución está estandarizada de acuerdo con las instrucciones dadas en la monografía respectiva o bajo el título *Soluciones volumétricas* en *Reactivos y Soluciones*.

La sigla (*SI*) corresponde a *Solución Indicadora* e indica que son soluciones de indicadores preparadas en solventes específicos y concentraciones definidas.

La sigla (*SL*) corresponde a *Solución Límite* e indica que dicha solución es empleada para ensayos límite.

### **MONOGRAFÍAS**

Las monografías de esta Farmacopea serán identificadas por su Denominación Común Argentina (DCA). Siempre que sea posible, también serán identificadas por la denominación propuesta por la INN (International Non-proprietary Names).

#### **Fórmula Química**

Cuando se conoce la composición química de una sustancia oficial, se especifica a título informativo la fórmula molecular y desarrollada, el peso molecular y el número CAS (Chemical Abstracts Service). Esta información se refiere a la sustancia químicamente pura y no se considera un indicador de la pureza del material oficial.

Cuando se especifica la configuración estereoquímica absoluta, se emplean los sistemas de designación propuestos por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) *R/S* y *E/Z*.

El nombre químico será otorgado según las reglas propuestas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC).

#### **Caracteres Generales**

Las afirmaciones comprendidas bajo el subtítulo *Caracteres generales* referidas a términos como inodoro, prácticamente inodoro, con un débil olor característico o expresiones semejantes, se aplican al examen después de la exposición al aire durante 15 minutos de un envase recientemente abierto del producto (envases que contengan no más de 25 g) o de una porción de aproximadamente 25 g del producto (en caso de envases más grandes) que haya sido trasladada de su envase a un cristalizador, con una capacidad de aproximadamente 100 mL. Solo se hará mención a este tipo de características cuando la misma sea un elemento relevante en la descripción del principio activo.

#### **Miscibilidad**

El término miscible se emplea para describir un líquido o un gas que produce una mezcla homogénea al mezclarse en cualquier proporción con el solvente indicado en el mismo estado físico.

### Solubilidad

La solubilidad indicada no debe ser considerada en el sentido estricto de constante física, sino que complementa con los demás ensayos, pudiendo tener un valor definitivo en caso de que la sustancia no presente la solubilidad mínima exigida, principalmente cuando el solvente es agua.

Las indicaciones sobre la solubilidad a la cual se hace referencia son realizadas a la temperatura de  $25 \pm 5$  °C.

La expresión *partes* se refiere al número de mililitros de solvente por gramo de sólido a disolver.

Las solubilidades aproximadas establecidas en las monografías son designadas en términos descriptivos cuyos significados están relacionados en la tabla a continuación:

<i>Término descriptivo</i>	<i>Volúmenes aproximados de solvente en mililitros por gramo de sustancia</i>
Muy soluble	Inferior a 1
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 10 a 30 partes
Moderadamente soluble	De 30 a 100 partes
Poco soluble	De 100 a 1.000 partes
Muy poco soluble	De 1.000 a 10.000 partes
Prácticamente insoluble	Más de 10.000 partes

### Solventes y soluciones

Cuando no se menciona explícitamente el solvente, se entiende que la muestra es disuelta en agua.

*Agua*: la expresión agua, empleada sin otra calificación significa *Agua purificada*.

*Agua libre de dióxido de carbono*: es *Agua purificada* que ha sido calentada a ebullición durante al menos 5 minutos y enfriada en forma tal de evitar la absorción de dióxido de carbono atmosférico.

*Soluciones*: la expresión *1 en 10* significa que 1 parte en volumen de un líquido debe diluirse con, o 1 parte *en peso* de un sólido debe disolverse en suficiente solvente para que el volumen de la solución final sea de 10 partes en *volumen*.

La expresión *10:6:1* significa que los números respectivos de partes, en volumen, de los líquidos señalados deberán mezclarse, a menos que se indique de otro modo.

La expresión partes por millón (ppm) sin otra precisión, se refiere a peso con respecto a un millón de partes en peso.

### Identificación

Los ensayos de la Farmacopea que figuran después del subtítulo *Identificación* no están destinados a proporcionar una confirmación completa de la estructura química o composición del producto; su objeto es confirmar que el producto se ajusta a la descripción dada en el rótulo del envase. Cuando un producto no satisface los requisitos de un ensayo de identificación descripto, indica que el mismo no cumple con las especificaciones. Otros ensayos o especificaciones

en la monografía a menudo contribuyen a establecer o confirmar la identidad del producto ensayado.

A menos que se indique lo contrario en la monografía individual, todos los ensayos identificatorios son de carácter obligatorio y por ende, necesarios para demostrar que el producto cumple con la descripción dada en el rótulo.

### Ensayos y valoraciones

Los ensayos y las valoraciones descriptas en esta Farmacopea constituyen los métodos oficiales de análisis. Se podrán emplear ensayos alternativos, previamente validados (ver *1130. Validación de métodos analíticos*), si éstos demuestran otorgar ventajas desde el punto de vista de la exactitud, precisión, sensibilidad, selectividad o simplifican el procedimiento sin modificar los atributos anteriores. Sin embargo, en caso de indecisión o litigio, los ensayos descriptos en esta Farmacopea serán los definitivos.

La concentración de impurezas establecida en ciertos ensayos se expresa entre paréntesis como porcentaje o partes por millón (ppm). En el caso que corresponda, el cumplimiento de este ensayo será necesario para establecer la conformidad de un producto. Cuando corresponda, deberán realizarse análisis complementarios según se indica más abajo en *Atributos adicionales*.

Los materiales volumétricos, pesas y balanzas deberán ajustarse a las especificaciones establecidas en los capítulos <620>. *Materiales volumétricos* y <690>. *Pesas y balanzas*.

Cuando en un ensayo o valoración se indique que se debe examinar una cierta cantidad de sustancia o un número exacto de unidades de

dosificación, la cantidad especificada representa un número mínimo que se elige únicamente para facilitar la manipulación analítica. Esto de ninguna manera limita la cantidad total de material a emplear.

### Procedimientos

En todos los ensayos descritos en esta Farmacopea, se deberá cumplir estrictamente con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

La utilización de las siguientes expresiones se refieren a:

*Blanco*: cuando se indique que se deben hacer las correcciones necesarias por medio de una determinación con un control, tal determinación se hará empleando las mismas cantidades de los reactivos tratados de igual manera que la solución o mezcla que contiene la sustancia bajo valoración o ensayo, pero omitiendo dicha sustancia.

*Baño de agua*: cuando se indique el empleo de *baño de agua*, se empleará un baño de agua a ebullición salvo que se indique una temperatura distinta.

*Baño de vapor*: cuando se indique el empleo de *baño de vapor*, podrá emplearse la exposición al vapor vivo fluente u otra forma de calor regulado, a una temperatura equivalente a la del vapor fluente.

*Cepas microbianas*: cuando se cita una *cepa microbiana* y se la identifica por el número de catálogo WFCC (World Federation of Culture Collections), la cepa específica se empleará directamente o, si se subcultiva, se emplearán no más de cinco pasajes a partir de la cepa original.

*Comparación de color*: cuando se indique una *comparación visual de color o de turbidez*, deberán emplearse tubos de comparación de fondo plano (tubos de Nessler) cuyas medidas internas se correspondan lo más estrechamente posible. Para la comparación del color, los tubos en posición vertical deberán ser observados longitudinalmente a lo largo del tubo con una fuente de luz difusa sobre un fondo blanco, mientras que para la comparación de turbidez deberán ser observados transversalmente, colocados sobre un fondo oscuro, con ayuda de una fuente luminosa que los ilumine lateralmente.

*Cuantitativamente y en etapas*: cuando se indique que una solución debe ser diluida cuantitativamente y en etapas, una porción medida con exactitud será disuelta en agua u otro solvente en la proporción indicada en uno o más pasos. La elección del material volumétrico a emplearse deberá tener en cuenta los errores relativamente grandes que generalmente se asocian a materiales volumétricos de volumen pequeño (ver 620. *Materiales volumétricos*).

*Densidad relativa*: cuando no se indique lo contrario, la densidad relativa se calculará como la relación entre el peso de un volumen determinado de una sustancia en el aire a 25 °C y el peso de un volumen igual de agua a esa misma temperatura.

*Desecador*: la expresión *en un desecador* especifica el empleo de un recipiente perfectamente cerrado, de tamaño y forma apropiados, que mantenga una atmósfera de bajo contenido de humedad mediante gel de sílice u otro desecante apropiado.

*Filtrar*: cuando se indique filtrar, sin otra calificación, se entenderá que el líquido debe ser filtrado a través de papel de filtro apropiado o con un medio equivalente de modo que el filtrado sea claro.

*Ignición hasta peso constante*: significa que deberá continuarse la ignición a  $600 \pm 50$  °C a menos que se indique de otro modo, hasta que dos pesadas consecutivas no difieran en más de 0,50 mg por gramo de sustancia ensayada, haciendo la segunda pesada después de un período de 30 minutos de ignición adicional.

*Indicador*: cuando una solución de reactivo se utilice como indicador, se agregarán aproximadamente 0,2 mL o 3 gotas de la solución, generalmente cerca del punto final, a menos que se indique de otro modo.

*Medidas de presión*: el término *mm Hg* empleado en referencia a mediciones de presión se refiere al uso de un manómetro apropiado o un barómetro calibrado en términos de la presión ejercida por una columna de mercurio de la altura indicada.

*Pesar y medir exactamente*: las expresiones *pesar exactamente alrededor de* o *medir exactamente alrededor de* indican que se debe tomar una cantidad dentro de  $100 \pm 10$  % del peso o volumen especificado. Sin embargo, el peso o volumen que se tome deberá ser determinado con exactitud y el resultado calculado sobre la base de la cantidad que se haya tomado. Se pueden tomar cantidades proporcionalmente mayores o menores que los pesos y volúmenes especificados, tanto para la *Sustancia de Referencia* como para la sustancia en ensayo, siempre que la medida se tome con exactitud y que se ajusten a los pasos siguientes, para proporcionar concentraciones equivalentes a las descritas. Expresiones tales como *25,0 mL* y *25,0 mg* se emplean en relación a medidas de volumen o de peso e indican que la cantidad debe ser *medida o pesada exactamente* dentro de los límites establecidos en los capítulos <620>. *Materiales volumétricos* o <690>. *Pesas y balanzas*.

*Pipetas:* cuando se indique el uso de una pipeta para medir un volumen, aquélla deberá cumplir con los requisitos establecidos en el capítulo <620>. *Materiales volumétricos* y deberá emplearse de manera que el error no exceda el límite establecido para una pipeta del tamaño especificado. Cuando se especifica el empleo de una pipeta, ésta puede sustituirse por una bureta apropiada que cumpla con los requisitos especificados en <620>. *Materiales volumétricos.*

*Secado hasta peso constante:* significa que deberá continuarse el secado a menos que se indique de otro modo, hasta que dos pesadas consecutivas no difieran en más de 0,50 mg por gramo de sustancia ensayada, haciendo la segunda pesada después de una hora adicional de secado; según la metodología establecida en la monografía correspondiente.

*Temperaturas:* todas las temperaturas en esta Farmacopea se expresan en grados centígrados (Celsius) y todas las mediciones se hacen a 25 °C, a menos que se especifique de otro modo.

*Tiempo límite:* al efectuar ensayos y valoraciones se aguardará 5 minutos para que se produzca la reacción, a menos que se especifique de otro modo.

*Vacío:* el término *al vacío* especifica la exposición a una presión menor de 20 mm Hg, a menos que se indique de otro modo. Cuando se especifique en la monografía correspondiente la desecación al vacío sobre un desecante, se deberá emplear un desecador al vacío, una pistola para desecar al vacío u otro instrumento apropiado para este fin.

### **Solventes Residuales**

En todos los artículos oficiales deberá realizarse la búsqueda y límite de solventes residuales, aun cuando el ensayo no se encuentre especificado en la monografía individual. Los solventes que se empleen durante los procesos de fabricación deben ser de calidad adecuada. En todos los casos, se debe considerar la toxicidad y el nivel residual de cada solvente utilizado y limitarlos según se indica en 715. *Solventes Residuales.*

### **ATRIBUTOS ADICIONALES**

Además de cumplir los requisitos de los ensayos de Sustancias relacionadas, Pureza cromatográfica y Límite de impurezas, descritos en las monografías correspondientes, el análisis de las materias primas deberá complementarse mediante la búsqueda de impurezas de síntesis y sustancias relacionadas según su origen.

## **MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS Y TEXTOS DE INFORMACION GENERAL**

Cada capítulo general es designado por un número de orden seguido del nombre del mismo. Estos capítulos que incluyen los requerimientos generales para ensayos y valoraciones son numerados de 1 a 999 bajo el denominador común de Métodos Generales de Análisis y los capítulos que forman los Textos de Información General son numerados a partir de 1.000.

Como se ha indicado anteriormente, la sola mención de cualquiera de estos capítulos dentro de una monografía, en estas mismas *Consideraciones Generales* o en otro capítulo, le otorga carácter de cumplimiento obligatorio a lo establecido en ese documento.

### **UNIDADES DE POTENCIA BIOLÓGICA**

Para las sustancias que no puedan ser caracterizadas completamente por medios químicos o físicos, podrá ser necesario expresar la actividad en unidades de potencia biológica.

Las unidades de potencia biológica definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de Estándares Biológicos Internacionales y Preparaciones Biológicas de Referencia Internacionales son denominadas Unidades Internacionales (UI). Las unidades definidas en la *FA* son Unidades Internacionales y las monografías correspondientes se refieren a éstas.

Para los antibióticos cuya potencia se expresa en unidades, éstas son definidas por las correspondientes *Sustancias de referencia SR-FA*. Cada unidad es en general establecida, basada en la definición de la Unidad Internacional de la OMS. Sin embargo, para la mayoría de los antibióticos no son necesarias las unidades biológicas de potencia y su actividad se expresa en unidades métricas (microgramos o miligramos) en función de sustancias químicamente definidas descriptas en las monografías correspondientes.

### **ELABORACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

La elaboración de productos farmacéuticos deberá realizarse cumpliendo con la normativa vigente de Buenas prácticas de fabricación, establecidas por la Autoridad Sanitaria y el producto resultante deberá cumplir con los requisitos técnicos establecidos en esta Farmacopea.

### **CONSERVACIÓN**

#### **Envases**

Los requisitos farmacopeicos para el empleo de envases se especifican en las monografías correspondientes.

El empleo de las siguientes expresiones descriptas en esta Farmacopea se refieren a:

*Envase con cierre inviolable:* es aquél provisto de un dispositivo especial que revela inequívocamente si ha sido abierto.

*Envase inactivo:* es aquél que protege el contenido de los efectos de la luz, gracias a las propiedades específicas de los materiales con que está compuesto.

*Envase bien cerrado:* es el que evita el ingreso de sólidos extraños y la pérdida del contenido bajo las condiciones usuales de manejo, almacenamiento, distribución y transporte.

*Envase de cierre perfecto:* es aquél que protege el contenido de la contaminación con sustancias extrañas y evita la entrada de humedad, impidiendo la efervescencia, delieuescencia o evaporación bajo las condiciones usuales de manejo, almacenamiento, transporte, manteniendo su condición de cierre perfecto después de su manipulación.

*Envase hermético:* es aquel que no permite la entrada de sólidos, líquidos o gases en las condiciones usuales de manejo, almacenamiento, distribución y transporte.

*Envase seguro para niños:* es aquel que posee un mecanismo tal que dificulta su apertura directa. Dichos envases sólo pueden ser abiertos luego de recibir las instrucciones pertinentes.

*Envase monodosis:* es aquel que está diseñado para contener una cantidad de sustancia destinada a administrarse en una única dosis, inmediatamente después de abierto.

*Envase multidosis:* es aquel que permite la extracción de porciones sucesivas del contenido sin cambios en la potencia, calidad o pureza de la porción remanente.

### **Condiciones de almacenamiento**

El almacenamiento de productos debe ser realizado en condiciones adecuadas de temperatura, humedad e iluminación de acuerdo con las instrucciones del fabricante, de manera de no afectar adversamente de forma directa o indirecta, la calidad de los mismos. Este concepto debe extenderse a la distribución y transporte.

Las sustancias y las preparaciones descriptas deberán almacenarse a temperatura ambiente, a menos que se especifique de otro modo.

El empleo de las siguientes expresiones descriptas en esta Farmacopea se refieren a:

*Almacenar en un freezer:* corresponde al almacenamiento del producto a una temperatura establecida entre - 25 y - 10 °C.

*Almacenar en un sitio frío:* corresponde al almacenamiento del producto a una temperatura que

no exceda los 8 °C. Una *heladera/refrigerador* es un sitio frío con una temperatura que se mantiene termostáticamente entre 2 y 8 °C.

*Almacenar en un sitio fresco:* corresponde al almacenamiento del producto a temperatura entre 8 y 15 °C. Las cámaras frías permiten obtener estas condiciones.

*Almacenar a temperatura ambiente:* corresponde al almacenamiento a temperatura entre 15 y 30 °C. Este concepto está relacionado al almacenamiento en depósitos de laboratorios de especialidades medicinales y distribuidoras.

*Almacenar a temperatura ambiente controlada:* corresponde al almacenamiento de un producto a temperatura termostáticamente controlada entre 20 y 25 °C.

En algunas monografías pueden indicarse las siguientes expresiones:

“Evitar almacenar en ambientes cálidos” definiendo *cálido* a temperatura entre 30 y 40 °C.

“Evitar el calor excesivo”, definiendo *calor excesivo* a temperatura superior a 40 °C.

“Evitar el congelamiento” en los casos en que el mismo ocasionara la pérdida de potencia o cambio en las características fisicoquímicas de un producto.

Indicaciones generales:

- No deben retirarse los medicamentos de sus envases primario y secundario.
- No deben exponerse los productos al sol ni a las temperaturas extremas.
- Se debe evitar almacenar los medicamentos en ambientes húmedos.
- No deben almacenarse medicamentos en heladera excepto que dicha condición se encuentre indicada en el rótulo, prospecto y/o envase.

### **ROTULADO**

El rótulo de cada producto deberá establecer el contenido del o de los principios activos expresados en las monografías.

*Cantidad de principio activo por unidad de dosificación:* la potencia de un producto se expresa en el rótulo del envase como microgramos, miligramos, gramos, porcentaje del ingrediente, o unidad internacional terapéuticamente activa presente en la preparación.

Las formas farmacéuticas como cápsulas, comprimidos u otras formas de dosificación deberán rotularse de modo que expresen la cantidad de cada principio activo contenido en cada unidad de dosificación.

En el caso de líquidos de administración oral o sólidos para reconstituir, deberán rotularse en

términos, como por ej., *cada 5 mililitros* del líquido o del preparado resultante.

**Rotulado de electrolitos:** la concentración y dosificación de electrolitos para terapias de reposición deberá especificarse en miliequivalentes-gramo (mEq).

**Rotulado del contenido alcohólico:** el contenido de alcohol en una preparación líquida deberá especificarse como % v/v de etanol.

**Fecha de vencimiento:** la fecha de vencimiento identifica el fin del período de vida útil del producto, durante el cual el mismo deberá cumplir con los requisitos establecidos en la presente Farmacopea, siempre que se conserve en las condiciones de almacenamiento establecidas.

Todos los productos deberán exhibir la fecha de vencimiento en el rótulo y en su envase primario, la cual es asignada a través de estudios de estabilidad

realizados para esa formulación en un envase predefinido y autorizado por la Autoridad Sanitaria. Cuando la fecha de vencimiento se indique como Mes/Año, la misma incluye hasta el último día del mes indicado.

### UNIDADES DEL SISTEMA INTERNACIONAL (SI) Y EQUIVALENCIA CON OTRAS UNIDADES DE MEDIDA

Los nombres y símbolos empleados en la *Farmacopea Argentina* para las unidades de medición son los del Sistema Internacional de Unidades (SI), establecido por la Conferencia General de Pesas y Medidas. Comprende tres clases de unidades: unidades básicas, unidades derivadas y unidades complementarias.

Cantidad		Unidad	
Nombre	Símbolo	Nombre	Símbolo
Longitud	<i>l</i>	metro	m
Masa	<i>m</i>	kilogramo	kg
Tiempo	<i>t</i>	segundo	s
Corriente eléctrica	<i>I</i>	amperio	A
Temperatura termodinámica	<i>T</i>	kelvin	K
Cantidad de sustancia	<i>n</i>	mol	mol
Intensidad luminosa	<i>I<sub>v</sub></i>	candela	cd

#### Unidades utilizadas con el SI

Cantidad	Unidad		Valor en unidades SI
	Nombre	Símbolo	
Tiempo	Mínuto	<i>min</i>	1 min = 60 s
	Hora	<i>h</i>	1 h = 60 min = 3.600 s
	Día	<i>d</i>	1d = 24 h = 86.400 s
Ángulo plano	Grado	°	1° = (π/180) rad
Volumen	Litro	<i>l</i>	1 L = 1 dm <sup>3</sup> = 10 <sup>-3</sup> m <sup>3</sup>
Masa	Tonelada	<i>t</i>	1 t = 10 <sup>3</sup> kg
Frecuencia de giro	revolución por minuto	<i>rpm</i>	1 rpm = (1/60) s <sup>-1</sup>

#### Múltiplos y submúltiplos decimales de las unidades

Factor	Prefijo	Símbolo	Factor	Prefijo	Símbolo
10 <sup>18</sup>	exa	<i>E</i>	10 <sup>-1</sup>	deci	<i>d</i>
10 <sup>15</sup>	peta	<i>P</i>	10 <sup>-2</sup>	centi	<i>c</i>
10 <sup>12</sup>	tera	<i>T</i>	10 <sup>-3</sup>	mili	<i>m</i>
10 <sup>9</sup>	giga	<i>G</i>	10 <sup>-6</sup>	micro	<i>μ</i>
10 <sup>6</sup>	mega	<i>M</i>	10 <sup>-9</sup>	nano	<i>n</i>
10 <sup>3</sup>	kilo	<i>k</i>	10 <sup>-12</sup>	pico	<i>p</i>

$10^2$	hecto	<i>h</i>	$10^{-15}$	femto	<i>f</i>
$10^1$	deca	<i>da</i>	$10^{-18}$	atto	<i>a</i>

### Unidades SI utilizadas en la *Farmacopea Argentina* y su equivalencia con otras unidades

Cantidad		Unidad				Conversión de otras unidades en unidades SI
Nombre	Símbolo	Nombre	Símbolo	Expresión en unidades SI básicas	Expresión en otras unidades SI	
Número de onda	$\nu$	uno por metro	1/m	$m^{-1}$		
Longitud de onda	$\lambda$	micrómetro	$\mu\text{m}$	$10^{-6}\text{m}$		
		nanómetro	$\text{Nm}$	$10^{-9}\text{m}$		
Frecuencia	$\nu$	hertz	Hz	$s^{-1}$		
Área	$A, S$	metro cuadrado	$\text{m}^2$	$\text{m}^2$		
Volumen	$V$	metro cúbico	$\text{m}^3$	$\text{m}^3$		1 mL = 1 cm <sup>3</sup> = 10 <sup>-6</sup> m <sup>3</sup>
Densidad (concentración de masa)	$\rho$	kilogramo por metro cúbico	$\text{kg}/\text{m}^3$	$\text{kg m}^{-3}$		1 g/mL = 1 g/cm <sup>3</sup> = 10 <sup>3</sup> kg/m <sup>3</sup>
Velocidad	$v$	metro por segundo	m/s	$\text{m s}^{-1}$		
Fuerza	$F$	newton	N	$\text{m kg s}^{-2}$		1 dina = 1 g cm s <sup>-2</sup> = 10 <sup>-5</sup> N
						1 kp = 9,80665 N
Presión	$P$	pascal	Pa	$\text{m}^{-1} \text{kg s}^{-2}$	$\text{N m}^{-2}$	1 dina/cm <sup>2</sup> = 10 <sup>-1</sup> Pa = 10 <sup>-1</sup> N m <sup>-2</sup>
						1 atm = 101.325 Pa = 101,325 kPa
						1 bar = 105 kPa = 0,1 Mpa
						1 mmHg = 133,322387 Pa
						1 Torr = 133,322368 Pa
1 psi = 6,894757 kPa						
Viscosidad absoluta	$\eta$	pascal segundo	Pa s	$\text{m}^{-1} \text{kg s}^{-1}$	$\text{N s m}^{-2}$	1 P = 10 <sup>-1</sup> Pa s = 10 <sup>-1</sup> N s m <sup>-2</sup> 1 cP = 1 mPa s
Viscosidad cinemática	$\nu$	metro cuadrado por segundo	$\text{m}^2/\text{s}$	$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$	$\text{Pa s m}^3 \text{kg}^{-1}$ $\text{N m s kg}^{-1}$	1 St = 1 cm <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> = 10 <sup>-4</sup> m <sup>2</sup> s <sup>-1</sup>
Energía	$W$	joule	J	$\text{m}^2 \text{kg s}^{-2}$	$\text{N m}$	1 erg = 1 cm <sup>3</sup> g s <sup>-2</sup> = 1 dina cm = 10 <sup>-1</sup> J 1 cal = 4,1868 J
Potencia (flujo de radiación)	$P$	watio	W	$\text{m}^2 \text{kg s}^{-3}$	$\text{N m s}^{-1}$ $\text{J s}^{-1}$	1 erg/s = 1 dina cm s <sup>-1</sup> = 10 <sup>-7</sup> W = 10 <sup>-7</sup> N m s <sup>-1</sup> = 10 <sup>-7</sup> J s <sup>-1</sup>
Dosis absorbida (energía radiante)	$D$	gray	Gy	$\text{m}^2 \text{s}^{-2}$	$\text{J kg}^{-1}$	1 rad = 10 <sup>-2</sup> Gy
Potencial eléctrico (fuerza electromotriz)	$U$	volt	V	$\text{m}^2 \text{kg s}^{-3} \text{A}^{-1}$	$\text{W A}^{-1}$	
Resistencia eléctrica	$R$	ohm	$\Omega$	$\text{m}^2 \text{kg s}^{-3} \text{A}^{-2}$	$\text{V A}^{-1}$	
Cantidad de electricidad	$Q$	coulomb	C	A s		
Actividad de un radionuceído	$A$	becquerel	Bq	$s^{-1}$		1 Ci = 37×10 <sup>9</sup> Bq = 37×10 <sup>9</sup> s <sup>-1</sup>
Concentración molar	$M$	molaridad	mol/dm <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> mol m <sup>-3</sup>		1 mol/L = 1 M = 1 mol/dm <sup>3</sup> = 10 <sup>3</sup> mol m <sup>-3</sup>



# **MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS**

## 80. CONSERVANTES

### CONSERVANTES ANTIMICROBIANOS

Son sustancias auxiliares que se incorporan a las preparaciones farmacéuticas no estériles para protegerlas de la contaminación microbiana.

En las preparaciones farmacéuticas estériles multidosis los conservantes son incorporados para inhibir el crecimiento de microorganismos que puedan ser introducidos durante la dosificación. En ningún caso se debe emplear un conservante para prevenir contaminaciones debidas a malas prácticas de elaboración.

Para evitar efectos adversos, la concentración de los conservantes en el producto terminado debe ser la concentración mínima que presenta el efecto antimicrobiano buscado y considerablemente más baja que la concentración tóxica en seres humanos.

Se establecen a continuación los ensayos de *Eficacia Antimicrobiana* y *Contenido*.

#### EFICACIA ANTIMICROBIANA

La concentración de un conservante antimicrobiano agregado puede mantenerse al mínimo si los ingredientes activos de la formulación poseen eficacia antimicrobiana intrínseca. La eficacia antimicrobiana, ya sea inherente al producto o debida a la adición de un conservante antimicrobiano, debe ser demostrada para todos los productos estériles en envases multidosis y para las preparaciones farmacéuticas categorizadas en *Tabla 1*.

Estos ensayos se aplican al producto de ser posible en su envase original, asegurando la eficacia antimicrobiana durante toda su vida útil.

#### Categorización de Preparaciones Farmacéuticas

Para los fines de los ensayos, las preparaciones farmacéuticas han sido divididas en cuatro categorías (ver *Tabla 1*). Los criterios de eficacia antimicrobiana para estas preparaciones se establecen en función de la vía de administración.

**Tabla 1.** Categorización de Preparaciones Farmacéuticas

Categoría	Descripción del Producto
1	Inyectables, otras preparaciones estériles con bases o vehículos acuosos y productos óticos.
2	Todas las preparaciones no estériles con bases o vehículos acuosos, a excepción de las preparaciones de administración oral.
3	Preparaciones orales con bases o vehículos acuosos, a excepción de antiácidos.
4	Antiácidos preparados con base acuosa.

#### Microorganismos de ensayo

Emplear cultivos con no más de cinco pasajes desde su extracción del cultivo original de los microorganismos que figuran en la *Tabla 2*.

Para los fines del ensayo, un pasaje se define como la transferencia de microorganismos desde un cultivo establecido a un medio nuevo. Todas las transferencias cuentan. En el caso de microorganismos mantenidos mediante técnicas de siembra en lote, cada ciclo consiste en congelar, descongelar y hacer desarrollar los microorganismos en un medio nuevo, se considera un único pasaje.

Pueden utilizarse cepas aptas para tales fines pertenecientes a colecciones de cultivos microbianos reconocidas por la World Federation of Culture Collections (WFCC).

Se recomienda incorporar *Zygosaccharomyces rouxii* (NCYC 381; IP 2021.92) para preparaciones orales que contengan alta concentración de azúcar.

Además de los microorganismos mencionados, se pueden incluir otros, especialmente aquellos que puedan introducirse durante el uso del producto.

#### Medios

Para el cultivo inicial de los microorganismos se debe seleccionar el medio indicado en *Tabla 2*.

**Tabla 2.** Microorganismos de Ensayo

Microorganismo	Preparación de Cepas de Prueba
<i>Staphylococcus aureus</i> Por ejemplo ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83 o NBRC 13276	Agar Digerido de Caseína-Soja o Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18-24 horas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Por ejemplo ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118 o NBRC 13275	Agar Digerido de Caseína-Soja o Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas
<i>Escherichia coli</i> Por ejemplo ATCC 8739, NCIMB 8545, CIP 53.126 o NBRC 3972	Agar Digerido de Caseína-Soja o Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas.
<i>Candida albicans</i> Por ejemplo ATCC 10231, NCPF 3179, IP 48.72 o NBRC 1594	Agar Sabouraud Dextrosa, Caldo Sabouraud Dextrosa 20 - 25 °C 48 horas. Agar Digerido de Caseína-Soja o Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 24 - 48 horas.
<i>Aspergillus brasiliensis</i> Por ejemplo ATCC 16404, IMI 149007, IP 1431.83 o NBRC 9455	Agar Sabouraud Dextrosa 20 - 25 °C 5-7 días o hasta alcanzar una buena esporulación.

### Preparación del inóculo

Antes de llevar a cabo el ensayo, inocular en superficie sendas placas de Petri que contengan un volumen apropiado del medio seleccionado, con cultivos madre recientemente desarrollados de cada uno de los microorganismos especificados. Incubar los cultivos según lo indicado en *Tabla 2*.

Recolectar los cultivos bacterianos y de *C. albicans* empleando Solución fisiológica (SR) estéril. Transferir el líquido a un recipiente apropiado y agregar suficiente Solución fisiológica (SR) estéril para obtener un recuento microbiano aproximado de  $10^8$  unidades formadoras de colonias por mL (ufc/mL). Para recolectar el cultivo de *A. brasiliensis*, emplear Solución fisiológica (SR) estéril que contenga 0,05 % de Polisorbato 80 y ajustar el número de esporas aproximado de  $10^8$  ufc/mL, agregando Solución fisiológica (SR) estéril de ser necesario.

Alternativamente, los microorganismos del cultivo madre pueden desarrollarse en un medio

líquido apropiado y las células recolectarse por centrifugación, lavarse y resuspenderse en Solución fisiológica (SR) estéril hasta llegar al número ufc/mL requerido.

Determinar en cada suspensión preparada el número de ufc/mL utilizando el método de recuento en placa. Este valor sirve para calcular el tamaño del inóculo a ser empleado en el ensayo.

### Procedimiento

Inocular la cantidad calculada de las suspensiones preparadas en sendos envases originales del producto.

Cuando el envase del producto se presenta con un tapón de goma, que permita acceder al contenido asépticamente por medio de una aguja y una jeringa, llevar a cabo el ensayo en cinco envases originales del producto.

Si el envase del producto no permite la inoculación aséptica, transferir muestras de 20 g ó mL del producto a cada uno de cinco tubos de ensayo u otro recipiente apropiado estéril y cerrado.

Inmediatamente después de la inoculación, cada envase o recipiente debe contener entre  $10^5$  y  $10^6$  ufc/g ó mL para las Categorías 1, 2 y 3 y entre  $10^4$  y  $10^5$  ufc/g ó mL para la Categoría 4. El volumen de inóculo no debe ser mayor al 1% del volumen total del producto.

Verificar el número de microorganismos viables en cada suspensión del inóculo por el método de recuento en placa para calcular la concentración inicial de microorganismos por g ó mL del producto en ensayo. Esta determinación se deberá efectuar en el momento de la inoculación de cada suspensión preparada en el producto.

Mantener los envases o recipientes inoculados a una temperatura entre 20 y 25 °C. Tomar muestras de cada envase o recipiente en, al menos, los intervalos especificados en *Tabla 3*. Registrar cualquier cambio de aspecto y determinar el número de microorganismos viables presentes en cada intervalo de tiempo utilizando un método cuya aptitud haya sido demostrada. Calcular la concentración de cada microorganismo en cada etapa del ensayo.

### Interpretación de Resultados

Los requisitos de eficacia antimicrobiana se cumplen si se alcanzan los criterios especificados en *Tabla 3*. La expresión "ningún incremento" se define como no más de 0,5 unidades de  $\log_{10}$  por encima del valor de comparación.

**Tabla 3.** Criterios de aceptación para microorganismos evaluados.

<b>Productos de Categoría 1</b>	
Bacterias	A los 7 días, una reducción logarítmica de no menos de 1,0 desde el recuento calculado en el inicio; a los 14 días, una reducción logarítmica de no menos de 3,0 del recuento inicial; y a los 28 días ningún incremento del recuento de los 14 días.
Levaduras y Hongos filamentosos	Ningún incremento a los 7, 14 y 28 días respecto del recuento inicial.
<b>Productos de Categoría 2</b>	
Bacterias	A los 14 días, una reducción logarítmica de no menos de 2,0 desde el recuento inicial; y a los 28 días ningún incremento del recuento de los 14 días.
Levaduras y Hongos filamentosos	Ningún incremento a los 14 y 28 días respecto del recuento inicial.
<b>Productos de Categoría 3</b>	
Bacterias	A los 14 días, una reducción logarítmica de no menos de 1,0 del recuento inicial; y a los 28 días ningún incremento del recuento de los 14 días.
Levaduras y Hongos filamentosos	Ningún incremento a los 14 y 28 días respecto del recuento inicial.
<b>Productos de Categoría 4</b>	
Bacterias, Levaduras y Hongos filamentosos	Ningún incremento a los 14 y 28 días respecto del recuento inicial.

### CONTENIDO

Los métodos proporcionados aquí se emplean para demostrar que el conservante está presente y su concentración no excede en más de 20 % la cantidad declarada.

La concentración de un conservante agregado a una preparación parenteral, ótica, nasal u oftálmica, monodosis o multidosis puede disminuir durante la vida útil del producto. Debido a esto, el elaborador determinará la menor concentración a la cual el conservante es eficaz. En el momento de su elaboración y durante el período de vida útil, el producto debe contener la cantidad declarada de conservante (dentro de  $\pm 20\%$ , considerando las variaciones debidas al proceso de elaboración y al almacenamiento hasta la fecha de vencimiento).

Los agentes más comúnmente empleados incluyen, los cuatro ésteres homólogos del ácido *p*-hidroxibenzoico, fenol, alcohol bencílico,

clorobutanol y dos derivados mercuriales, nitrato fenilmercurio y timerosal. Para la determinación de los derivados mercuriales se emplean métodos polarográficos, mientras que la cromatografía de gases se emplea en la determinación de los otros agentes. En caso de emplear un conservante o un método de cuantificación, diferente a los descritos a continuación, deberá realizarse su cuantificación empleando un método debidamente validado (ver 1130. *Validación de métodos analíticos*).

A menos que se indique de otro modo, preparar las soluciones estándar con una materia prima o un reactivo analítico de calidad adecuada.

### MÉTODO GENERAL POR CROMATOGRAFÍA DE GASES

Los procedimientos generales que se establecen a continuación son aplicables a la determinación cuantitativa del alcohol bencílico, clorobutanol, fenol y los ésteres metílico, etílico,

propílico y butílico del ácido *p*-hidroxibenzoico, tratándose éstos últimos como un grupo, aunque el método puede emplearse para la determinación individual. Preparar la *Solución del estándar interno* y la *Preparación estándar* para cada agente según se indica a continuación para cada caso. A menos que se indique de otro modo, preparar la *Preparación muestra* con porciones exactamente medidas de la *Solución del estándar*

*interno* y la muestra, de modo que la concentración del conservante y la composición del solvente sean similares a la concentración y a la composición de la *Preparación estándar*. Los parámetros operativos sugeridos para el cromatógrafo de gases se indican en la *Tabla 4*. Emplear un detector de ionización a la llama y helio o nitrógeno como gas transportador.

**Tabla 4.** Parámetros operativos sugeridos para el cromatógrafo de gases.

	Fase estacionaria y soporte	Dimensiones de la columna	Caudal (mL/min)	Temperatura de la columna (°C)
Alcohol bencílico	Polietilenglicol al 5 % (peso molecular entre 15.000 y 20.000) sobre soporte de tierra silíceo calcinada y lavada con ácido.	1,8 m × 3 mm	50	140
Clorobutanol	Polietilenglicol al 5 % (peso molecular entre 15.000 y 20.000) sobre soporte de tierra silíceo calcinada y lavada con ácido.	1,8 m × 2 mm	20	110
Fenol	Polietilenglicol al 5 % (peso molecular entre 15.000 y 20.000) sobre soporte de tierra silíceo calcinada y lavada con ácido.	1,2 m × 3 mm	50	145
Parabenos	Dimetilpolisiloxano al 5 % sobre soporte de tierra silíceo calcinada y lavada con ácido.	1,8 m × 2 mm	20	150

#### Alcohol bencílico

*Solución del estándar interno* - Transferir aproximadamente 380 mg de fenol a un matraz aforado de 200 mL. Disolver en 10 mL de metanol, completar a volumen con agua y mezclar.

*Preparación estándar* - Transferir aproximadamente 180 mg de alcohol bencílico, exactamente pesados, a un matraz aforado de 100 mL. Disolver en 20,0 mL de metanol, completar a volumen con *Solución del estándar interno* y mezclar.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 µL) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas con el sistema cromatográfico establecido en la *Tabla 4* y medir las respuestas de los picos correspondientes a alcohol bencílico y al estándar interno en los cromatograma de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*. Calcular el contenido de alcohol bencílico (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O) en la muestra en ensayo.

#### Clorobutanol

[NOTA: mantener el inyector a 180 °C y el detector a 220 °C].

*Solución del estándar interno* - Transferir aproximadamente 140 mg de benzaldehído a un matraz aforado de 100 mL, agregar 10 mL de metanol y agitar hasta disolución. Completar a volumen con agua y mezclar.

*Preparación estándar* - Transferir aproximadamente 125 mg de clorobutanol, exactamente pesados, a un matraz aforado de 25 mL. Agregar 2 mL de metanol, agitar hasta disolución, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5,0 mL de esta solución y 5,0 mL de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 25 mL y mezclar.

*Preparación muestra* - Diluir, si fuera necesario, un volumen exactamente medido de la muestra, cuantitativamente con metanol, hasta obtener una solución que contenga no más de 5,0 mg de clorobutanol por mL. Transferir 3,0 mL de esta solución a un recipiente apropiado, agregar 3,0 mL de *Solución del estándar interno* y mezclar.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los

picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos son aproximadamente 0,8 para benzaldehído y 1,0 para clorobutanol; la resolución, *R*, entre los picos de benzaldehído y clorobutanol no debe ser menor de 2,0; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 µL) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas con el sistema cromatográfico establecido en la *Tabla 4* y medir las respuestas de los picos correspondientes a clorobutanol y al estándar interno. Calcular la cantidad de clorobutanol (C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>O) en la muestra en ensayo.

### Fenol

*Solución del estándar interno* - Transferir 1 mL de alcohol bencílico a un matraz aforado de 500 mL, completar a volumen con metanol y mezclar.

*Preparación estándar* - Transferir aproximadamente 75 mg de fenol, exactamente pesados, a un matraz aforado de 100 mL, disolver con 7,5 mL de metanol y agregar 20,0 mL de *Solución del estándar interno*. Completar a volumen con agua y mezclar.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 3 µL) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas con el sistema cromatográfico establecido en la *Tabla 4* y medir las respuestas de los picos correspondientes a fenol y al estándar interno. Calcular el contenido de fenol (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O), en la muestra en ensayo.

### Metilparabeno y Propilparabeno

[NOTA: se recomienda trabajar bajo campana de extracción durante la preparación de las soluciones.]

*Solución del estándar interno* - Transferir aproximadamente 200 mg de benzofenona a un matraz aforado de 250 mL, completar a volumen con éter y mezclar.

*Preparación estándar* - Transferir 100 mg de metilparabeno y 10 mg de propilparabeno, exactamente pesados, a un matraz aforado de 200 mL, completar a volumen con *Solución del estándar interno* y mezclar. Transferir 10 mL de esta solución a un erlenmeyer de 25 mL y proceder según se indica para la *Preparación muestra*, comenzando donde dice "Agregar 3 mL de piridina...".

*Preparación muestra* - Transferir 10 mL de muestra y 10 mL de *Solución del estándar interno* a una ampolla de decantación. Agitar vigorosamente y dejar que las fases se separen. Transferir la fase acuosa a una segunda ampolla de decantación y la fase etérea a un erlenmeyer a través de un embudo que contenga sulfato de sodio anhidro. Extraer la fase acuosa con dos porciones de 10 mL de éter y filtrar los extractos a través de sulfato de sodio anhidro. Evaporar los extractos combinados bajo una corriente de aire seco hasta que el volumen se reduzca a 10 mL aproximadamente. Transferir el residuo obtenido a un erlenmeyer de 25 mL. Agregar 3 mL de piridina, completar la evaporación del éter y calentar a ebullición sobre una placa calefactora hasta que el volumen se reduzca a 1 mL aproximadamente. Enfriar y agregar 1,0 mL de un agente silanizante apropiado, como hexametildisilazano al cual se le ha agregado trimetilclorosilano (2:1 o 3:1 v/v), bis(trimetilsilil)acetamida, o bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida. Mezclar y dejar reposar durante no menos de 15 minutos.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 2 µL) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas con el sistema cromatográfico establecido en la *Tabla 4* y medir las respuestas de los picos correspondientes a metilparabeno, propilparabeno y benzofenona. Calcular el contenido de metilparabeno (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>) y propilparabeno (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>) en la muestra en ensayo.

[NOTA: el etilparabeno y el butilparabeno pueden determinarse del mismo modo.]

## MÉTODO POLAROGRÁFICO

### Nitrato fenilmercúrico

*Preparación estándar* - Transferir aproximadamente 100 mg de nitrato fenilmercúrico, exactamente pesados, a un matraz aforado de 1 litro, disolver en hidróxido de sodio 0,1 M y calentar moderadamente, si fuera necesario, para disolver. Completar a volumen con hidróxido de sodio 0,1 M y mezclar. Transferir 10 mL de esta solución a un matraz aforado de 25 mL y proceder según se indica en *Preparación muestra*, comenzando donde dice "agregar 2 mL de solución de nitrato de potasio 1 % p/v...".

*Preparación muestra* - Transferir 10 mL de muestra a un matraz aforado de 25 mL, agregar 2 mL de nitrato de potasio 1 % p/v y 10 mL de solución reguladora alcalina de borato pH 9,2 (ver

*Soluciones reguladoras en Reactivos y Soluciones*). Ajustar a pH 9,2, si fuera necesario, con ácido nítrico 2 M. Agregar 1,5 mL de una solución de gelatina 0,1 % p/v recientemente preparada, completar a volumen con solución reguladora alcalina de borato pH 9,2 y mezclar.

*Procedimiento* (ver 700. *Polarografía*) - Transferir una porción de *Preparación muestra* a la celda polarográfica y quitar el aire con la ayuda de nitrógeno durante 15 minutos. Insertar el electrodo capilar de mercurio de un polarógrafo apropiado y registrar el polarograma de -0,6 a -1,5 voltios, empleando un electrodo de calomel saturado, como referencia. Determinar la corriente de difusión de la *Preparación muestra*,  $(i_d)_D$  como la diferencia entre la corriente residual y la corriente limitante. En forma similar y en sucesión inmediata determinar la corriente de difusión,  $(i_d)_E$  de la *Preparación estándar*. Calcular la cantidad, en  $\mu\text{g}$ , de nitrato fenilmercurio ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{HgNO}_3$ ) en cada mL de muestra en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$2,5C[(i_d)_D / (i_d)_E]$$

en la cual  $C$  es la concentración, en  $\mu\text{g}$  por mL de nitrato fenilmercurio en la *Preparación estándar* y los otros términos son los definidos anteriormente.

### **Timerosal**

*Preparación estándar* - En el día del ensayo, transferir aproximadamente 25 mg de timerosal, exactamente pesados, a un matraz aforado de 250 mL, completar a volumen con agua y mezclar. [NOTA: proteger esta solución de la luz.] Transferir 15 mL de esta solución a un matraz aforado de 25 mL, agregar 1,5 mL de solución de gelatina 0,1 % p/v, completar a volumen con nitrato de potasio 1 % p/v y mezclar.

*Preparación muestra* - Transferir 15 mL de muestra a un matraz aforado de 25 mL, agregar 1,5 mL de solución de gelatina 0,1 % p/v, completar a volumen con nitrato de potasio 1 % p/v y mezclar.

*Procedimiento* (ver 700. *Polarografía*) - Transferir una porción de *Preparación muestra* a una celda polarográfica y quitar el aire con ayuda de nitrógeno durante 15 minutos. Insertar el electrodo capilar de mercurio de un polarógrafo apropiado y registrar el polarograma de -0,2 a -1,4 voltios, empleando un electrodo de calomel saturado, como referencia. Determinar la corriente de difusión,  $(i_d)_D$  como la diferencia entre la corriente residual y la corriente limitante. En forma similar y en sucesión inmediata determinar la corriente de difusión  $(i_d)_E$  de la

*Preparación estándar*. Calcular la cantidad, en  $\mu\text{g}$ , de timerosal ( $\text{C}_6\text{H}_9\text{HgNaO}_2\text{S}$ ) en cada mL de muestra en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$1,667C[(i_d)_D / (i_d)_E]$$

en la cual  $C$  es la concentración, en  $\mu\text{g}$  por mL, de timerosal en la *Preparación estándar* y los otros términos son los definidos anteriormente.

## 88. CONTROL MICROBIOLÓGICO DE AGUA CALIDAD FARMACÉUTICA

El sistema de producción y distribución de agua debe estar validado de modo tal de garantizar que la contaminación microbiana esté dentro de los límites establecidos. Dicha validación requiere la realización de los estudios de aptitud de los métodos de recuperación de microorganismos para demostrar la idoneidad de los medios de cultivo y las condiciones de incubación seleccionados. Se deben elegir los métodos que resulten en la mayor recuperación de microorganismos presentes en el sistema en el menor tiempo posible, permitiendo así realizar las investigaciones o correcciones oportunas. El método elegido debe ser reevaluado periódicamente.

Los datos generados del monitoreo de aguas deben ser analizados en forma de tendencias para asegurar que el sistema opera bajo condiciones microbiológicas controladas, para lo cual, es necesario establecer límites de alerta y de acción como enfoque proactivo para el manejo del sistema de agua.

Además del recuento de la carga microbiológica en el agua, se deberá evaluar la necesidad de identificar o seleccionar ciertas especies microbianas que podrían tener impacto en los productos, los procesos o los usuarios. La identidad del microorganismo puede orientar sobre su origen y ayudar a la aplicación de la acción correctiva o preventiva.

No existe un método de recuento ideal que detecte todos los microorganismos en una muestra de agua, aunque algunos medios o temperaturas de incubación pueden ser mejores que otros.

### Medios de cultivo

Los medios de cultivo se preparan de acuerdo a lo indicado en *Medios de cultivo y líquidos de dilución y lavados para Ensayos Microbiológicos* en *Reactivos y Soluciones*. También se pueden emplear fórmulas deshidratadas equivalentes disponibles comercialmente. Los medios de cultivo sugeridos para realizar los ensayos de recuento son: Ágar digerido de caseína-soja (TSA), Ágar

de recuento en placa (PCA) y Ágar R2A. Es esencial utilizar el medio que ha demostrado ser el más adecuado, a través de los estudios de aptitud en un sistema de agua particular.

Para la promoción de crecimiento en los medios de cultivo se debe utilizar por lo menos *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 y *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Pueden utilizarse cepas aptas para tales fines pertenecientes a colecciones de cultivo microbianas reconocidas por la WFCC (World Federation of Culture Collections).

### Condiciones de incubación

Deben utilizarse combinaciones de tiempo y temperaturas de incubación adecuadas, basados en estudios comparativos empleando los microorganismos presentes en el sistema. Por ejemplo, puede citarse el uso de medios de alto contenido en nutrientes (TSA y PCA), incubados a 30 - 35 °C por no menos de 48 horas. La incubación a temperaturas más bajas (20 - 25 °C) durante períodos más largos (al menos 4 días) podría resultar en recuentos microbianos más altos. Se recomienda incubar durante al menos 5 días los medios con bajo contenido de nutrientes (Ágar R2A).

### Métodos de cultivo sugeridos

Para las muestras de agua purificada se puede utilizar el método de recuento en placa por siembra directa con volúmenes no menores a 1 mL o filtración por membrana con volúmenes no menores a 100 mL.

Para las muestras de agua para inyectables se sugiere utilizar un volumen no menor a 200 mL por el método de filtración por membrana.

Se prefiere el uso de membranas de 0,45 µm que las de tamaños de poro menores.

Para poder obtener recuentos de colonias estadísticamente válidos, el tamaño de muestra debe ser apropiado.



## 90. CONTROL MICROBIOLÓGICO DE PRODUCTOS NO OBLIGATORIAMENTE ESTÉRILES

En este capítulo se especifican los ensayos necesarios para estimar el número de microorganismos viables presentes, determinar ausencia de gérmenes revivificables y de ciertas especies microbianas en cualquier tipo de materia prima o producto farmacéutico no obligatoriamente estéril.

Los ensayos han sido diseñados principalmente para determinar si una sustancia o preparación cumple con límites de aceptabilidad establecidos (ver *Tabla 1*).

Los métodos no son aplicables a productos que contienen microorganismos viables como ingredientes activos.

Pueden utilizarse procedimientos microbiológicos alternativos, incluyendo los métodos automatizados, siempre que haya sido demostrada su equivalencia con el método farmacopeico.

### PROCEDIMIENTOS GENERALES

Realizar la determinación bajo condiciones diseñadas para evitar la contaminación microbiana externa del producto a examinar. Las medidas para evitar la contaminación no deben afectar a ningún microorganismo que pudiera estar presente en la muestra. Si el producto en ensayo posee actividad antimicrobiana, ésta debe eliminarse o neutralizarse, siempre y cuando sea posible.

#### Preparación de las cepas de prueba

##### Descripción

Se deberá constatar el número de repique declarado en el certificado o rótulo del proveedor a los fines de emplear cultivos con no más de cinco repiques desde su extracción del cultivo original. Los microorganismos a emplear son los que figuran en la *Tabla 2*.

Un repique se define como la transferencia de microorganismos desde un cultivo establecido a un medio nuevo. Todas las transferencias deben ser contabilizadas. Se considera una sola transferencia a los procesos que pueden incluir congelar, descongelar y hacer desarrollar los microorganismos en un medio nuevo.

##### Preparación del inóculo

Se pueden utilizar:

- Suspensiones estandarizadas de cepas de prueba adquiridas comercialmente.
- Preparar las suspensiones partiendo de colonias desarrolladas en medios nutritivos sólidos.
- Los microorganismos del cultivo madre

pueden desarrollarse en un medio líquido apropiado y las células recolectarse por centrifugación, lavarse y resuspenderse en *Solución fisiológica* (SR) estéril hasta llegar al número de esporas o microorganismos requerido.

Realizar los pasajes según se indica en la *Tabla 2*.

Los cultivos bacterianos y de *C. albicans* desarrollados en agar sólido, se pueden recolectar empleando *Solución fisiológica* (SR) estéril. Realizar las diluciones en *Solución fisiológica* (SR) hasta obtener una concentración de inóculo adecuada para el ensayo. Utilizar las suspensiones dentro de las 2 horas de preparación a temperatura ambiente, o dentro de las 24 horas si se almacenan a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

Para recolectar el cultivo de *A. brasiliensis*, emplear *Solución fisiológica* (SR) estéril que contenga 0,05 % de Polisorbato 80. Proceder a realizar las diluciones en *Solución fisiológica* (SR) hasta obtener una concentración de inóculo adecuada para el ensayo.

Para obtener una suspensión de esporas de *B. subtilis* proceder según se indica en *Preparación del microorganismo de ensayo* en *Condiciones generales de ensayo* en 770. *Valoración microbiológica de antibióticos*.

Las suspensiones estables de esporas pueden mantenerse a una temperatura entre 2 °C y 8 °C durante un período validado.

Se debe verificar el número de unidades formadoras de colonias por mililitro (ufc/mL) mediante la realización de cultivos en placa.

### Medios de cultivo

#### Preparación de medios

Los medios de cultivo se preparan de acuerdo a lo indicado en *Medios de cultivo* y *Reactivos para Ensayos Microbiológicos* en *Reactivos y Soluciones*.

Salvo que se indique otro procedimiento, todos los medios de cultivo deben ser esterilizados, según indicaciones del fabricante, en autoclave en ciclos validados.

#### Promoción de crecimiento de los medios de cultivo

Se debe analizar cada envase de medio de cultivo de manera de verificar la aptitud de éste para su uso. Se deberá establecer una frecuencia de control periódico de las propiedades del medio. Si a la formulación se le adiciona un componente (por ejemplo, cloranfenicol al agar Sabouraud), debe demostrarse que la

concentración utilizada no afecta los resultados de los porcentajes de recuperación de los microorganismos de interés.

Inocular una porción de medio de cultivo apropiado con no más de 100 ufc de cada uno de los microorganismos indicados en la *Tabla 2* e incubar.

Para medios sólidos, el crecimiento obtenido con los microorganismos de prueba no debe diferir en un factor mayor de 2 respecto del obtenido con un envase previamente aprobado.

Los medios de cultivo líquidos son adecuados si se produce un crecimiento claramente visible del microorganismo, comparable al obtenido con una partida de medio analizada y aprobada previamente.

Para medios líquidos y sólidos, los microorganismos de prueba, las condiciones y tiempos de incubación corresponden a las detalladas en la *Tabla 2*.

Para medios sólidos diferenciales, el método descrito anteriormente puede reemplazarse por el método ecométrico o por el método *Miles Misra*. Las colonias desarrolladas deben exhibir las características típicas del microorganismo.

#### **Ensayo para propiedades inhibitorias de medios líquidos o sólidos**

Inocular el medio en ensayo con no menos de 100 ufc del microorganismo correspondiente. Incubar según las condiciones descritas en la *Tabla 2*: no debe observarse crecimiento o se debe evidenciar una disminución significativa de éste.

#### **Ensayo para propiedades indicadoras de medios selectivos**

Inocular cada placa con no más de 100 ufc del microorganismo correspondiente. Incubar según las condiciones descritas en la *Tabla 2*. Las colonias deben ser comparables en apariencia y reacciones indicadoras a las obtenidas con un envase previamente aprobado.

#### **Preparación de la muestra**

A menos que se indique de otro modo en la monografía correspondiente, emplear una cantidad de muestra no menor a 10 g o 10 mL del producto en ensayo. Para productos cuyo número total de unidades del lote es menor a 200, el tamaño de la muestra puede reducirse a dos unidades o a una unidad, si el tamaño es menor a 100. Para líquidos o sólidos en forma de aerosol, muestrear al menos diez envases. Para parches transdérmicos, muestrear al menos diez parches.

Preparar la muestra en ensayo mediante un tratamiento que se ajuste a sus características físicas y que no altere el número ni el tipo de microorganismos originalmente presentes, a fin de obtener una solución o suspensión apropiada.

*Productos solubles en agua - Disolver o*

diluir el producto en ensayo (por lo general se prepara una dilución 1 en 10) en Solución reguladora de Cloruro de Sodio-Peptona de pH 7,0; en Solución reguladora de Fosfato de pH 7,2 (ver *Medios de cultivo y reactivos para ensayos microbiológicos* en *Reactivos y Soluciones*) o en Caldo Digerido de Caseína y Soja. Si fuera necesario, ajustar el pH entre 6,0 y 8,0. En caso de preparar diluciones adicionales se utiliza el mismo diluyente.

*Productos no grasos insolubles en agua -* Suspender el producto en ensayo (por lo general se prepara una dilución 1 en 10) en Solución reguladora de Cloruro de Sodio-Peptona de pH 7,0; en Solución reguladora de Fosfato de pH 7,2 (ver *Medios de cultivo y reactivos para ensayos microbiológicos* en *Reactivos y Soluciones*) o en Caldo Digerido de Caseína y Soja. Se puede agregar un agente tensioactivo, tal como Polisorbato 80 en una concentración de 1 g por litro, para favorecer la suspensión de sustancias poco humectables. Si fuera necesario, ajustar el pH entre 6,0 y 8,0. En caso de preparar diluciones adicionales se utiliza el mismo diluyente.

*Productos Grasos -* Disolver el producto en ensayo en miristato de isopropilo esterilizado por filtración o mezclarlo con la cantidad mínima necesaria de Polisorbato 80 estéril u otro reactivo tensioactivo estéril. Si fuera necesario, calentar hasta no más de 40 °C o, en casos excepcionales, a no más de 44 °C. Mezclar cuidadosamente y, si fuera necesario, mantener termostatzado. Agregar una cantidad suficiente del diluyente seleccionado precalentado para obtener una dilución 1 en 10 del producto original. Mezclar cuidadosamente, manteniendo la temperatura durante el menor tiempo necesario para la formación de la emulsión. Se puede preparar una serie de diluciones decimales adicionales empleando el diluyente seleccionado que contenga una concentración adecuada de Polisorbato 80 estéril u otro reactivo tensioactivo estéril.

*Aerosoles -* Extraer la muestra asépticamente por congelamiento del envase o por uso de válvula continua, según sea adecuado. Transferir asépticamente el producto a un dispositivo de filtración o a un envase estéril.

*Parches transdérmicos -* Quitar las hojas de la cubierta protectora de los parches y colocar el lado adhesivo hacia arriba sobre una placa estéril. Cubrir la superficie adhesiva con un material poroso estéril (por ejemplo gasa estéril) para evitar que los parches se adhieran. Transferir los parches a un volumen adecuado del diluyente elegido que contenga neutralizantes tales como Polisorbato y/o lecitina. Agitar vigorosamente la preparación

por no menos de 30 minutos. Para el análisis proceder según el método de filtración por membrana.

### **ENSAYO DE APTITUD**

La validez de los resultados de los ensayos incluidos en este capítulo depende de que se demuestre apropiadamente que las muestras sometidas a las condiciones del ensayo no inhiben la multiplicación de los microorganismos que pudieran estar presentes.

La efectividad de los medios de cultivo utilizados debe haber sido verificada previamente.

#### **Preparación de la muestra**

Diluir la muestra en un diluyente apropiado, según lo descrito en *Preparación de la muestra en Procedimientos Generales*. Si ninguno de los procedimientos allí descritos resultara satisfactorio, se deberá desarrollar un procedimiento alternativo adecuado (ver *Neutralización. Eliminación de la actividad antimicrobiana*).

#### **Inoculación y dilución**

Siguiendo el método de estudio, realizar la aptitud en presencia y ausencia de la muestra en ensayo. Incluir control de inóculo, controles negativos de medios y diluyentes. Emplear los medios de cultivo indicados en la *Tabla 2*.

Adicionar a la dilución inicial del producto, y a un control sin muestra, un volumen suficiente de suspensión microbiana para obtener un inóculo final de no más de 100 ufc por placa o caldo de enriquecimiento, según corresponda. El volumen de la suspensión del inóculo no debe exceder el 1 % del volumen de la muestra diluida.

Es recomendable incluir en este ensayo al menos una cepa aislada y caracterizada del ambiente de fabricación, así como otros indicadores de calidad y microorganismos relevantes en función de la vía de administración, la naturaleza del producto y los pacientes a los cuales está destinado.

En caso de no cumplir el criterio de aceptación los microorganismos podrán inocularse luego de neutralizar, diluir o filtrar. Para demostrar la aptitud del método por filtración puede agregarse la suspensión con los microorganismos en el último lavado para evaluar la ausencia de sustancias inhibitorias en la membrana que puedan afectar su crecimiento.

#### **Neutralización. Eliminación de la Actividad Antimicrobiana**

Comparar el número de microorganismos recuperados a partir de la muestra preparada, según se indica en *Inoculación y dilución* e incubada siguiendo el procedimiento descrito en *Recuperación de microorganismos en presencia*

*del producto* con el número de microorganismos recuperados a partir de la preparación del control positivo.

Si se inhibe el crecimiento, modificar el procedimiento con el objeto de garantizar la validez de los resultados. Dicha modificación puede incluir, por ejemplo:

- aumento del factor de dilución, siempre que la especificación del producto o materia prima lo permita;
- incorporación de agentes neutralizantes (ver *Tabla 4*);
- utilizar el método de *Filtración* descrito en *Métodos de ensayo*;
- otra modificación apropiada del método, diluyente o medio de cultivo;
- una combinación de todas las medidas anteriores.

Si hubiera un neutralizante específico del agente antimicrobiano, puede agregarse una cantidad apropiada al diluyente y/o al medio de cultivo preferentemente antes de la esterilización.

En caso de agregar un agente neutralizante, o si se cambia la composición del diluyente o medio de cultivo, demostrar que dicha modificación no tiene efecto tóxico que afecte el desarrollo de los microorganismos de prueba.

Si no se encuentra un método de neutralización adecuado, puede suponerse que la imposibilidad de aislar el microorganismo inoculado es atribuible a la actividad microbicida del producto. Esta información permite deducir que no es probable que el producto se contamine con esa determinada especie de microorganismo.

Es posible que el producto inhiba solamente algunos de los microorganismos especificados en la *Tabla 2* pero que no inhiba otros que no estén incluidos en la mencionada tabla. En consecuencia, realizar la prueba con el factor de dilución más alto compatible con el crecimiento microbiano considerando la especificación según la vía de administración.

Si después de haber realizado todas las modificaciones en las condiciones de ensayo no se logró obtener un desarrollo comparable con el control positivo, efectuar el ensayo empleando las condiciones más favorables al desarrollo microbiano.

#### **Recuperación de microorganismos en presencia del producto**

##### **Método de recuento**

Realizar el ensayo según se indica en *Métodos de recuento* en *Métodos de ensayo*.

Realizar pruebas individuales para cada uno de los microorganismos de la *Tabla 2*.

El recuento de los microorganismos ensayados con la muestra no debe diferir en un factor mayor de 2 respecto del hallado en

ausencia de la muestra (control positivo).

#### **Método de Investigación**

Realizar el ensayo según se indica en *Métodos de investigación* en *Métodos de ensayo*.

Realizar pruebas individuales para cada uno de los microorganismos e incubar en las condiciones especificadas en la *Tabla 2*.

Se deben detectar los microorganismos específicos según se describe en *Métodos de investigación* en *Métodos de ensayo*, en presencia y en ausencia de la muestra.

### **MÉTODOS DE ENSAYO**

#### **Métodos de recuento**

En esta sección se especifican los ensayos necesarios para estimar el número de microorganismos aerobios viables.

Cuando sea posible su aplicación, el método de elección es el de recuento en placa. En caso contrario se podrán utilizar los métodos por filtración o en tubos múltiples (número más probable - NMP).

El Método del Número Más Probable (NMP) es el método de recuento microbiano menos exacto; sin embargo, para algunos grupos de productos con biocarga muy baja, puede resultar el método más apropiado.

El método debe permitir el análisis de un tamaño de muestra suficiente para evaluar el cumplimiento de los límites de aceptabilidad. Se debe demostrar la aptitud del método seleccionado.

En todos los casos, proceder según la metodología determinada para el producto en el *Ensayo de aptitud*.

#### *Recuento de microorganismos aerobios totales*

*Siembra en profundidad* - Transferir a una placa de Petri estéril un volumen de la dilución final que sea representativo de la muestra (por ejemplo 1 mL) y no altere la concentración de nutrientes del medio. Si el volumen a sembrar excede la capacidad de la placa se podrá aumentar el número de éstas o emplear alguna de mayor tamaño. Realizar el procedimiento por duplicado. Agregar inmediatamente a cada placa entre 15 y 20 mL (para placas de 90 mm) del Agar Digerido de Caseína-Soja previamente fundido y enfriado a 45 °C. Tapar las placas de Petri, homogeneizar la muestra con el agar por rotación de las placas y dejar solidificar a temperatura ambiente. Invertir las placas de Petri e incubar entre 30 °C y 35 °C durante al menos 3 días. Luego de la incubación, examinar las placas para observar si hubo desarrollo.

*Siembra en superficie* - Sembrar en superficie no menos de 0,1 mL de la dilución

final de la muestra sobre al menos dos placas con *Agar Digerido de Caseína-Soja* previamente secadas. Esparcir la muestra con ayuda de una espátula de Drigalski. Invertir las placas de Petri e incubar entre 30 °C y 35 °C durante al menos 3 días. Luego de la incubación, examinar las placas para observar si hubo desarrollo.

*Filtración* - Usar filtros de membrana con tamaño nominal de poro no mayor de 0,45 µm. Elegir el material de la membrana tal que la eficiencia de la retención microbiana no sea afectada por los componentes de la muestra. Transferir la cantidad apropiada de la dilución de la muestra a la membrana y filtrar inmediatamente. Lavar el filtro según lo determinado previamente en el *Ensayo de aptitud*. Transferir la membrana a la superficie de una placa conteniendo Agar Digerido de Caseína-Soja. Invertir las placas de Petri e incubar entre 30 °C y 35 °C durante al menos 3 días. En el caso de parches transdérmicos filtrar una cantidad tal que el volumen filtrado se corresponda al menos a una unidad.

*Tubos múltiples (número más probable - NMP)* - Preparar tres diluciones decimales en serie del producto (1/10; 1/100; 1/1000) según el tratamiento correspondiente indicado en *Preparación de la Muestra* en *Procedimientos generales*. A partir de cada nivel de dilución tomar 1 mL y sembrar en un tubo conteniendo 9 mL de Caldo Digerido de Caseína-Soja. Realizar este procedimiento por triplicado para cada nivel de dilución. Si fuera necesario, se puede agregar al medio un agente tensioactivo, tal como Polisorbato 80 u otro neutralizante. Incubar todos los tubos entre 30 °C y 35 °C no más de 3 días. Luego del período de incubación, examinar los tubos para detectar turbidez. Los tubos deben compararse con la *Tabla 3* para determinar el NMP/g o mL de producto. En caso que la turbidez de la muestra enmascare el desarrollo microbiano, subcultivar en el mismo caldo o en Agar Digerido de Caseína-Soja entre 30 °C y 35 °C durante 24 a 48 horas y emplear estos resultados.

#### *Recuento combinado de hongos filamentosos y levaduras*

*Siembra en profundidad* - Proceder según se indica en *Siembra en profundidad* en *Recuento de microorganismos aerobios totales* empleando Agar Sabouraud Dextrosa o Agar Papa Dextrosa. Incubar las placas sin invertir entre 20 °C y 25 °C durante al menos 5 días. Luego de la incubación, examinar las placas para observar si hubo desarrollo.

*Siembra en superficie* - Proceder según se indica en *Siembra en superficie* en *Recuento de microorganismos aerobios totales*. Preparar al menos dos placas empleando Agar Sabouraud

Dextrosa o Agar Papa Dextrosa, previamente secadas. Sembrar en superficie no menos de 0,1 mL sobre cada placa. Esparcir la muestra con ayuda de una espátula de Drigalski. Incubar sin invertir entre 20 °C y 25 °C durante al menos 5 días. Luego de la incubación, examinar las placas para observar si hubo desarrollo.

*Filtración* - Proceder según se indica en *Filtración en Recuento de microorganismos aerobios totales*. Transferir la membrana a la superficie de una placa conteniendo Agar Sabouraud Dextrosa o Agar Papa Dextrosa. Incubar entre 20 °C y 25 °C durante al menos 5 días. En el caso de parches transdérmicos filtrar una cantidad tal que el volumen filtrado se corresponda al menos a una unidad.

### Resultados e interpretación

Contar el número de colonias y expresar el promedio de los duplicados de las placas como el número de unidades formadoras de colonias por g (ufc/g) o por mL de muestra (ufc/mL). Si no se detectan colonias en las placas, expresar los resultados como menor a la inversa del valor de la dilución utilizada teniendo en cuenta el volumen sembrado.

El recuento de microorganismos aerobios totales (RMAT) se informará como la sumatoria de todas las colonias desarrolladas en las placas de Agar Digerido de Caseína-Soja incluidos hongos filamentosos y levaduras.

En el caso de parches transdérmicos, expresar el recuento como ufc/parche.

El recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL) se considera equivalente al número de ufc encontrado empleando Agar Sabouraud Dextrosa o Agar Papa Dextrosa. Si se detectan colonias de bacterias en este medio, contarlas como parte del RTCHL. Cuando el RTCHL exceda el criterio de aceptación debido al crecimiento bacteriano, se puede usar Agar Sabouraud Dextrosa o Agar Papa Dextrosa que contengan antibióticos. Si se realiza el recuento mediante el método del NMP, el valor calculado es RMAT.

### MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

#### Ensayo para Bacterias Gram negativas tolerantes a la bilis

Disolver o suspender 10 g o 10 mL de muestra en Caldo Digerido de Caseína-Soja para obtener 100 mL o el volumen establecido en *Método de investigación en Ensayo de aptitud*. Incubar entre 20 °C y 25 °C durante 2 a 5 horas. Homogeneizar y transferir 10 mL de la dilución o el equivalente a 1 g o mL de producto a 90 mL o el volumen establecido en *Ensayo de aptitud* para Caldo Mossel para enriquecimiento de enterobacterias. Incubar entre 30 °C y 35 °C

durante 24 a 48 horas. Subcultivar sobre Agar Cristal Violeta - Rojo Neutro - Bilis - Glucosa e incubar entre 30 °C y 35 °C durante 18 a 24 horas: la muestra cumple con el ensayo para bacterias Gram negativas tolerantes a la bilis por gramo o mililitro si no se observa desarrollo de colonias.

#### Ensayo para *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Salmonella spp.*

Agregar un volumen de la dilución obtenida según *Preparación de la muestra*, equivalente a 1 g o 1 mL de producto (o la cantidad indicada en la monografía correspondiente), al Caldo Digerido de Caseína-Soja para obtener 100 mL o el volumen establecido en *Método de Investigación en Ensayo de Aptitud*. Mezclar e incubar entre 30 °C y 35 °C durante 18 a 24 horas.

#### Ensayo para *Staphylococcus aureus*

Subcultivar sobre una placa con Agar Manitol-Salado. Incubar entre 30 °C y 35 °C durante 18 a 72 horas. Si hay desarrollo de colonias típicas amarillas o blancas rodeadas de una zona amarilla, identificarlas para descartar la presencia de *Staphylococcus aureus*: la muestra cumple con el ensayo para *Staphylococcus aureus* si no se observa el desarrollo de colonias con las características descriptas o si la identificación es negativa.

#### Ensayo para *Pseudomonas aeruginosa*

Subcultivar sobre una placa con Agar Cetrimida. Incubar entre 30 °C y 35 °C durante 18 a 72 horas. Si hay desarrollo de colonias generalmente verdosas identificarlas para descartar la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*: la muestra cumple con el ensayo si no se observa el desarrollo de colonias con las características descriptas o si la identificación es negativa.

#### Ensayo para *Escherichia coli*

Subcultivar sobre una placa con Agar MacConkey. Incubar entre 30 °C y 35 °C durante 18 a 72 horas. Si hay desarrollo de colonias rojas con halo turbio, identificarlas para descartar la presencia de *Escherichia coli*: la muestra cumple con el ensayo si no se observa el desarrollo de colonias con las características descriptas o si la identificación es negativa.

#### Ensayo para *Salmonella spp.*

Transferir 0,1 mL de Caldo Digerido de Caseína-Soja a 10 mL de Caldo Rappaport - Vassiliadis para enriquecimiento de *Salmonella* e incubar entre 30 °C y 35 °C durante 18 a 24 horas. Subcultivar en placas de Agar Xilosa

Lisina Desoxicolato. Incubar entre 30 °C y 35 °C durante 18 a 48 horas. Si se observa desarrollo de colonias color rojo, con o sin centro negro, identificarlas para descartar la presencia de *Salmonella*: la muestra cumple con el ensayo si no se observa el desarrollo de colonias con las características descritas o si la identificación es negativa.

#### Ensayo para *Candida albicans*

Agregar un volumen de la dilución obtenida según *Preparación de la muestra*, equivalente a 1 g o 1 mL de producto, a Caldo Sabouraud Dextrosa para obtener 100 mL, o el volumen establecido en *Método de investigación en Ensayo de aptitud*. Mezclar e incubar entre 30 °C y 35 °C durante 3 a 5 días. Subcultivar en una placa con Agar Sabouraud Dextrosa e incubar entre 30 °C y 35 °C durante 24 a 48 horas. Si se observa desarrollo de colonias blancas, identificarlas para descartar la presencia de *Candida albicans*: la muestra cumple con el ensayo si no se observa el desarrollo de colonias con las características descritas o si la identificación es negativa.

#### Ensayo para anaerobios sulfito-reductores

Agregar un volumen de la dilución obtenida según *Preparación de la muestra*, equivalente a 1 g o 1 mL de producto, a Medio Fluido de Tioglicolato previamente calentado durante 10 minutos en un baño de vapor y enfriado, adicionado de Azida Sódica al 0,03 %, hasta obtener 100 mL. Cubrir la superficie con Mezcla estéril de Vaselina y Parafina (ver *Medios de cultivo y reactivos para ensayos microbiológicos en Reactivos y Soluciones*). Incubar entre 30 °C y 35 °C durante 48 a 72 horas. Si se observa desarrollo microbiano, transferir 1 mL a un tubo estéril de no más de 16 mm de diámetro exterior y no menos de 20 mm de largo. Agregar por las paredes Agar Sulfito-Polimixina-Sulfadiazina, previamente fundido y enfriado a 40 °C, hasta no más de 1 cm del borde superior del tubo. Cubrir con la mezcla de vaselina-parafina e incubar entre 30 °C y 35 °C durante 5 a 7 días, observando diariamente: la muestra cumple con el ensayo para microorganismos anaerobios sulfito-reductores por gramo o mililitro si no se observa el desarrollo de colonias negras.

#### Ensayo para Clostridios

Tomar dos porciones iguales correspondientes a no menos de 1 g o 1 mL de producto. Calentar una porción a 80 °C durante 10 minutos y enfriar rápidamente. No calentar la otra porción. Transferir cada una de las porciones a dos recipientes de 38 × 200 mm cada uno, conteniendo 100 mL de Medio Reforzado para Clostridios. Incubar en

condiciones anaeróbicas entre 30 °C y 35 °C durante 48 horas. Después de la incubación, realizar subcultivos a partir de cada tubo en Agar Columbia e incubar en condiciones anaeróbicas entre 30 °C y 35 °C durante 48 horas. El crecimiento anaeróbico de bacilos (con o sin endoesporas), que den una reacción de catalasa negativa, indica la presencia de Clostridios: la muestra cumple con el ensayo si no se observa desarrollo de colonias con las características descritas o si la identificación es negativa.

#### Ensayo para gérmenes revivificables

Agregar un volumen de la dilución obtenida según *Preparación de la muestra* equivalente a 1 g o 1 mL de producto a Caldo Digerido de Caseína-Soja para obtener 100 mL o el volumen definido en *Método de investigación en Ensayo de aptitud*. Incubar entre 20 °C y 25 °C durante al menos 5 días. Tomar otra alícuota de la dilución de la muestra equivalente a 1 g o mL de producto y transferirla a 100 mL, o a un volumen definido en *Método de investigación en Ensayo de aptitud* de Medio Fluido de Tioglicolato. Incubar entre 30 °C y 35 °C durante al menos 5 días: la muestra cumple con los requisitos del ensayo para gérmenes revivificables en un gramo o mililitro si no se observa turbidez debida a desarrollo microbiano en ninguno de los dos medios mencionados.

Cuando el material en ensayo produce turbidez en los caldos y la observación visual del crecimiento de bacterias u hongos es dificultosa, al finalizar el período de incubación, transferir porciones de no menos de 1 mL de la mezcla, que contiene la muestra y el caldo, a envases con medio de cultivo nuevo. Se debe continuar con la incubación de ambas muestras, la inicial y la transferida, por no menos de 4 días adicionales.

#### Control Negativo

Se recomienda para verificar las condiciones del ensayo realizar en paralelo un control negativo replicando el procedimiento en ausencia de muestra. No debe observarse crecimiento de microorganismos. Es necesario investigar cualquier falla en el control negativo.

#### CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Los productos farmacéuticos pueden ser vehículos de microorganismos que pueden producir enfermedades, alteraciones físico-químicas, disminución de la actividad terapéutica o ser indicadores de calidad higiénica deficiente. Deben, por lo tanto, fijarse límites de aceptabilidad con el fin de garantizar la inocuidad y estabilidad del producto desde el punto de vista microbiológico. La *Tabla 1* indica los límites de aceptabilidad de acuerdo a

la vía de administración y deben interpretarse como:

- $10^1$  ufc significa que el recuento máximo aceptable es 20.
- $10^2$  ufc significa que el recuento máximo aceptable es 200.
- $10^3$  ufc significa que el recuento máximo aceptable es 2.000.

En caso de detectarse microorganismos no especificados en la *Tabla 1*, se deberá evaluar su

relevancia en función de la vía de administración, la naturaleza del producto y los pacientes a los cuales está destinado.

Los límites de aceptabilidad deben ser establecidos por personal especializado entrenado en microbiología, al igual que la realización de los ensayos, la interpretación y la evaluación de los resultados obtenidos.

**Tabla 1.** Límites de aceptabilidad para productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles

Vía de Administración	Recuento de microorganismos aerobios totales (ufc/g ó mL)	Recuento combinado de hongos filamentosos y levaduras (ufc/g ó mL)	Microorganismos específicos (1 g ó mL)
Vía inhalatoria (excepto Soluciones Fisiológicas para nebulizar)	$10^2$	$10^1$	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Ausencia de bacterias Gram negativas tolerantes a la bilis
Vías: oromucosal	$10^2$	$10^1$	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
cutánea			
gingival			
nasal			
auricular			
Parches transdérmicos (límites para un parche incluyendo la capa adhesiva y el soporte)			
Vía vaginal	$10^2$	$10^1$	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Ausencia de <i>Candida albicans</i>
Preparaciones acuosas para uso oral	$10^2$	$10^1$	Ausencia de <i>Escherichia coli</i>
Preparaciones no acuosas para uso oral	$10^3$	$10^2$	Ausencia de <i>Escherichia coli</i>
Vía rectal	$10^3$	$10^2$	-
Aplicaciones sobre escaras, ulceraciones o quemaduras	Ausencia de gérmenes revivificables (g o mL)		

**Tabla 2.** Preparación y uso de microorganismos de prueba para recuento, investigación y ensayo de gérmenes revivificables

Preparación y uso de microorganismos de prueba para recuento					
Microorganismo	Preparación de cepas de prueba	Promoción del crecimiento		Aptitud del método de recuento en presencia del producto	
		Recuento total de microorganismos aerobios	Recuento total de hongos filamentosos y levaduras	Recuento total de microorganismos aerobios	Recuento total de hongos filamentosos y levaduras
<i>Staphylococcus aureus</i> Por ejemplo: ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83 o NBRC 13276	Agar Digerido de Caseína-Soja o Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas	Agar Digerido de Caseína-Soja / NMP: Digerido de Caseína-Soja ≤ 100 ufc 30 - 35 °C ≤ 3 días	-	Agar Digerido de Caseína-Soja / NMP: Caldo Digerido de Caseína-Soja ≤ 100 ufc 30 - 35 °C ≤ 3 días	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Por ejemplo: ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118 o NBRC 13275	Agar Digerido de Caseína-Soja o Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas	Agar Digerido de Caseína-Soja / NMP: Digerido de Caseína-Soja ≤ 100 ufc 30 - 35 °C ≤ 3 días	-	Agar Digerido de Caseína-Soja / NMP Caldo Digerido de Caseína-Soja ≤ 100 ufc 30 - 35 °C ≤ 3 días	-
<i>Bacillus subtilis</i> Por ejemplo: ATCC 6633, NCIMB 8054, CIP 52.62 o NBRC 3134	Agar Digerido de Caseína-Soja o Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas	Agar Digerido de Caseína-Soja / NMP: Digerido de Caseína-Soja ≤ 100 ufc 30 - 35 °C ≤ 3 días	-	Agar Digerido de Caseína-Soja / NMP Caldo Digerido de Caseína-Soja ≤ 100 ufc 30 - 35 °C ≤ 3 días	-
<i>Candida albicans</i> Por ejemplo: ATCC 10231, NCPF 3179, IP 48.72 o NBRC 1594	Agar Sabouraud Dextrosa, Agar Papa-Dextrosa o Caldo Sabouraud Dextrosa 20 - 25 °C 2 - 3 días	Agar Digerido de Caseína-Soja ≤ 100 ufc 30 - 35 °C ≤ 5 días	Agar Sabouraud Dextrosa y Agar Papa-Dextrosa ≤ 100 ufc 20 - 25 °C ≤ 5 días	Agar Digerido de Caseína-Soja ≤ 100 ufc 30 - 35 °C ≤ 5 días NMP: no aplica	Agar Sabouraud Dextrosa y Agar Papa-Dextrosa ≤ 100 ufc 20 - 25 °C ≤ 5 días
<i>Aspergillus brasiliensis</i> Por ejemplo: ATCC 16404, IMI 149007, IP 1431.83 o NBRC 9455	Agar Sabouraud Dextrosa, Agar Papa-Dextrosa o Agar Papa Dextrosa 20 - 25 °C 5 - 7 días o hasta alcanzar una buena esporulación	Agar Digerido de Caseína-Soja ≤ 100 ufc 30 - 35 °C ≤ 5 días	Agar Sabouraud Dextrosa y Agar Papa-Dextrosa ≤ 100 ufc 20 - 25 °C ≤ 5 días	Agar Digerido de Caseína-Soja ≤ 100 ufc 30 - 35 °C ≤ 5 días NMP: no aplica	Agar Sabouraud Dextrosa y Agar Papa-Dextrosa ≤ 100 ufc 20 - 25 °C ≤ 5 días
Preparación y uso de microorganismos de prueba para investigación					



Microorganismo	Preparación de cepas de prueba	Promoción del crecimiento			Aptitud del método de investigación en presencia del producto
		Propiedades nutritivas / selectivas	Propiedades inhibitorias	Propiedades indicadoras del medio selectivo	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83 o NBRC 13276	Agar Digerido de Caseína-Soja o Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas	Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas	Caldo Mossel para enriquecimiento de enterobacterias. 30 - 35 °C 24 - 48 horas  Caldo Rappaport -Vassiliadis para enriquecimiento de <i>Salmonella</i> 30 - 35 °C 18 - 24 horas  Agar MacConkey 30 - 35 °C 18 - 72 horas	Agar Manitol Salado 30 - 35 °C 18 - 72 horas	Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas  Agar Manitol Salado 30 - 35 °C 18 - 72 horas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118 o NBRC 13275	Agar Digerido de Caseína-Soja o Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas	Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas  Caldo Mossel para enriquecimiento de enterobacterias. 30 - 35 °C 24 - 48 horas	-	Agar Cristal Violeta - Rojo Neutro - Bilis - Glucosa 30 - 35 °C 18 - 24 horas  Agar Cetrimida 30 - 35 °C 18 - 72 horas	Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas  Agar Cetrimida 30 - 35 °C 18 - 72 horas
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739, NCIMB 8545, CIP 53.126 o NBRC 3972	Agar Digerido de Caseína-Soja o Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas	Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas  Caldo Mossel para enriquecimiento de enterobacterias. 30 - 35 °C 24 - 48 horas  Agar MacConkey 30 - 35 °C 18 - 72 horas	Agar Cetrimida 30 - 35 °C 18 - 72 horas  Agar Manitol Salado 30 - 35 °C 18 - 72 horas	Agar MacConkey 30 - 35 °C 18 - 72 horas  Agar Cristal Violeta - Rojo Neutro - Bilis - Glucosa 30 - 35 °C 18 - 24 horas	Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas  Agar MacConkey 30 - 35 °C 18 - 72 horas
<i>Salmonella enterica</i> subesp. <i>enterica</i> serovar typhimurium ATCC 14028 o <i>Salmonella enterica</i> subesp. <i>enterica</i> serovar Abony NBRC 100797, NCTC 6017 o CIP 80.39	Agar Digerido de Caseína-Soja o Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas	Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas  Caldo Rappaport - Vassiliadis para enriquecimiento de <i>Salmonella</i> 30 - 35 °C 18 - 24 horas  Agar Xilosa Lisina	-	Agar Xilosa Lisina Desoxicolato 30 - 35 °C 18 - 48 horas	Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas  Caldo Rappaport -Vassiliadis para enriquecimiento de <i>Salmonella</i> 30 - 35 °C 18 - 24 horas  Agar Xilosa Lisina

		Desoxicolato 30 - 35 °C 18 - 48 horas			Desoxicolato 30 - 35 °C 18 - 48 horas
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231, NCPF 3179, IP 48.72 o NBRC 1594	Agar Sabouraud Dextrosa o Caldo Sabouraud Dextrosa 20 - 25 °C 2 - 3 días	Caldo Sabouraud Dextrosa 30 - 35 °C 3 - 5 días  Agar Sabouraud Dextrosa 30 - 35 °C 24 - 48 horas	-	-	Caldo Sabouraud Dextrosa 30 - 35 °C 3 - 5 días  Agar Sabouraud Dextrosa 30 - 35 °C 24 - 48 horas
<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404 NCTC 532, CIP 79.3 ó ATCC 11437 NBRC 14293, NCIMB 12343, CIP 100651	Medio Reforzado para Clostridios 30 - 35 °C 24 - 48 horas bajo condiciones anaeróbicas	Medio Reforzado para Clostridios 30 - 35 °C 48 horas bajo condiciones anaeróbicas  Agar Columbia 30 - 35 °C 48 - 72 horas bajo condiciones anaeróbicas  Medio Fluido de Tioglicolato con Azida Sódica 30 - 35 °C 48 - 72 horas bajo condiciones anaeróbicas  Agar Sulfito- Polimixina- Sulfadiacina 30 °-35 °C 5 a 7 días bajo condiciones anaeróbicas		Agar Sulfito- Polimixina- Sulfadiacina 30 -35 °C 5 - 7 días bajo condiciones anaeróbicas	Medio Reforzado para Clostridios 30 - 35 °C 48 horas bajo condiciones anaeróbicas  Agar Columbia 30 - 35 °C 48 - 72 horas bajo condiciones anaeróbicas
<b>Microorganismos de prueba para el ensayo de gérmenes revivificables</b>					
<b>Microorganismo</b>	<b>Preparación de cepas de prueba</b>	<b>Promoción del crecimiento</b>		<b>Aptitud del método de recuento en presencia del producto</b>	

<p><i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633, CIP 52.62, NCIMB 8054, NBRC 3134</p>	<p>Agar Digerido de Caseína-Soja o Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18- 24 horas</p>	<p>Caldo Digerido de Caseína-Soja 20 - 25 °C ≤ 5 días</p>
<p><i>Candida albicans</i> ATCC 10231, IP 48.72, NCPF 3179, NBRC 1594</p>	<p>Agar Sabouraud Dextrosa o Caldo Sabouraud Dextrosa 20 - 25 °C 2 - 3 días</p>	<p>Caldo Digerido de Caseína-Soja 20 - 25 °C ≤ 5 días</p>
<p><i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404, IP 1431.83, IMI 149007, NBRC 9455</p>	<p>Agar Sabouraud Dextrosa o Agar Papa Dextrosa 20 - 25 °C 5 - 7 días o hasta alcanzar una buena esporulación</p>	<p>Caldo Digerido de Caseína-Soja 20 - 25 °C ≤ 5 días</p>
<p><i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538, CIP 4.83, NCTC 10788, NCIMB 9518, NBRC 13276</p>	<p>Agar Digerido de Caseína-Soja o Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas</p>	<p>Medio Fluido de Tioglicolato 30 - 35 °C ≤ 5 días</p>
<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i><sup>(1)</sup> ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118, NBRC 13275*</p>	<p>Agar Digerido de Caseína-Soja o Caldo Digerido de Caseína-Soja 30 - 35 °C 18 - 24 horas</p>	<p>Medio Fluido de Tioglicolato 30 - 35 °C ≤ 5 días</p>

<i>Clostridium sporogenes</i> <sup>(2)</sup> ATCC 19404, CIP 79.3, NCTC 532 o ATCC 11437, NBRC 14293	Medio reforzado para clostridios en anaerobiosis 30 - 35 °C 24 - 48 horas	Medio Fluido de Tioglicolato 30 - 35 °C ≤ 5 días
---	---	--

(1) Como alternativa a *Pseudomonas aeruginosa*, puede utilizarse *Kocuria rhizophila* ATCC 9341.

(2) Como alternativa a *Clostridium sporogenes* y en caso de no ser requerido un esporoformador, puede utilizarse *Bacteroides vulgatus* ATCC 8482.

NOTA: Pueden utilizarse cepas ATCC o cepas aptas para tales fines pertenecientes a colecciones de cultivos microbianos reconocidas por la WFCC (World Federation of Culture Collections).

**Tabla 3.** Valores del Número más Probable de microorganismos

Combinaciones observadas de Números de tubos que muestran crecimiento en cada juego			NMP por g o por mL de producto	Límites de confianza de 95 %
Número de g o mL de producto por tubo				
0,1	0,01	0,001		
0	0	0	< 3	0-9,4
0	0	1	3	0,1-9,5
0	1	0	3	0,1-10
0	1	1	6,1	1,2-17
0	2	0	6,2	1,2-17
0	3	0	9,4	3,5-35
1	0	0	3,6	0,2-17
1	0	1	7,2	1,2-17
1	0	2	11	4-35
1	1	0	7,4	1,3-20
1	1	1	11	4-35
1	2	0	11	4-35
1	2	1	15	5-38
1	3	0	16	5-38
2	0	0	9,2	1,5-35
2	0	1	14	4-35
2	0	2	20	5-38
2	1	0	15	4-38
2	1	1	20	5-38
2	1	2	27	9-94
2	2	0	21	5-40
2	2	1	28	9-94
2	2	2	35	9-94
2	3	0	29	9-94
2	3	1	36	9-94
3	0	0	23	5-94
3	0	1	38	9-104
3	0	2	64	16-181
3	1	0	43	9-181
3	1	1	75	17-199
3	1	2	120	30-360
3	1	3	160	30-380
3	2	0	93	18-360
3	2	1	150	30-380
3	2	2	210	30-400
3	2	3	290	90-990
3	3	0	240	40-990
3	3	1	460	90-1980

3	3	2	1100	200-4000
3	3	3	> 1100	

**Tabla 4.** Agentes Neutralizantes comunes / Método para sustancias de interferencia

<b>Sustancia de Interferencia</b>	<b>Agentes Neutralizantes Potenciales / Método</b>
Glutaraldehído, Mercuriales	Sulfito Ácido de Sodio (Bisulfito de Sodio)
Fenólicos, Etanol, Aldehídos, Sorbato	Dilución
Aldehídos	Glicina
Compuestos de Amonio Cuaternarios (CAC), Parahidroxibenzoatos (Parabenos), Biguanidas	Lecitina
CAC, Yodo, Parabenos	Polisorbato
Mercuriales	Tioglicolato
Mercuriales, Halógenos, Aldehídos	Tiosulfato
EDTA (Edetato)	Iones de Mg o Ca

## 200. DETERMINACIÓN DE NITRÓGENO

Este método no debe emplearse para ciertos alcaloides y compuestos orgánicos nitrogenados que no ceden todo su nitrógeno por digestión con ácido sulfúrico.

### Método I

#### En ausencia de nitratos y nitritos

Transferir aproximadamente 1 g de la sustancia en ensayo, exactamente pesada, a un balón de Kjeldahl, de vidrio duro al borosilicato, de 500 mL.

Si la sustancia en ensayo es sólida o semisólida, envolverla en una hoja de papel de filtro exento de nitrógeno para poder introducirla fácilmente en el balón.

Agregar 10 g de sulfato de potasio pulverizado o de sulfato de sodio anhidro, 0,5 g de sulfato cúprico pulverizado y 20 mL de ácido sulfúrico. Inclinar el balón con un ángulo de aproximadamente 45° y calentar suavemente, manteniendo la temperatura por debajo del punto de ebullición de la mezcla hasta que no se produzca espuma. Aumentar la temperatura gradualmente hasta ebullición y continuar calentando hasta que la solución presente un color verde claro o casi incoloro y luego continuar el calentamiento durante 30 minutos. Dejar enfriar, agregar de a poco 150 mL de agua, mezclar cuidadosamente y enfriar nuevamente. Agregar con precaución 100 mL de hidróxido de sodio al 40 %, dejándolo resbalar por la pared interna del balón, de tal manera que forme una capa por debajo de la solución ácida. Agregar trozos de cinc granulado y conectar el balón por medio de una ampolla de Kjeldahl, con un refrigerante cuyo extremo libre esté sumergido en 100 mL de una solución de ácido bórico al 4 %, contenida en un erlenmeyer de 500 mL. Mezclar suavemente el contenido del balón de Kjeldahl y destilar hasta que hayan pasado aproximadamente las dos terceras partes del líquido. Titular con ácido sulfúrico 0,25 M (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una

determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mililitro de sulfúrico 0,25 M equivale a 7,003 mg de nitrógeno.

Cuando el contenido en nitrógeno es bajo, el ácido sulfúrico 0,25 M debe ser reemplazado por una solución 0,05 M. Cada mililitro de ácido

sulfúrico 0,05 M equivale a 1,401 mg de nitrógeno.

#### En presencia de nitritos y nitratos

Transferir una cantidad de sustancia, exactamente pesada, equivalente a 0,15 g de nitrógeno a un balón de Kjeldahl al borosilicato de 500 mL. Agregar 25 mL de ácido sulfúrico que contengan 1 g de ácido salicílico disuelto. Mezclar cuidadosamente el contenido del balón y dejar reposar la mezcla durante 30 minutos; agitado frecuentemente. Agregar a la mezcla 5 g de tiosulfato de sodio pulverizado y mezclar. Agregar 0,5 g de sulfato cúprico pulverizado y proceder según se indica en *En ausencia de nitratos y nitritos*, comenzando donde dice "inclinarse el balón con un ángulo de aproximadamente 45°...".

[NOTA: cuando el contenido de nitrógeno de la sustancia en ensayo es superior a 10 %, pueden agregarse entre 500 mg a 1 g de ácido benzoico, antes de la digestión, para facilitar la descomposición de la sustancia.]

### Método II

**Aparato** (ver *Figura*) - Debe construirse completamente con vidrio duro. El balón de digestión y destilación *A*, es un balón de 200 mL, con un cuello de aproximadamente 12 cm de largo. El generador de vapor *B*, es un balón de Kjeldahl de 1 litro. La alargadera de destilación *C*, sirve para retener gotitas y para introducir el álcali y el vapor en el balón *A*. El tubo *D*, provisto de un embudo en su extremo superior; sirve como válvula de seguridad para el balón *B* y permite la reposición de agua. El tubo de salida *I*, tiene un orificio en el punto *K* para evitar obstrucciones por el vapor que se condensa. El refrigerante *L*, tiene una camisa de 30 a 40 cm de largo y está dispuesto de modo que la extremidad inferior del tubo refrigerante *J*, cortada a bisel, se sumerja en la solución del recipiente de absorción *M*, el cual tiene una capacidad de 250 a 300 mL.

En caso de no poseer uniones esmeriladas emplear tapón de goma.

El tapón de goma, empleado para unir el balón de digestión al aparato de destilación, debe lubricarse con glicerina.

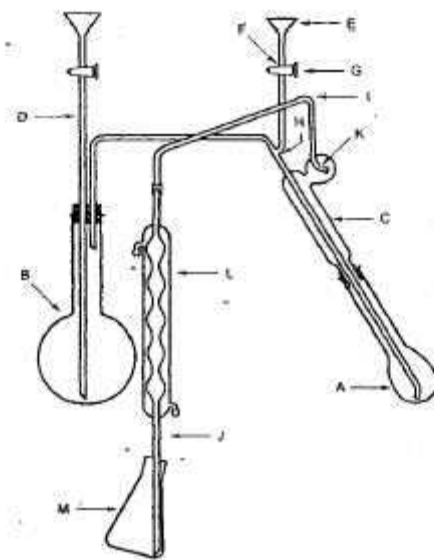
Todo el material de goma empleado debe hervirse, durante 10 minutos, en una mezcla de hidróxido de sodio (SR) y agua (50:50) y lavarse

abundantemente con agua hasta reacción neutra antes de emplearse por primera vez.

Llenar el generador de vapor *B*, con agua a la cual se han agregado unas gotas de ácido sulfúrico y poner en el generador fragmentos de material poroso para evitar una ebullición violenta. Antes de comenzar una serie de análisis, hacer pasar una corriente de vapor de agua por el aparato, cuyo balón de digestión debe contener 30 mL de hidróxido de sodio al 40 %. Transferir al recipiente de absorción *M*, 15 mL de una solución de ácido bórico al 4 %, tres gotas de solución de

rojo de metilo – azul de metileno (SR) como indicador y cantidad suficiente de agua para cubrir el extremo abierto del tubo refrigerante *J*. Recolectar entre 80 y 100 mL de destilado y valorar con ácido sulfúrico 0,005 M, para obtener el factor de corrección que debe aplicarse a cada ensayo.

Reservar los matraces de absorción para este uso exclusivamente y, después de emplearlos, lavarlos abundantemente con agua hasta reacción neutra; tapar perfectamente y guardar hasta su próximo empleo.



**Figura.** Aparato para la determinación de nitrógeno.

**Procedimiento** - Transferir al balón de digestión *A*, una cantidad de sustancia en ensayo, exactamente pesada o medida, de tal manera que contenga entre 2 y 3 mg de nitrógeno. Agregar 1 g de una mezcla pulverizada de sulfato de potasio y sulfato de cúprico (10:1) y arrastrar hacia el interior las partículas de sustancia que se hayan adherido al cuello del balón, con ayuda de agua. Agregar 7 mL de ácido sulfúrico, dejándolos resbalar por las paredes del balón, y luego, mientras se agita el balón con movimiento circular, agregar cuidadosamente 1 mL de peróxido de hidrógeno al 30 % a lo largo de las paredes del balón. [NOTA: no debe agregarse el peróxido de hidrógeno durante el proceso de digestión]. Calentar el balón directamente sobre la llama del mechero o sobre un

calentador eléctrico hasta que la solución adquiera un color azul claro y las paredes del balón queden libres de residuo carbonoso. Agregar al producto de la digestión, 70 mL de agua, enfriar y conectar el balón de digestión al aparato de destilación. Agregar a través del embudo *E*, 30 mL de hidróxido de sodio al 40 %, lavar el embudo con 10 mL de agua, cerrar perfectamente el robinete *G* y comenzar inmediatamente la destilación con vapor. Recolectar el destilado sobre 15 mL de una solución acuosa de ácido bórico al 4 %, a la cual se han agregado tres gotas de solución de rojo metilo – azul de metileno (SR) como indicador y cantidad suficiente de agua, hasta cubrir el extremo abierto del tubo del refrigerante. Continuar la destilación hasta obtener entre 80 y 100 mL de destilado.

Retirar el recipiente de absorción, lavar el extremo del tubo del refrigerante con una pequeña porción de agua y titular el destilado con ácido sulfúrico 0,005 M (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido sulfúrico 0,005 M (SV) equivale a 0,1401 mg de nitrógeno. Si la cantidad de sustancia en ensayo contiene más de 2 a 3 mg de nitrógeno,

se debe emplear para la titulación ácido sulfúrico 0,01 o 0,05 M, eligiéndose la concentración de ácido apropiada de modo que se consuman por lo menos 15 mL en la titulación. Si el peso total de la materia seca empleada es mayor a 0,1 g, aumentar proporcionalmente las cantidades de ácido sulfúrico y de hidróxido de sodio.



## 332. ENSAYOS FARMACOTÉCNICOS PARA SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

### Introducción

La definición y las características de esta forma farmacéutica se encuentran descritas en 1050. *Formas farmacéuticas*. Los ensayos y las especificaciones descritas a continuación pueden dividirse entre aquellos destinados a garantizar el cumplimiento de los atributos generales de calidad del producto y aquellos para asegurar el rendimiento y desempeño. Entre los atributos de calidad se incluyen: descripción, identificación, valoración, impurezas, propiedades fisicoquímicas, uniformidad de contenido, ensayos microbiológicos y demás ensayos característicos de esta forma farmacéutica. Los ensayos para estimar rendimiento y desempeño evalúan la liberación del principio activo y otros atributos que puedan afectarla (ver 530. *Liberación de principios activos*).

### Descripción

La especificación debe incluir la descripción del aspecto aceptable del Sistema Transdérmico incluyendo su forma, coloración y dimensiones (ejes pertinentes a la forma geométrica y espesor para cada concentración de la forma farmacéutica). El examen visual debe permitir identificar cambios en el color, la migración de adhesivo, cristalización, exudación, etc, que son específicos para esta forma farmacéutica.

### Identificación

Se debe incluir un ensayo que permita establecer la identidad de cada principio activo presente en el Sistema Transdérmico y discriminar entre compuestos relacionados de estructuras similares que puedan estar presentes. El ensayo de identificación debe ser específico para cada principio activo presente. Una técnica aceptada resulta por ejemplo, la espectrofotometría infrarroja.

La identificación del principio activo, utilizando únicamente el tiempo de retención cromatográfico no es específico aunque la combinación de éste y otro método alternativo (por ejemplo, espectrofotometría ultravioleta, cromatografía en capa delgada, etc) resulta aceptable.

### Contenido de principio activo

Debe emplearse un ensayo específico e indicativo de estabilidad, para determinar la potencia (contenido) del principio activo en el medicamento. De estar justificado el empleo de un ensayo no específico (por ejemplo, titulación volumétrica), otros procedimientos analíticos de apoyo deben ser utilizados para lograr especificidad global. En términos generales, el

contenido de principio activo podrá estar comprendido entre el 90,0 por ciento y 110,0 por ciento del valor declarado. Rangos más amplios deberían ser justificados a menos que sean descriptos en monografías individuales.

### Impurezas

Deben ser evaluadas y controladas en el producto terminado: impurezas provenientes del proceso de síntesis del principio activo, impurezas asociadas con el adhesivo (por ejemplo, monómeros residuales), solventes residuales, metales pesados y otras impurezas inorgánicas y orgánicas que pueden estar presentes en el principio activo y excipientes utilizados en la fabricación del medicamento.

Las impurezas resultantes de la degradación del principio activo durante el proceso de fabricación y la vida útil del medicamento también deben ser evaluadas y controladas.

**Uniformidad de contenido** – (ver 740. *Uniformidad de unidades de dosificación*).

### Ensayos de adhesividad

Los Sistemas Transdérmicos cuentan con una capa adhesiva que asegura el contacto íntimo con la piel a los efectos de permitir la liberación de la dosis deseada del principio activo. Los adhesivos empleados en la formulación de un Sistema Transdérmico deben permitir la fácil remoción de la lámina protectora antes de la aplicación, garantizar que el Sistema Transdérmico se adhiera adecuadamente a la piel, permitir que se mantenga adherido durante el periodo de uso prescrito y que la remoción del Sistema Transdérmico resulte fácil de despegar sin dejar un residuo o causar daño a la piel u otros efectos no deseados. Además, los adhesivos deben ser capaces de mantener el rendimiento del Sistema Transdérmico durante la vida útil del medicamento.

Hay distintos tipos de ensayos que permiten evaluar las propiedades adhesivas de los Sistemas Transdérmicos, entre ellos: *Test de adhesividad in vitro* y *Facilidad de desprendimiento de la lámina protectora*.

Los criterios de aceptación son específicos para cada producto y definidos de manera tal que aseguren que la adhesión de cada lote de un Sistema Transdérmico se encuentre dentro del rango definido por el diseño del producto y se mantenga consistente entre lotes. Los criterios de aceptación están basados en especificaciones de desarrollo del producto y/o a partir de la evaluación estadística de varios lotes del producto evaluados durante su vida útil.

#### *Test de adhesividad in vitro -*

Este ensayo mide la fuerza requerida para retirar (despegar) un Sistema Transdérmico adherido a una superficie inerte (por ejemplo, acero inoxidable pulido). El Sistema Transdérmico se adhiere al sustrato de acuerdo a la técnica especificada para la aplicación, a una temperatura y por un periodo de tiempo, definidos.

Empleando un equipo apropiado que permite controlar el ángulo de despegue (por ejemplo, 90 o 180°) y la velocidad de desprendimiento (por ejemplo, 300 mm/min), se procede a forzar el desprendimiento del Sistema Transdérmico. Se registra el valor de esta fuerza. Este procedimiento se repite utilizando un mínimo de cinco muestras independientes.

El producto cumple con la prueba si el valor promedio de fuerza medida está dentro del rango de aceptación establecido.

#### *Test de facilidad de desprendimiento de la lámina protectora -*

Este ensayo mide la fuerza requerida para separar la lámina protectora de la capa adhesiva del Sistema Transdérmico. El ensayo se realiza sobre una muestra del producto terminado y el muestreo se lleva a cabo siguiendo la técnica especificada a una temperatura y por un periodo de tiempo, definidos.

Empleando un equipo apropiado (por ejemplo una máquina de tornillo con celda de carga) que permite el control del ángulo de despegue (por ejemplo, 90 o 180°) y a una velocidad determinada (por ejemplo, 300 mm/min), se procede a desprender la lámina desprendible del Sistema Transdérmico. Se registra el valor de esta fuerza. Este procedimiento se repite usando un mínimo de cinco muestras independientes.

El producto cumple con la prueba si el valor promedio de fuerza medida está dentro del rango de aceptación establecido.

#### **Control de pérdidas**

Este ensayo es aplicable solamente a los Sistemas Transdérmicos del tipo reservorio líquido. Estos deben fabricarse con una tolerancia cero para la pérdida del líquido del reservorio debido a que eventuales fugas conllevan el riesgo de producir un incremento brusco de la dosis administrada si la piel de un individuo toma contacto directo con el líquido que se escapa del reservorio.

Se deben implementar controles a lo largo de todo el proceso de fabricación que permitan evaluar los Sistemas Transdérmicos y detectar potenciales fugas o filtraciones.

#### *Controles en proceso -*

Durante el proceso de fabricación, debe ser examinada la existencia de potenciales pérdidas del Sistema Transdérmico por perforaciones,

cortes y uniones defectuosas ocasionadas por fallas, tales como burbujas de aire, derrame del contenido entre las capas o desalineación de la lámina de soporte de un Sistema Transdérmico. A menos que se haya implementado tecnología analítica para procesos automatizados, que permita identificar estos defectos, se deben realizar controles en proceso utilizando los siguientes procedimientos:

#### *Inspección visual -*

1. Se debe examinar al azar un número definido de unidades basado en el tamaño de lote.

2. Cada unidad seleccionada deberá pasar una inspección visual minuciosa para detectar fugas.

3. El producto falla si en cualquiera de las unidades examinadas se detecta una fuga.

#### *Integridad del sellado -*

El sellado entre los componentes del Sistema Transdérmico (uniones entre las láminas de las distintas capas que conforman el reservorio de líquido y demás capas entre sí) debe ser probado bajo estrés para asegurar que al aplicar presión no se produzca la ruptura del sellado, la separación de las capas y la aparición de fugas.

1. Se debe examinar al azar un número definido de unidades basado en el tamaño de lote.

2. Cada unidad seleccionada deberá pasar una inspección visual minuciosa para detectar fugas.

3. Cada unidad muestreada se coloca sobre una superficie dura, plana y se le sobrepone un peso de 13,6 kg aplicado uniformemente sobre toda la superficie del sistema durante 2 minutos. Al retirarlo, la unidad se debe inspeccionar visualmente a fin de localizar filtraciones.

4. El producto falla si el número de unidades sobre las que se detecta una filtración es mayor que el límite aceptable establecido por el fabricante.

#### *Ensayo sobre el producto en su envase primario -*

Los Sistemas Transdérmicos del tipo reservorio líquido pueden tener pérdidas después de que hayan sido colocados individualmente en el material de envase primario como resultado de la operación de envasado en sí o durante la apertura del embalaje por parte del usuario. Por lo tanto, sobre los Sistemas Transdérmicos del tipo reservorio líquido debe hacerse la prueba de pérdidas después de que hayan sido fabricados y acondicionados en su envase primario.

1. Se debe examinar al azar un número definido de unidades basado en el tamaño de lote, después de haber sido colocado en su envase primario.

2. Cada unidad seleccionada debe pasar una inspección visual minuciosa para detectar fugas.

3. Cada unidad muestreada se debe limpiar de manera uniforme con un hisopo humedecido en

un solvente apropiado. Se deben limpiar ambas caras de la unidad (la cara correspondiente a la lámina de soporte y la correspondiente a la cubierta desprendible), así como la superficie interior del envase primario.

Cada hisopo utilizado se pone en contacto con un solvente de extracción adecuado y se debe determinar el contenido de principio activo.

4. El producto falla si la cantidad total de principio activo en las superficies del Sistema Transdérmico y en el envase primario, superan el límite aceptable establecido por el fabricante.

## 360. ENSAYO DE TOXICIDAD ANORMAL

El siguiente ensayo se emplea para determinar una reactividad biológica inaceptable o inesperada en productos farmacéuticos. Para productos de origen biológico realizar el ensayo según se indica en *Productos biológicos, biotecnológicos y sus derivados*.

*Procedimiento* - Seleccionar cinco ratones sanos que pesen  $20 \pm 3$  g y que no hayan sido empleados en ningún ensayo previo.

Preparar la solución muestra según se especifica en la monografía correspondiente o preparar la máxima dosis clínica recomendable, e inyectar a cada ratón no más de 0,5 mL de la misma por vía intravenosa u otra vía en función de la vía de administración en humanos y las propiedades físicoquímicas de la muestra.

Observar los animales durante las 48 horas posteriores a la inyección. Si al cabo de 48 horas todos los animales sobreviven y no más de uno presenta signos externos de una reacción inesperada para el nivel de toxicidad del producto, el mismo cumple con los requisitos del ensayo. Si uno de los animales muere o si más de uno presenta signos de toxicidad anormal, repetir el ensayo empleando al menos diez ratones similares a los del ensayo original que pesen  $20 \pm 1$  g. El producto cumple con los requisitos del ensayo si a las 48 horas todos los ratones sobreviven y no presentan signos de toxicidad anormal.

*Productos biológicos, biotecnológicos y sus derivados* -

[NOTA: este ensayo no está indicado para productos como sangre entera, glóbulos rojos, plaquetas o plasma].

*Animales* - Seleccionar no menos de dos cobayos que pesen  $400 \pm 40$  g y no menos de dos ratones que pesen  $22 \pm 2$  g, que no hayan sido empleados en ningún ensayo previo.

*Procedimiento* - La duración del ensayo será de 7 días para cada especie, a menos que se especifique un período más largo en la monografía correspondiente. Cada animal debe ser pesado antes de la primera inyección y al finalizar el ensayo, registrando los pesos individualmente. La observación de los animales debe realizarse diariamente.

Los productos deben ser administrados como se detalla a continuación:

*Productos líquidos o liofilizados a ser reconstituidos según se indica en el rótulo* -

Inyectar por vía intraperitoneal 0,5 mL del producto en cada ratón y 5 mL del producto en cada cobayo.

*Productos liofilizados sin indicación de volumen de reconstitución en el rótulo y productos sólidos no liofilizados* - Inyectar por vía intraperitoneal una Dosis Humana que no supere 1 mL a los ratones y 5 mL a los cobayos.

*Interpretación de los resultados* - El producto cumple con los requisitos si todos los animales sobreviven al ensayo, no presentan respuestas inesperadas al producto y el peso de los animales al finalizar el período de ensayo no es menor al que tenían al comienzo del mismo.

Si el producto no cumple con los requisitos del ensayo, repetir según se indica en *Procedimiento* empleando las especies de animales en las cuales no se cumplieron los requisitos originales. El producto cumple con los requisitos del ensayo si los animales satisfacen el criterio especificado para el ensayo original. Si el producto no cumple con los requisitos y si han sobrevivido al menos el 50 % de los animales (incluyendo el ensayo original y la repetición), repetir nuevamente con el doble de animales de las especies que no cumplieron los requisitos. El producto cumple los requisitos del ensayo si los animales satisfacen el criterio especificado en el ensayo original.

NOTA: la Dosis Humana corresponde a la dosis máxima diaria en humanos (corregida por peso - adulto normal de 70 kg-) considerando el factor de corrección por especie. Se exceptuarán aquellos casos donde la dosis a administrar supere la DL<sub>50</sub> de la especie utilizada.

## 370. ENSAYOS DE ESTERILIDAD

Los siguientes ensayos se emplean para verificar la ausencia de contaminación por microorganismos en productos esterilizados o preparados asépticamente. La ausencia de contaminación microbiana, evidenciada por estos procedimientos, confirma que el producto cumple con los requisitos del ensayo aunque el mismo no es suficiente para suponer la esterilidad de la totalidad del lote ensayado, dadas las limitaciones inherentes a la estadística del muestreo. La condición de estéril se asegura a través de la validación del proceso de esterilización o del procesamiento aséptico.

El ensayo de esterilidad se lleva a cabo bajo condiciones asépticas, por lo tanto el entorno del ensayo debe adaptarse a la manera en que éste se realice. Durante el desarrollo del ensayo, el área de trabajo no debe estar expuesta a la luz ultravioleta directa ni sometida a otros agentes esterilizantes. Las medidas para evitar la contaminación no deben afectar a ningún microorganismo que pudiera estar presente en la muestra. Las condiciones de trabajo en las que se efectúan los ensayos, se monitorean regularmente mediante el muestreo adecuado del área de trabajo y la realización de controles apropiados.

### MEDIOS DE CULTIVO

Los medios de cultivo se preparan de acuerdo a lo indicado en *Medios de cultivo y Reactivos para Ensayos Microbiológicos* en *Reactivos y Soluciones*. Los medios de cultivo deben cumplir con los ensayos de promoción de crecimiento según se indica en este capítulo.

El Medio Fluido de Tioglicolato debe incubarse a 30 – 35 °C. Para productos que contienen un conservante mercurial que no se pueden analizar mediante el *Método de filtración por membrana*, se puede utilizar el Medio Fluido de Tioglicolato incubado a 20 – 25 °C en lugar de Caldo Digerido de Caseína - Soja, siempre y cuando cumpla con la *Prueba de promoción de crecimiento de los medios de cultivo* con los seis microorganismos descritos en la *Tabla 1*.

Es posible utilizar Caldo Tioglicolato Alternativo para los casos en que se prescriba o justifique. El medio a emplear debe ser recientemente esterilizado o podrá calentarse una sola vez en un baño de vapor y enfriado rápidamente antes de su empleo de modo de

asegurar la ausencia de oxígeno. Incubar a 30 – 35 °C bajo condiciones anaeróbicas.

### ESTERILIDAD DE LOS MEDIOS DE CULTIVO

Verificar la esterilidad de cada lote incubando una muestra del mismo a la temperatura correspondiente a cada medio, durante 14 días o incubando un recipiente con medio no inoculado como control negativo en paralelo al ensayo de esterilidad.

### PRUEBA DE PROMOCIÓN DE CRECIMIENTO DE LOS MEDIOS DE CULTIVO

Examinar cada lote de medio de cultivo para determinar su capacidad de promover el crecimiento microbiano a través de la inoculación con no más de 100 ufc de microorganismos viables de cada una de las cepas descritas en la *Tabla 1* en recipientes separados. El volumen del inóculo no deberá ser mayor al 1 % del volumen del medio preparado. Incubar en las condiciones especificadas.

Los medios de cultivo son aceptables si existen evidencias de crecimiento claramente visible en todos los recipientes inoculados dentro de los 3 días de incubación para bacterias aeróbicas y anaeróbicas y 5 días para hongos filamentosos y levaduras. El ensayo de esterilidad no es válido si el medio de cultivo presenta una respuesta inapropiada al crecimiento microbiano. Emplear cultivos con no más de cinco repiques desde su extracción del cultivo original de los microorganismos que figuran en la *Tabla 1* (ver *Preparación de las cepas de prueba* en 90. *Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles*).

Examinar cada lote de medio de cultivo para determinar su capacidad de promover el crecimiento microbiano a través de la inoculación con no más de 100 ufc de microorganismos viables de cada una de las cepas descritas en la *Tabla 1* en recipientes separados. El volumen del inóculo no deberá ser mayor al 1 % del volumen del medio preparado. Incubar en las condiciones especificadas.

Los medios de cultivo son aceptables si existen evidencias de crecimiento claramente visible en todos los recipientes inoculados dentro de los 3 días

de incubación para bacterias aeróbicas y anaeróbicas y 5 días para hongos filamentosos y levaduras. El ensayo de esterilidad no es válido si el medio de cultivo presenta una respuesta inapropiada al crecimiento microbiano. Emplear cultivos (ver *Preparación de las cepas de prueba en 90. Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles*) con no más de cinco repiques desde su extracción del cultivo original de los microorganismos que figuran en la *Tabla 1*.

### **ENSAYO DE APTITUD**

Antes de efectuar un ensayo de esterilidad de un producto, se deberá demostrar la ausencia de actividad bacteriostática y fungistática del mismo.

El ensayo de aptitud deberá efectuarse cada vez que se cambia alguna condición del ensayo o cuando exista un cambio significativo en la composición del producto.

Los microorganismos de prueba para la realización del ensayo de aptitud son los indicados en la *Tabla 1*. Es recomendable incluir al menos una cepa aislada y caracterizada del ambiente de fabricación.

Durante el periodo de incubación registrar y comparar diariamente las observaciones visuales tanto de los microorganismos desafiados con la muestra como de los medios con cada microorganismo, según corresponda.

#### **Determinación de la Aptitud cuando se emplea el Método de filtración por membrana**

Filtrar la cantidad de muestra especificada en las *Tablas 2, 3 y 4*.

Lavar la membrana con al menos tres porciones de 100 mL del líquido de lavado, inoculando el lavado final con no más de 100 ufc de los microorganismos de prueba, por separado.

Realizar un control positivo, siguiendo el procedimiento descrito, pero en ausencia de muestra, inoculando cada microorganismo de prueba en los correspondientes medios.

Colocar cada membrana o mitad de la membrana en 100 mL del medio de cultivo especificado o agregar el medio especificado al dispositivo que contiene la membrana. Incubar todos los recipientes que contienen medio de cultivo a la temperatura apropiada y bajo las condiciones especificadas en la *Tabla 1*, por un período no mayor de 5 días.

Si el crecimiento de los microorganismos en el medio de cultivo que contiene la muestra fuera visualmente comparable al observado en el control positivo, el producto no posee actividad antimicrobiana en las condiciones de la prueba o tal actividad se ha eliminado satisfactoriamente. En

adelante efectuar el ensayo de esterilidad en las mismas condiciones.

Si el crecimiento no fuera visualmente comparable al observado en el control positivo, el producto posee propiedades bacteriostáticas y/o fungistáticas. Repetir aumentando número y volumen de lavados hasta un máximo de 10 lavados de 100 mL cada uno, y/o cambiando el tipo de membrana, y/o empleando un agente neutralizante, tal como lecitina o polisorbato 80. También puede ser necesario el agregado de una beta-lactamasa apropiada a los medios de cultivo y/o a los líquidos de lavado para el caso de penicilinas y cefalosporinas. Si después de haber realizado todas las modificaciones en las condiciones de ensayo no se logró obtener una turbidez visualmente comparable entre el tubo que contiene la muestra y el control positivo, efectuar el ensayo de esterilidad empleando las condiciones más exigentes.

#### **Determinación de la Aptitud cuando se emplea el Método de siembra directa**

Inocular dos recipientes de cada medio de cultivo con no más de 100 ufc de cada uno de los microorganismos especificados en la *Tabla 1*. El volumen del inóculo no deberá ser mayor al 1 % del volumen del medio preparado. Agregar la cantidad de muestra especificada en las *Tablas 2, 3 y 4* a uno de los recipientes. El otro recipiente será el control positivo. El volumen de producto no debe superar el 10 % del volumen de medio de cultivo. Repetir el procedimiento para cada cepa e incubar durante no más de 5 días.

Si el producto que se está evaluando enturbia el medio, transferir al quinto día de incubación porciones de medio (no menores de 1 mL) a recipientes con medio fresco y continuar incubando los recipientes de transferencia durante no menos de 4 días. Proceder del mismo modo con el control positivo. Al término del período de incubación comparar la turbidez de ambas transferencias.

Si el crecimiento de los microorganismos en la mezcla de producto y medio de cultivo fuera visualmente comparable al observado en el control positivo, en adelante efectuar el ensayo de esterilidad en las mismas condiciones.

Si el crecimiento no fuera visualmente comparable al observado en el control positivo, el producto posee propiedades bacteriostáticas y/o fungistáticas. Repetir el ensayo empleando agentes neutralizantes estériles, como polisorbato 80, lecitina o penicilinas, o incrementar el volumen de medio. Si se incrementó el volumen del medio a 2 litros y aún se manifiestan propiedades antimicrobianas, proceder con el ensayo de esterilidad utilizando dicho volumen.

## PROCEDIMIENTO GENERAL

El ensayo debe realizarse en condiciones asépticas bajo Clase A o su denominación equivalente.

Emplear el *Método de filtración por membrana*, según se describe a continuación, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente.

Tanto para el *Método de Filtración por membrana* como para el *Método de Siembra directa*, proceder según la metodología determinada para el producto en el *Ensayo de Aptitud*.

Limpiar la superficie exterior de los envases con un agente descontaminante apropiado y acceder al contenido de los mismos en forma aséptica. Si fuera envasado al vacío, se deben compensar las presiones en condiciones asépticas.

### Cantidad de muestra y condiciones de incubación

Emplear los números de unidades y cantidades indicados en las *Tablas 2, 3 y 4*.

A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente o en una sección de este capítulo, incubar la mezcla de ensayo durante no menos de 14 días en los medios de cultivo y en las condiciones especificadas en la *Tabla 1*.

Cuando el material ensayado produce turbidez en el medio y la observación visual del crecimiento de bacterias u hongos es dificultosa, al finalizar el período de incubación, transferir porciones de no menos de 1 mL de la mezcla que contiene la muestra y el medio a envases con medio de cultivo nuevo. Se debe continuar con la incubación de ambas muestras, la inicial y la transferida por no menos de 4 días adicionales.

Durante el período de incubación registrar diariamente las observaciones visuales de cada medio de cultivo del ensayo.

### Método de filtración por membrana

En un dispositivo que posibilite el filtrado aséptico emplear filtros de membrana con un tamaño nominal de poro no mayor de 0,45  $\mu\text{m}$  cuya eficacia para retener microorganismos haya sido establecida.

Generalmente se usan membranas de nitrato de celulosa para soluciones acuosas, oleosas y con bajo contenido alcohólico. Para soluciones con alto contenido alcohólico se usan membranas de acetato de celulosa. Para minimizar la inhibición microbiana de los residuos podrán utilizarse membranas con borde hidrófobo o de baja retención.

En el caso de soluciones acuosas, si corresponde, transferir una pequeña cantidad de un

diluyente estéril adecuado, como por ejemplo *Solución A* (ver *Medios de cultivo y reactivos para ensayos microbiológicos* en *Reactivos y Soluciones*), a la membrana en la unidad filtrante y filtrar.

Cuando el producto a ser ensayado es un aceite, es conveniente que la membrana esté completamente seca antes de realizar el ensayo.

*Soluciones acuosas* - Emplear para cada medio de cultivo no menos de las cantidades de producto indicadas en las *Tablas 2 y 3*. Transferir una pequeña porción del diluyente para humedecer la membrana. Proceder según la metodología determinada en el *Ensayo de Aptitud*.

*Sólidos solubles* - Emplear para cada medio de cultivo no menos de las cantidades de producto indicadas en las *Tablas 2 y 4*. Disolver en el líquido adecuado (por ejemplo, el disolvente proporcionado con la preparación, agua para soluciones inyectables, solución salina o *Solución A* (ver *Medios de cultivo y reactivos para ensayos microbiológicos* en *Reactivos y Soluciones*) que haya sido empleado en el *Ensayo de Aptitud*.

*Aceites y soluciones oleosas* - Emplear para cada medio de cultivo las cantidades indicadas en las *Tablas 2 y 3*. Si la viscosidad es baja, filtrar sin diluir utilizando la membrana completamente seca. Si la viscosidad es alta puede ser necesario diluir en un diluyente estéril adecuado, como miristato de isopropilo, que demuestre no tener propiedades antimicrobianas en las condiciones del ensayo. Dejar que el aceite penetre en la membrana por su propio peso y a continuación filtrar aplicando presión o succión gradualmente. Lavar la membrana con un líquido adecuado, por ejemplo *Solución D*, *Solución K* (ver *Medios de cultivo y reactivos para ensayos microbiológicos* en *Reactivos y Soluciones*) u otra solución con una concentración predeterminada de emulsionante que haya sido demostrada apropiada durante el *Ensayo de Aptitud* de la metodología.

[NOTA: si los líquidos son viscosos y difíciles de filtrar, se pueden emplear más de dos dispositivos. Se incuba en cada medio la mitad del número de membranas empleadas, cuidando que los volúmenes y el número de envases se ajusten a las condiciones especificadas.]

*Ungüentos y cremas* - Emplear para cada medio de cultivo no menos de las cantidades indicadas en las *Tablas 2 y 3 ó 4*, según corresponda. Los unguentos con base grasa y las emulsiones del tipo agua en aceite, pueden disolverse al 1% en miristato de isopropilo. De ser necesario calentar hasta no más de 40 °C. Excepcionalmente podrá admitirse calentar hasta no más de 44 °C. Proceder según la metodología determinada en el *Ensayo de*

*Aptitud*. Filtrar tan rápidamente como sea posible y proceder según se indica en *Aceites y soluciones oleosas*.

*Jeringas prellenadas* - Emplear para cada medio de cultivo no menos de las cantidades indicadas en las *Tablas 2 y 3*. Si la jeringa tiene la aguja acoplada, vaciar el líquido a través de la misma en la unidad filtrante o en la solución diluyente. Si la jeringa tiene aguja no acoplada, vaciar directamente el líquido en la unidad filtrante o en la solución diluyente y evaluar la esterilidad de la aguja por separado según el *Método de Siembra Directa*. Proceder según la metodología determinada en el *Ensayo de Aptitud*

*Aerosoles* - Emplear para cada medio de cultivo no menos de las cantidades indicadas en las *Tablas 2 y 3 ó 4*, según corresponda. Extraer la muestra asépticamente utilizando el método conveniente, por congelamiento del envase o por uso de válvula continua. Colocar el contenido de todos los envases en un recipiente estéril. Agregar al menos 100 mL de una solución diluyente que se haya demostrado apropiada. Proceder según la metodología del *Ensayo de Aptitud*.

*Dispositivos médicos con guías y jeringas vacías estériles* - Emplear para cada medio no menos de las cantidades indicadas en las *Tablas 2 y 4*.

En el caso de las guías, pasar un volumen de Solución D (ver *Medios de cultivo y reactivos para ensayos microbiológicos en Reactivos y Soluciones*) no inferior a 10 veces el volumen de éstas. Recolectar los líquidos en un recipiente adecuado. En el caso de jeringas vacías, con aguja acoplada, llenar cada una de ellas con un líquido estéril que haya sido demostrado apto y vaciar el líquido a través de la misma en la unidad filtrante o en la solución diluyente. Si la jeringa no tiene aguja acoplada o para acoplar, podrá utilizarse una aguja sólo para los propósitos del ensayo. Llenar y vaciar directamente el líquido a través de la misma en la unidad filtrante o en la solución diluyente. Proceder según la metodología determinada en el *Ensayo de Aptitud*

#### **Método de siembra directa**

Transferir directamente al medio de cultivo la cantidad de muestra indicada en las *Tablas 2 y 3 ó 4* según corresponda, de modo que el volumen de producto no sea mayor del 10 % del volumen del medio, a menos que se indique de otro modo en la monografía correspondiente.

Si el producto a examinar tiene actividad antimicrobiana llevar a cabo el ensayo después de neutralizar esta actividad con un agente adecuado o por dilución en una cantidad suficiente de medio de

cultivo, según haya sido demostrado en el *Ensayo de Aptitud* de la metodología.

Cuando sea necesario usar un volumen grande del producto, probablemente sea preferible emplear un medio de cultivo concentrado preparado de tal modo que se tenga en cuenta la dilución subsiguiente. Cuando corresponda, el medio concentrado podrá agregarse directamente al producto en su envase.

[NOTA: si por el volumen o dimensiones (tamaño) de la muestra a ensayar se debe utilizar un volumen de medio demasiado grande, puede emplearse más de un frasco de cada medio de cultivo por ensayo, cuidando que los volúmenes se ajusten a las condiciones especificadas.]

*Líquidos oleosos* - Emplear para cada medio de cultivo no menos de las cantidades indicadas en las *Tablas 2 y 3*. Agregar un agente emulsionante apropiado a los medios de cultivo en concentración tal que durante el *Ensayo de Aptitud* haya demostrado ser adecuado, por ejemplo polisorbato 80 en una concentración de 10 g por litro.

*Ungüentos y cremas* - Emplear para cada medio de cultivo no menos de las cantidades indicadas en las *Tablas 2 y 4*. De ser necesario, podrá realizarse una dilución de aproximadamente 1 en 10, agregando un agente emulsionante por ejemplo Solución D. Transferir el producto diluido a los medios de cultivo.

[NOTA: agitar diariamente los medios conteniendo productos oleosos cuidando de hacerlo con suavidad preservando las condiciones anaeróbicas en el Medio Fluido de Tioglicolato.]

*Sólidos* - Emplear para cada medio no menos de las cantidades indicadas en las *Tablas 2 y 4*. Transferir una cantidad de producto o preparar una suspensión del producto en diluyente estéril en el envase primario. Transferir el material obtenido a 200 mL de medios de cultivo, o el volumen establecido en el *Ensayo de Aptitud* de la metodología y mezclar.

*Algodón purificado, gasa, apósitos quirúrgicos y dispositivos relacionados* - Emplear para cada medio de cultivo no menos de las cantidades indicadas en las *Tablas 2 y 4*. De cada envase de algodón, gasa o apósitos, extraer asépticamente 2 o más porciones de 100 a 500 mg cada una, de la parte más interna del envase. Si se trata de artículos descartables envasados individualmente, usar todo el contenido del envase. Sumergir en cada uno de los medios de cultivo según lo establecido en el *Ensayo de Aptitud*.

*Dispositivos médicos estériles* - Emplear para cada medio de cultivo no menos de las cantidades indicadas en las *Tablas 2 y 4*. Sumergir los



dispositivos completamente, ensamblados o desmontados, en cantidad suficiente de medios de cultivo, asegurando que la parte interna de las guías o conductos esté en contacto con el medio de cultivo. Si el dispositivo es demasiado grande, sumergir completamente en los medios de cultivo las porciones que deben entrar en contacto directo con el paciente. Para catéteres cortar en piezas para que todo el dispositivo esté en contacto con el medio o llenar el lumen con el medio de cultivo y luego sumergir la unidad entera. Para dispositivos en los cuales el lumen es demasiado pequeño como para permitir el paso del Medio Fluido de Tioglicolato, sustituir dicho medio por el Caldo Tioglicolato alternativo siempre que luego se incube en anaerobiosis.

### OBSERVACIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Examinar los medios de cultivo durante el período de incubación y al final del ensayo, en busca de evidencia macroscópica de desarrollo microbiano.

Tal como se indica en el apartado *Cantidad de muestra y condiciones de incubación*, si el material que se está evaluando enturbia el medio de modo que no puede determinarse fácilmente la presencia o ausencia de desarrollo microbiano mediante examen visual, transferir porciones de medio, no menores de 1mL cada una, cumplidos los 14 días de incubación, a recipientes nuevos con el mismo

medio y, a continuación, incubar el recipiente original y el de transferencia durante no menos de 4 días.

Si no se hallan evidencias de desarrollo microbiano, la muestra cumple con el ensayo de esterilidad.

Si en cambio hay evidencia de desarrollo microbiano, la muestra no cumple con el ensayo, a menos que pueda demostrarse claramente que el ensayo es inválido y que la causa de la contaminación no está relacionada con el producto.

El ensayo puede considerarse inválido sólo si se cumplen una o más de las siguientes condiciones:

- a) los resultados de los monitoreos microbiológicos (ambiente, superficies y/o personal) donde se efectuó el ensayo demuestran falla,
- b) se revela un error en el procedimiento usado en el ensayo,
- c) se halla desarrollo microbiano en los controles negativos,
- d) la identificación del microorganismo aislado revela inequívocamente que hubo fallas con respecto al material o a la técnica usados.

Si el ensayo se declara inválido, se repetirá con el mismo número de unidades de la prueba original.

Si no hay desarrollo microbiano en la repetición, el producto cumple con el ensayo de esterilidad. Si en cambio hay desarrollo microbiano, el producto no cumple con el ensayo.

**Tabla 1.** Medios de cultivo, microorganismos y condiciones de incubación

Medio	Microorganismos de prueba	Incubación	
		Temperatura	Condiciones
Medio Tioglicolato	• <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	30 - 35 °C	
	• <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027 <sup>(1)</sup>	30 - 35 °C	Aeróbicas
	• <i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 11437 <sup>(2)</sup>	30 - 35 °C	
Caldo Tioglicolato Alternativo <sup>(3)</sup>	• <i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 11437	30 - 35 °C	Anaeróbicas
Caldo digerido de caseína - soja	• <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	20 - 25 °C	
	• <i>Candida albicans</i> ATCC 10231	20 - 25 °C	Aeróbicas
	• <i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	20 - 25 °C	

(1) Como alternativa a *Pseudomonas aeruginosa*, puede utilizarse *Kocuria rhizophila* ATCC 9341.

(2) Como alternativa a *Clostridium sporogenes* y en caso de no ser requerido un esporoformador, puede utilizarse *Bacteroides vulgatus* ATCC 8482.

(3) Utilizar para ensayo de esterilidad de dispositivos médicos que contienen tubos de pequeño diámetro.

NOTA: Pueden utilizarse cepas ATCC o cepas aptas para tales fines pertenecientes a colecciones de cultivos microbianos reconocidas por la WFCC (World Federation of Culture Collections).

**Tabla 2.** Número mínimo de unidades a ensayar en relación al tamaño del lote

<i>Tamaño del lote *</i>	<i>Número mínimo de envases muestreados para cada medio**</i>
<i>Productos inyectables</i>	
≤ 100 unidades	10 % ó 4 (el que sea mayor)
> 100 - ≤ 500 unidades	10
> 500 unidades	2 % ó 20 (el que sea menor)
Parenterales de gran volumen	2 % ó 10 (el que sea menor)
<i>Antibióticos sólidos</i>	
Envases de < 5 g	20
Envases de ≥ 5 g	6
Graneles y mezclas	Ver <i>Productos sólidos a granel</i>
<i>Ofiálmicos y otros productos no inyectables</i>	
≤ 200 unidades	5 % ó 2 (el que sea mayor)
> 200 unidades	10
Si el producto a ensayar se presenta en la forma de envases monodosis, aplicar el esquema mostrado anteriormente para productos inyectables.	
<i>Dispositivos médicos</i>	
≤ 100 unidades	10 % ó 4 (el que sea mayor)
> 100 - ≤ 500 unidades	10
> 500 unidades	2 % ó 20 (el que sea menor)
<i>Productos sólidos a granel</i>	
≤ 4 envases	Todos
> 4 - ≤ 50 envases	20 % ó 4 (el que sea mayor)
> 50 envases	2 % ó 10 (el que sea mayor)

\* Si no se conoce el tamaño del lote, emplear el número máximo de envases indicado en esta tabla.

\*\* Si el contenido de un envase es suficiente para inocular los dos medios, según las cantidades indicadas en las *Tablas 3 ó 4*, esta columna establece el número de envases totales a utilizar.

**Tabla 3.** Cantidades a ensayar de cada envase para productos líquidos

<i>Contenido del envase (mL)</i>	<i>Volumen mínimo de cada envase para cada medio</i>
< 1	Todo el contenido
1 - ≤ 40	La mitad del contenido de cada envase pero no menos de 1 mL
> 40 - ≤ 100	20 mL
> 100	10 % del volumen pero no menos de 20 mL
Antibióticos (líquidos)	1 mL

**Tabla 4.** Cantidades a ensayar de cada envase para productos sólidos y semisólidos

<i>Contenido del envase</i>	<i>Cantidad mínima de cada envase para cada medio</i>
< 50 mg	Contenido completo
50 mg - < 300 mg	Mitad del contenido pero no menos de 50 mg
300 mg - ≤ 5 g	150 mg
> 5 g	500 mg
Antibióticos	150 mg
Algodón, gasa	100 mg
Suturas y otros materiales descartables	Envase completo
Dispositivos médicos	Dispositivo completo
Preparaciones insolubles, cremas y ungüentos	No menos de 200 mg de contenido de cada envase

## 690. PESAS Y BALANZAS

Los ensayos y valoraciones farmacopeicas requieren balanzas (ya sean mecánicas o electrónicas) de diferente capacidad, sensibilidad y reproducibilidad. Estas balanzas se encuentran

comprendidas en dos grandes grupos: balanzas analíticas y balanzas de precisión, las cuales difieren en sensibilidad y alcance máximo de pesada, siendo este último variable.

	Sensibilidad		Capacidad máxima
	Desde	Hasta	Hasta
Balanzas analíticas	1 µg	0,1 mg	200 g
Balanzas de precisión	1 mg	0,1 g	5.000 g

A menos que se especifique de otro modo, cuando las sustancias deban ser exactamente pesadas debe emplearse un instrumento cuyo grado de incertidumbre (error aleatorio más error sistemático) no sea mayor de 0,10 % de la lectura.

La incertidumbre en la medida es aceptable si dos veces el valor de la desviación estándar de no menos de diez pesadas, dividido por la cantidad pesada, no es mayor de 0,0010.

Para balanzas electrónicas exclusivamente, debe determinarse la mínima cantidad de sustancia a pesar por la fórmula siguiente:

$$m(mg) = 2\sigma_{n-1}(mg).1000$$

El valor de  $\sigma_{n-1}$  debe obtenerse experimentalmente para cada balanza (realizando

no menos de diez pesadas) y es independiente de la cantidad pesada, pero sí depende de la instalación, del manipuleo, de la variación de las condiciones ambientales y también del material del recipiente de pesada.

Para la calibración externa de balanzas analíticas deben emplearse pesas Clase E<sub>1</sub> o E<sub>2</sub>. Para balanzas de precisión deben utilizarse pesas Clase E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> o Clase F<sub>1</sub>.

Las pesas deben estar acompañadas de sus correspondientes certificados de calibración y validez. Las tolerancias para las Clases han sido establecidas por la Organización Internacional de Metrología Legal (OIML).

Valor nominal	Clase E <sub>1</sub>	Clase E <sub>2</sub>	Clase F <sub>1</sub>
	Tolerancia en ± mg	Tolerancia en ± mg	Tolerancia en ± mg
1 mg	0,003	0,006	0,020
2 mg	0,003	0,006	0,020
5 mg	0,003	0,006	0,020
10 mg	0,003	0,008	0,025
20 mg	0,003	0,010	0,030
50 mg	0,004	0,012	0,040
100 mg	0,005	0,016	0,050
200 mg	0,006	0,020	0,060
500 mg	0,008	0,025	0,080
1 g	0,001	0,030	0,10
2 g	0,012	0,040	0,12
5 g	0,016	0,050	0,16
10 g	0,020	0,060	0,20
20 g	0,025	0,080	0,25
50 g	0,03	0,10	0,30
100 g	0,05	0,16	0,5
200 g	0,10	0,30	1,0
500 g	0,25	0,80	2,5
1 kg	0,5	1,6	5,0
2 kg	1,0	3,0	10
5 kg	2,5	8,0	25

Estas pesas deben calibrarse periódicamente por comparación con pesas patrones trazables al kilogramo Patrón del Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) de Sévres, París. Este Patrón consiste en un cilindro de platino/iridio (90/10) de 39 mm de diámetro y 39 mm de altura, con una densidad de 21,5 g/cm<sup>3</sup>. La calibración se debe realizar con una periodicidad de 2 a 7 años como mínimo dependiendo del manipuleo, las condiciones de conservación y la frecuencia de uso.

El control de las balanzas mediante pesas patrones externas debe realizarse por lo menos una vez al año como mínimo, incluyendo ensayos de excentricidad (no aplicable a balanzas de platillo suspendido), repetitividad, esta última con no menos de diez valores y linealidad, abarcando como mínimo entre 3 y 6 valores dentro del rango de pesada.

Las pesas patrones a emplear dependerán de la sensibilidad de la balanza, debiendo abarcar necesariamente los valores de pesada que se realicen en la misma.

Sensibilidad de la balanza	Intervalo de pesas a emplear para el control
0,001mg	1 a 500 mg
0,01 mg	0,01 a 200 g
0,1 mg	0,05 a 200 g
1 mg	0,5 a 500 g
0,01 g	5 a 2.000 g
0,1 g	20 a 4.000 g

[NOTA: Las balanzas deber ser instaladas de manera tal de evitar las vibraciones y oscilaciones].

#### **Excentricidad**

Desviación en el valor de la medición causada por una carga no centrada en el platillo de pesada de la balanza. Dicha carga deberá ser de al menos un 30 % de la capacidad máxima de la balanza. Se evalúa en el centro del platillo de pesada y en cada uno de los cuatro cuadrantes de la misma. Se requiere una desviación no mayor al 0,05 %.

ofrezca esta posibilidad. El rango a abarcar durante el control dependerá de la sensibilidad de la balanza.

Dependiendo de la tolerancia requerida en los diferentes procesos se deberá realizar como mínimo el ensayo de linealidad o en virtud de la necesidad establecida, los tres ensayos mencionados.

#### **Repetibilidad**

Capacidad de respuesta de la balanza para medir idénticos valores en pesadas repetidas de la misma carga dentro del 25 y 75 % de la carga máxima, en las mismas condiciones y en un corto periodo de tiempo. Se requiere que 2 veces la desviación estándar de las pesadas, dividida por el valor certificado de la pesa utilizada no sea mayor al 0,10 %.

#### **Linealidad**

Capacidad de respuesta de la balanza para seguir una relación lineal entre el peso de la carga y el valor indicado de pesada. Se requiere para esta una desviación no mayor al 0,05 %.

#### **Verificación y control de balanzas**

Antes de comenzar con el procedimiento es necesario verificar las condiciones en las cuales se encuentran las pesas certificadas a utilizar, las condiciones del entorno donde se ubica la balanza, su correcta nivelación y tiempo de estabilización necesario. Una vez que todas estas condiciones han sido verificadas se procede a la calibración con pesas internas, siempre y cuando la balanza

# 715. SOLVENTES RESIDUALES

## 1. INTRODUCCIÓN

Este capítulo general se aplica a ingredientes farmacéuticos activos (IFA), excipientes y productos terminados. Toda sustancia o producto se encuentra sujeto al control pertinente de solventes que pudieran estar presentes en éstos.

Generalmente no se mencionan los ensayos de solventes residuales en las monografías individuales cuando los límites a aplicar cumplen con los que se especifican más adelante, ya que los solventes empleados pueden variar de un fabricante a otro.

El objetivo de este capítulo general es proporcionar las cantidades aceptables de solventes residuales en productos farmacéuticos para la seguridad del paciente. El capítulo recomienda el uso de solventes menos tóxicos y describe niveles considerados toxicológicamente aceptables para algunos solventes residuales.

Para propósitos farmacopeicos, los solventes residuales en productos farmacéuticos se definen como las sustancias químicas orgánicas volátiles que se emplean o producen durante la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos o excipientes, o en la preparación de productos terminados. Los solventes residuales no se eliminan por completo mediante los procedimientos de fabricación.

Este capítulo general no trata los solventes que se emplean deliberadamente como excipientes ni los solvatos. No obstante, se debe evaluar y justificar el contenido de solventes en tales productos.

Los productos farmacéuticos no deben contener niveles de solventes residuales superiores a los que permitan los datos de seguridad. Evitar el uso de solventes que ocasionen una toxicidad inaceptable (*Clase 1, Tabla 1*) en la producción de ingredientes farmacéuticos activos, excipientes o productos terminados, a menos que su uso pueda justificarse fehacientemente mediante una evaluación de riesgo–beneficio. Se deberá limitar el uso de solventes asociados a una toxicidad menos grave (*Clase 2, Tabla 2*) para proteger a los pacientes de posibles efectos adversos. En una situación ideal, se deberían emplear los solventes menos tóxicos (*Clase 3, Tabla 3*). En el *Apéndice 1* se proporciona la lista de todos los solventes incluidos en este capítulo general. Estas tablas y

el listado no son excluyentes.

## 2. ALCANCE

Se deberán analizar los ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y productos terminados para detectar la presencia de solventes residuales cuando se conoce que los procesos de purificación o producción dan como resultado la presencia de tales solventes.

Es necesario realizar los ensayos para los solventes que se emplean o son producidos en la purificación o fabricación de ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y productos terminados, incluso cuando el ensayo no esté indicado en la monografía individual.

Aunque los fabricantes pueden optar por realizar el ensayo al producto terminado, se puede emplear un procedimiento acumulativo para calcular los niveles de solventes residuales presentes en el producto terminado a partir de los niveles en los ingredientes usados para producir el producto terminado. Si los cálculos dan como resultado un nivel igual o inferior al proporcionado en este capítulo general, no es necesario considerar la realización del ensayo de solventes residuales al producto terminado. Sin embargo, si el nivel calculado está por encima del nivel recomendado, se debe analizar el producto terminado para determinar si el proceso de formulación redujo el nivel del solvente correspondiente hasta la cantidad aceptable. También se debe analizar un producto terminado si durante su fabricación se emplea algún solvente.

## 3. PRINCIPIOS GENERALES

### 3.1. CLASIFICACIÓN DE SOLVENTES RESIDUALES POR EVALUACIÓN DE RIESGO

La expresión “exposición diaria permitida” (EDP) se define como la ingesta máxima admisible de solventes residuales provenientes de productos farmacéuticos.

Los solventes residuales que se evalúan en este capítulo general se listan en el *Apéndice 1* según su estructura y nombre común. Los mismos han sido evaluados en función del riesgo que pueden suponer para la salud humana y colocados en una de las tres clases que figuran a continuación:

Clase de solvente residual	Evaluación
Clase 1	<p><i>Solventes que deben evitarse:</i></p> <p>Sustancias conocidas como carcinógenas para los seres humanos. Sustancias seriamente sospechosas de ser carcinógenas para los seres humanos. Sustancias que representan riesgos ambientales</p>
Clase 2	<p><i>Solventes que deben limitarse:</i></p> <p>Sustancias carcinógenas no genotóxicas en animales, o posibles agentes causantes de otras toxicidades irreversibles tales como neurotoxicidad o teratogenicidad. Solventes sospechosos de causar otras toxicidades importantes pero reversibles</p>
Clase 3	<p><i>Solventes con bajo potencial tóxico:</i></p> <p>Solventes con bajo potencial tóxico para los seres humanos; no es necesario un límite de exposición basado en el riesgo para la salud. Estos solventes tienen una EDP de 50 mg o más por día.</p>

### 3.2. OPCIONES PARA DESCRIBIR LOS LÍMITES DE SOLVENTES RESIDUALES DE CLASE 2

Existen dos opciones para establecer los límites de solventes residuales de *Clase 2*.

#### *Opción 1*

Se emplean los límites de concentración en ppm indicados en la *Tabla 2*. Éstos se calcularon empleando la ecuación que figura a continuación, suponiendo un peso de producto de 10 g administrado diariamente.

$$\text{Concentración (ppm)} = (1000 \mu\text{g}/\text{mg} \times \text{DP})/\text{dosis}$$

En este caso, la EDP se expresa en mg por día y la dosis se expresa en g por día.

Estos límites se consideran aceptables para todos los ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y productos terminados. Por lo tanto, esta opción se puede aplicar si la dosis diaria no se conoce o no ha sido fijada. Si todos los ingredientes farmacéuticos activos y excipientes de una formulación cumplen con los límites que se proporcionan en la *Opción 1*, estos componentes se pueden usar en cualquier proporción. No es necesario realizar cálculos adicionales siempre que la dosis diaria no exceda de 10 g. Los productos que se administran en dosis superiores a 10 g por día se contemplan en la *Opción 2*.

#### *Opción 2*

Componente	Cantidad en la Formulación (g)	Contenido de Acetonitrilo (ppm)	Exposición Diaria (mg)
IFA	0,3	800	0,24
Excipiente 1	0,9	400	0,36
Excipiente 2	3,8	800	3,04
Producto terminado	5,0	728	3,64

El excipiente 1 cumple con el límite de la *Opción 1*, pero el IFA, el excipiente 2 y el producto terminado no cumplen con el límite de la *Opción 1*. No obstante, el producto terminado

No se requiere que cada componente del producto terminado cumpla con los límites proporcionados en la *Opción 1*. Se puede emplear la EDP expresada en mg por día según se indica en la *Tabla 2* con la dosis diaria máxima conocida y la ecuación anteriormente mencionada, para determinar la concentración de solvente residual permitida en un producto terminado.

Tales límites se consideran aceptables, si se demuestra que el solvente residual se ha reducido al mínimo factible. Los límites deben ser realistas en cuanto a la precisión analítica, la capacidad de fabricación y la variación razonable en el proceso de fabricación. Los límites también deben reflejar las normas de fabricación actuales.

La *Opción 2* se puede aplicar sumando las cantidades de solventes residuales presentes en cada uno de los componentes del producto terminado. La suma de las cantidades de solvente por día debe ser menor que la indicada por la EDP.

A continuación, se ofrece un ejemplo de la aplicación de la *Opción 1* y la *Opción 2* para la concentración de acetonitrilo en un producto terminado. La exposición diaria permitida para el acetonitrilo es 4,1 mg por día; por lo tanto, el límite de la *Opción 1* es 410 ppm. El peso diario máximo administrado de un producto terminado es 5,0 g, el cual contiene dos excipientes. La composición del producto terminado y el contenido máximo calculado de acetonitrilo residual se muestran en la siguiente tabla:

cumple con el límite de la *Opción 2* de 4,1 mg por día y de ese modo se ajusta a los criterios de aceptación de este capítulo general.

A continuación, se ofrece otro ejemplo que emplea acetonitrilo como solvente residual. El peso diario máximo administrado de un Producto terminado es 5,0 g, el cual contiene dos

excipientes. La composición del Producto terminado y el contenido máximo calculado de acetonitrilo residual se muestran en la siguiente tabla.

Componente	Cantidad en la Formulación (g)	Contenido de Acetonitrilo (ppm)	Exposición Diaria (mg)
Fármaco	0,3	800	0,24
Excipiente 1	0,9	2000	1,80
Excipiente 2	3,8	800	3,04
Producto terminado	5,0	1016	5,08

En este ejemplo, el producto terminado no cumple con el límite de la *Opción 1* ni con el de la *Opción 2* según esta suma. El fabricante podría analizar el producto terminado para determinar si el proceso de formulación redujo el nivel de acetonitrilo.

Si, durante la formulación, el nivel de acetonitrilo no se redujo a los límites permitidos, el producto no cumple con los límites de solventes según se describen en este capítulo y el fabricante del producto farmacéutico debe tomar otras medidas para reducir la cantidad de acetonitrilo en el producto farmacéutico.

### 3.3. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

Normalmente, los solventes residuales se determinan empleando técnicas cromatográficas tales como la cromatografía de gases. Los métodos oficiales para analizar el contenido de solventes residuales se describen en la sección Identificación, Control y Cuantificación de Solventes Residuales de este capítulo general. Si están presentes solventes de Clase 3, se puede usar un método no específico como por ejemplo pérdida por secado.

### 3.4. INFORME DE NIVELES DE SOLVENTES RESIDUALES

Los elaboradores de producto terminado necesitan cierta información acerca del contenido de solventes residuales en los IFA o excipientes para cumplir con los criterios de este capítulo general. Las siguientes declaraciones se proporcionan como ejemplos aceptables de la información que podría ofrecer un proveedor de IFA o excipientes a un fabricante de productos terminados. El proveedor podría escoger alguna de las que se presentan a continuación, según corresponda:

- Es probable que estén presentes sólo solventes de *Clase 3*. La pérdida por secado es menos de 0,5%.
- Es probable que estén presentes sólo los solventes X, Y, ... de *Clase 2*. Todos se encuentran por debajo del límite de la *Opción 1*. (Aquí el fabricante mencionaría los solventes de *Clase 2* representados por X, Y, ...)

- Es probable que estén presentes sólo los solventes X, Y, ... de *Clase 2* y solventes de *Clase 3*. Los solventes residuales de *Clase 2* se encuentran por debajo del límite de la *Opción 1* y los solventes residuales de *Clase 3* se encuentran por debajo de 0,5%.

La frase “es probable que estén presentes”, según se usa en los ejemplos anteriores, hace referencia al solvente usado o producido en la etapa final de fabricación y a los solventes usados o producidos en las etapas iniciales de fabricación y que no son eliminados uniformemente mediante un proceso validado.

Si es probable que estén presentes los solventes de *Clase 1*, éstos se deberían identificar y cuantificar. Si los solventes de *Clase 2* o *Clase 3* están presentes en cantidades superiores a los límites de la *Opción 1* o 0,5%, respectivamente, éstos se deben identificar y cuantificar.

## 4. LÍMITES DE SOLVENTES RESIDUALES

### 4.1. Clase 1 (solventes que deben evitarse)

Los solventes residuales de *Clase 1* (Tabla 1) no deben emplearse en la fabricación de IFA, excipientes o productos terminados debido a inaceptable toxicidad o sus efectos ambientales perjudiciales. No obstante, si es inevitable su uso en la fabricación de un medicamento con una ventaja terapéutica significativa, sus niveles deben estar restringidos tal como se muestra en la *Tabla 1*, a menos que se indique algo diferente en la monografía individual. El solvente 1,1,1-tricloroetano se ha incluido en la *Tabla 1* debido a que representa un riesgo ambiental. El límite indicado de 1500 ppm está basado en la revisión de datos de seguridad.

Cuando se emplean o producen solventes residuales de *Clase 1* en la fabricación o purificación de IFA, excipientes o productos terminados y no son eliminados durante el proceso, estos solventes se deben identificar y cuantificar. Los procedimientos que se describen en la sección *Identificación, Control y Cuantificación de Solventes Residuales* de este capítulo general se deben aplicar siempre que sea

posible. Si éste no fuera el caso, se debe emplear un procedimiento validado apropiado.

**Tabla 1.** Solventes Residuales de *Clase 1* (Solventes que deben evitarse)

Solvente	Límite de Concentración (ppm)	Motivo
Benceno	2	Carcinógeno
Tetracloruro de carbono	4	Tóxico y presenta riesgos al medio ambiente
1,2-Dicloroetano	5	Tóxico
1,1-Dicloroetano	8	Tóxico
1,1,1-Tricloroetano	1500	Presenta riesgos al medio ambiente

#### 4.2 Clase 2 (solventes a ser limitados)

Los solventes residuales de *Clase 2* (Tabla 2) deben estar limitados en los IFA, excipientes y productos terminados debido a su toxicidad inherente. Las EDP se proporcionan con una aproximación de 0,1 mg por día y las concentraciones con una aproximación de 10 ppm. Los valores indicados no reflejan la precisión analítica necesaria del proceso de determinación.

La precisión se debe determinar como parte de la validación del procedimiento.

Si los solventes residuales de *Clase 2* están presentes en cantidades superiores a los límites de la *Opción 1*, éstos se deben identificar y cuantificar. Los procedimientos que se describen

en la sección *Identificación, Control y Cuantificación de Solventes Residuales* de este capítulo general se deben aplicar siempre que sea posible. Si éste no fuera el caso, se debe emplear un procedimiento validado apropiado. [NOTA: Los siguientes solventes residuales de *Clase 2* no se detectan con facilidad mediante las condiciones de inyección de fase gaseosa que se describen en la sección *Identificación, Control y Cuantificación de Solventes Residuales* de este capítulo general: formamida, 2-etoxietanol, 2-metoxietanol, etilenglicol, *N*-metilpirrolidona y sulfolano. Es necesario emplear otros procedimientos validados apropiados para la cuantificación de estos solventes residuales.

**Tabla 2.** Solventes residuales de *Clase 2*

Solvente	EDP (mg/día)	Límite de concentración (ppm)
Acetonitrilo	4,1	410
Ciclohexano	38,8	3880
Clorobenceno	3,6	360
Cloroformo	0,6	60
Cloruro de metileno	6,0	600
Cumeno	0,7	70
1,2-Dicloroetano	18,7	1870
<i>N,N</i> -Dimetilacetamida	10,9	1090
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	8,8	880
1,2-Dimetoxietano	1,0	100
1,4-Dioxano	3,8	380
Etilenglicol	6,2	620
2-Etoxietanol	1,6	160
Formamida	2,2	220
Hexano	2,9	290
Metanol	30,0	3000
Metilbutilcetona	0,5	50
Metilciclohexano	11,8	1180
Metilisobutilcetona	45	4500
<i>N</i> -Metilpirrolidona	5,3	530
2-Metoxietanol	0,5	50
Nitrometano	0,5	50
Piridina	2,0	200
Sulfolano	1,6	160
Tetrahidrofurano	7,2	720
Tetralina	1,0	100
Tolueno	8,9	890
Tricloroetileno	0,8	80
Xileno*	21,7	2170

\*Generalmente 60 % de *m*-xileno, 14% de *p*-xileno, 9 % de *o*-xileno con 17 % de etilbenceno.



4.3. Clase 3 (solventes con bajo potencial tóxico)

Se considera que los solventes residuales de Clase 3 (Tabla 3) son menos tóxicos y representan un riesgo menor para la salud humana que los solventes residuales de Clase 1 y Clase 2. La Clase 3 no incluye solventes que representen un riesgo para la salud humana a los niveles normalmente aceptados en productos farmacéuticos. Sin embargo, no hay estudios de carcinogenicidad o toxicidad a largo plazo para muchos de los solventes residuales de Clase 3. Los datos disponibles indican que son menos tóxicos en estudios de toxicidad a corto plazo o agudos y que son negativos en estudios de genotoxicidad.

Se considera que aquellas cantidades de solventes residuales de 50 mg por día o menos (correspondientes a 5000 ppm o 0,5 % en la

Opción 1) serían aceptables sin necesidad de justificación. Cantidades superiores pueden también ser aceptables siempre que sea autorizado por la Autoridad Reguladora competente, tomando en cuenta entre otros puntos la capacidad del proceso y las buenas prácticas de fabricación.

Si el límite de solvente de Clase 3 en una monografía individual es superior a 50 mg por día, ese solvente residual se debe identificar y cuantificar. Los procedimientos que se describen en la sección *Identificación, Control y Cuantificación de Solventes Residuales* de este capítulo general, con las debidas modificaciones a las soluciones de referencia, se deben aplicar siempre que sea posible. Si éste no fuera el caso, se debe emplear un procedimiento validado apropiado.

**Tabla 3.** Solventes residuales de Clase 3 (Limitados por las buenas prácticas de fabricación u otros requisitos basados en la calidad en IFAs, excipientes y productos terminados)

Acetato de butilo	Etol
Acetato de etilo	Éter terc-butilmetílico
Acetato de isobutilo	Éter etílico
Acetato de isopropilo	Formiato de etilo
Acetato de metilo	Heptano
Acetato de propilo	3-Metil-1-butanol
Acetona	Metiletilcetona
Ácido acético	Metilisobutilcetona
Ácido fórmico	2-Metil-1-propanol
Anisol	Pentano
1-Butanol	1-Pentanol
2-Butanol	1-Propanol
Dimetil sulfóxido	2-Propanol

#### 4.4. Otros Solventes Residuales

Los solventes residuales que figuran en la Tabla 4 también podrían interesar a los fabricantes de IFA, excipientes o productos

terminados. No obstante, no se han encontrado datos toxicológicos adecuados para fundamentar una EDP.

**Tabla 4.** Otros Solventes residuales (Para los cuales no se han encontrado datos toxicológicos adecuados)

Ácido tricloroacético	Éter isopropílico
Ácido trifluoroacético	Éter de petróleo
1,1-Dietoxipropano	Isoctano
1,1-Dimetoximetano	Metil isopropil cetona
2,2-Dimetoxipropano	Metiltetrahidrofurano

## 5. IDENTIFICACIÓN, CONTROL Y CUANTIFICACIÓN DE SOLVENTES RESIDUALES

Siempre que sea posible, la sustancia en análisis debe disolverse para liberar el solvente residual. En ocasiones puede ser aceptable que algunos de los componentes de la formulación no se disuelvan por completo. En tales casos, puede ser necesario reducir el producto farmacéutico primero a polvo fino, de manera que se pueda

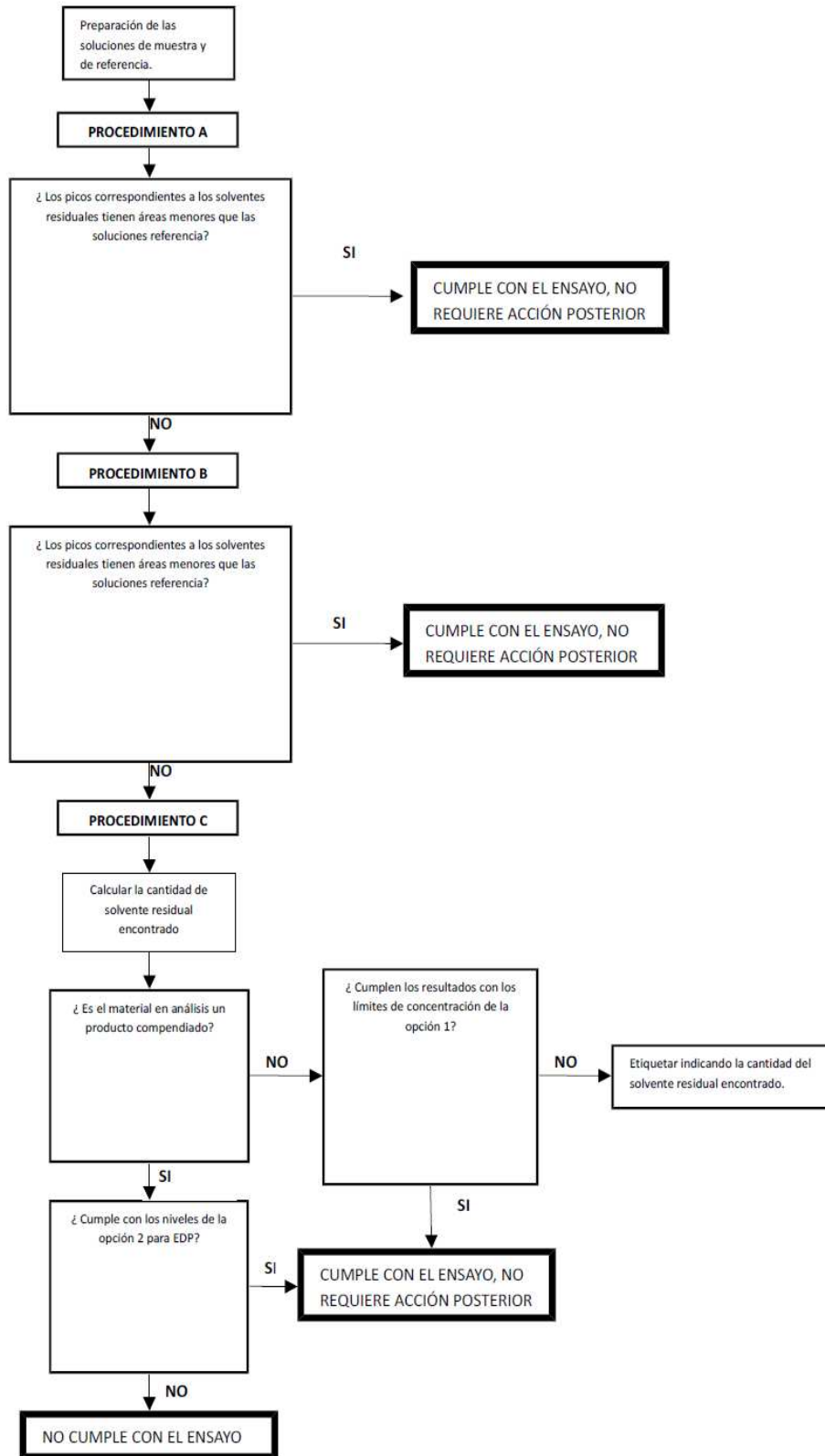
liberar cualquier solvente residual que pudiera estar presente. Esta operación debe realizarse lo más rápido posible para evitar la pérdida de solventes volátiles durante el procedimiento.

[NOTA: en los siguientes procedimientos deberá emplearse agua libre de sustancias orgánicas, para evitar la presencia de picos que interfieran significativamente en el cromatograma.

### 5.1. Solventes residuales de Clase 1 y Clase 2

Los siguientes procedimientos son útiles para identificar y cuantificar solventes residuales cuando no esté disponible la información acerca de los que pudieran estar presentes en el material. Cuando la información acerca de la presencia de solventes residuales específicos está disponible,

sólo es necesario llevar a cabo el *Procedimiento C* para cuantificar la cantidad de solventes residuales presentes. La *Figura 1* muestra un diagrama de flujo para la aplicación de los ensayos límite de solventes residuales.



**Figura 1.** Diagrama relativo a la identificación de solventes residuales y la aplicación de pruebas límite.

### 5.1.1. MATERIALES SOLUBLES EN AGUA

#### *Procedimiento A -*

*Solución Madre de referencia de Clase 1 -* [NOTA: al transferir las soluciones, colocar la punta de la pipeta justo por debajo de la superficie del líquido y mezclar.] Transferir 1,0 mL de la Mezcla de Solventes Residuales de Clase 1 SR-FA a un matraz volumétrico de 100 mL, al que previamente se han agregado aproximadamente 9 mL de dimetil sulfóxido, diluir con agua a volumen y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, al que previamente se le han agregado aproximadamente 50 mL de agua, diluir con agua a volumen y mezclar. Transferir 10,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, al que previamente se le han agregado aproximadamente 50 mL de agua, diluir con agua a volumen y mezclar.

*Solución de referencia de Clase 1 -* Transferir 1,0 mL de *Solución Madre de referencia de Clase 1* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado que contenga 5,0 mL de agua (colocar la punta de la pipeta justo por debajo de la superficie del líquido para dispensar), tapar y mezclar.

*Solución madre A de referencia de Clase 2 -* Transferir 1,0 mL de Mezcla A: Solventes Residuales de Clase 2 SR-FA a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir con agua a volumen y mezclar.

*Solución madre B de referencia de Clase 2 -* Transferir 1,0 mL de Mezcla B: Solventes Residuales de Clase 2 SR-FA a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir con agua a volumen y mezclar.

*Solución de referencia Mezcla A de Clase 2 -* Transferir 1,0 mL de *Solución madre A de referencia de Clase 2* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

*Solución de referencia Mezcla B de Clase 2 -* Transferir 5,0 mL de *Solución madre B de referencia de Clase 2* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 1,0 mL de agua, tapar y mezclar.

*Solución madre de la muestra -* Transferir aproximadamente 250 mg del material en análisis, exactamente pesados, a un matraz aforado de 25 mL, disolver y diluir con agua a volumen y mezclar.

*Solución muestra -* Transferir 5,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 1,0 mL de agua, tapar y mezclar.

*Solución de aptitud del sistema de Clase 1 -* Transferir 1,0 mL de *Solución madre de referencia de Clase 1* a un vial para muestreo de

fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de la *Solución madre de la Muestra*, tapar y mezclar.

*Sistema cromatográfico -* Emplear un cromatógrafo de gases con un detector de ionización de llama y una columna de sílice fundida de 0,32 mm × 30 m recubierta con una capa de fase de 6 % cianopropil fenil y 94 % dimetilpolisiloxano de 1,8 μm o una columna macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recubierta con una capa de fase 6 % cianopropil fenil y 94 % dimetilpolisiloxano de 3,0 μm. El gas transportador es nitrógeno o helio con una velocidad lineal de aproximadamente 35 cm por segundo y una relación de partición de 1:5 [NOTA: la relación de partición puede modificarse para optimizar la sensibilidad]. Mantener la temperatura de la columna a 40 °C durante 20 minutos, luego elevarla a una velocidad de 10 °C por minuto hasta 240 °C y mantenerla a 240 °C durante 20 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 140 °C y 250 °C, respectivamente. Inyectar en el cromatógrafo la *Solución de referencia de Clase 1*, la *Solución de aptitud del sistema de Clase 1* y la *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, y registrar los cromatogramas según se indica en *Procedimiento*: la relación señal-ruido del 1,1,1-tricloroetano en la *Solución de referencia de Clase 1* no debe ser menor de 5; la relación señal-ruido de cada pico en la *Solución de aptitud del sistema de Clase 1* no debe ser menor de 3; y la resolución *R* entre acetonitrilo y cloruro de metileno en la *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2* no debe ser menor de 1,0.

*Procedimiento -* [NOTA: se recomienda incrementar la temperatura de la línea de transferencia entre corridas para eliminar cualquier condensación potencial de los solventes.] Inyectar por separado en el cromatógrafo (siguiendo alguno de los parámetros operativos para el inyector de fase gaseosa descritos en la *Tabla 5*) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1 mL) de *Solución de referencia de Clase 1*, *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, *Solución de referencia Mezcla B de Clase 2* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Si la respuesta de cualquier pico diferente del pico de 1,1,1-tricloroetano en la *Solución muestra* es mayor o igual a la del pico correspondiente en la *Solución de referencia de Clase 1* o en la *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, o en la *Solución de referencia Mezcla B de Clase 2*, o si la respuesta del pico de 1,1,1-tricloroetano es mayor o igual a 150 veces la respuesta del pico correspondiente a 1,1,1-tricloroetano en la *Solución de Referencia de Clase 1*, llevar a cabo el *Procedimiento B* para verificar la identidad del

pico; si esto no sucediera, el material cumple con los requisitos de este ensayo.

**Tabla 5. Parámetros Operativos para el Inyector de Fase Gaseosa**

	Parámetros Operativos para el Inyector de Fase Gaseosa.		
	1	2	3
Temperatura de equilibrio (°)	80	105	80
Tiempo de equilibrio (min)	60	45	45
Temperatura de línea de transferencia (°) (si corresponde)	85	110	105
Temperatura de jeringa (°) (si corresponde)	80-90	105-115	80-90
Tiempo de presurización (s) (si corresponde)	≥60	≥60	≥60
Volumen de inyección (mL) <sup>*</sup>	1	1	1

Gas transportador: nitrógeno o helio a una presión adecuada

<sup>\*</sup> O seguir las recomendaciones del fabricante del instrumento, siempre y cuando se cumplan los criterios del método. Se permite inyectar una cantidad menor a la citada siempre y cuando se logre la sensibilidad adecuada.

*Procedimiento B -*

*Solución madre de referencia de Clase 1, Solución de referencia de Clase 1, Solución madre A de referencia de Clase 2, Solución madre B de referencia de Clase 2, Solución de referencia Mezcla A de Clase 2, Solución de referencia Mezcla B de Clase 2, Solución madre de la muestra, Solución muestra y Solución de aptitud del sistema de Clase 1* - Preparar según se indica en *Procedimiento A*.

*Sistema cromatográfico* - Emplear un cromatógrafo de gases con un detector de ionización de llama y una columna de sílice fundida de 0,32 mm × 30 m recubierta con una capa de fase de polietilenglicol (PM aprox. 15.000) de 0,25 µm o una columna macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recubierta con una capa de fase de polietilenglicol (PM aprox. 15.000) de 0,25 µm. El gas transportador es nitrógeno o helio con una velocidad lineal de aproximadamente 35 cm por segundo y una relación de partición de 1:5 [NOTA: la relación de partición puede modificarse para optimizar la sensibilidad]. Mantener la temperatura de la columna a 50 °C durante 20 minutos, luego elevarla a una velocidad de 6 °C por minuto hasta 165 °C y mantenerla a 165 °C durante 20 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 140 °C y 250 °C, respectivamente. Inyectar en el cromatógrafo la *Solución de referencia de Clase 1* y la *Solución de aptitud del sistema de Clase 1*, y registrar los cromatogramas según se indica en *Procedimiento*: la relación señal-ruido del benceno en la *Solución de referencia de Clase 1* no deber ser menor de 5; la relación señal-ruido de cada pico en la *Solución de aptitud del sistema de Clase 1* no debe ser menor de 3; y la resolución *R* entre acetonitrilo y *cis*-dicloroetano en la *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2* no deber ser menor de 1,0.

*Procedimiento* - [NOTA: se recomienda incrementar la temperatura de la línea de transferencia entre corridas para eliminar cualquier condensación potencial de los

solventes]. Inyectar por separado en el cromatógrafo (siguiendo alguno de los parámetros operativos para el inyector de fase gaseosa, descritos en la *Tabla 5*) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de *Solución de referencia de Clase 1*, *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, *Solución de referencia Mezcla B de Clase 2* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Si las respuestas de los picos en la *Solución muestra*, identificados en el *Procedimiento A*, son iguales o mayores que los picos correspondientes en la *Solución de referencia de Clase 1* o en la *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, o en la *Solución de referencia Mezcla B de Clase 2*, llevar a cabo el *Procedimiento C* para cuantificar los picos; si esto no sucediera, el material cumple con los requisitos de este ensayo.

*Procedimiento C -*

*Solución madre de referencia de Clase 1, Solución de referencia de Clase 1, Solución madre A de referencia de Clase 2, Solución de referencia Mezcla A de Clase 2, Solución madre de la muestra, Solución muestra y Solución de aptitud del sistema de Clase 1*—Preparar según se indica en *Procedimiento A*.

*Solución madre de referencia* - [NOTA: preparar por separado una *Solución madre de referencia* para cada pico identificado y verificado mediante los *Procedimientos A* y *B*. Para los solventes de *Clase 1* diferentes de 1,1,1-tricloroetano, preparar la primera dilución según se indica para la primera dilución en *Solución madre de referencia de Clase 1, Procedimiento A*]. Transferir un volumen, exactamente medido, de cada Estándar de Referencia individual correspondiente a cada pico de solvente residual identificado y verificado mediante los *Procedimientos A* y *B* a un recipiente adecuado y diluir cuantitativamente con agua y, si fuera necesario, en diluciones sucesivas, para obtener una solución con una concentración final de 1/20 del valor indicado en

la *Tabla 1* o *Tabla 2* (en *Límite de Concentración*).

*Solución de referencia* - Transferir 1,0 mL de esta solución a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado, agregar 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

*Solución muestra con una cantidad conocida agregada* - [NOTA: preparar por separado una *Solución muestra con una cantidad conocida agregada* para cada pico identificado y verificado mediante los *Procedimientos A* y *B*]. Transferir 5,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa apropiado, agregar 1,0 mL de *Solución madre de Referencia*, tapar y mezclar.

*Sistema cromatográfico* - [NOTA: si se verifica que los resultados del *Procedimiento A* son inferiores a los del *Procedimiento B*, se puede sustituir el *Sistema cromatográfico* del *Procedimiento B*]. Emplear un cromatógrafo de gases con un detector de ionización de llama y una columna de sílice fundida de 0,32 mm × 30 m recubierta con una capa de fase de 6 % cianopropil fenil y 94 % dimetilpolisiloxano de 1,8 μm o una columna macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recubierta con una capa de fase 6 % cianopropil fenil y 94 % dimetilpolisiloxano de 3,0 μm. El gas transportador es nitrógeno o helio con una velocidad lineal de aproximadamente 35 cm por segundo y una relación de partición de 1:5 [NOTA: la relación de partición puede modificarse para optimizar la sensibilidad]. Mantener la temperatura de la columna a 40 °C durante 20 minutos, luego elevarla a una velocidad de 10 °C por minuto hasta 240 °C y mantenerla a 240 °C durante 20 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 140 °C y 250 °C, respectivamente. Inyectar en el cromatógrafo la *Solución de referencia de Clase 1*, la *Solución de aptitud del sistema de Clase 1* y la *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, y registrar los cromatogramas según se indica en *Procedimiento*. La relación señal-ruido del 1,1,1-tricloroetano en la *Solución de referencia de Clase 1* no debe ser menor de 5; la relación señal-ruido de cada pico en la *Solución de aptitud del sistema de Clase 1* no debe ser menor de 3; y la resolución *R* entre acetonitrilo y cloruro de metileno en la *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2* no debe ser menor de 1,0.

*Procedimiento* - [NOTA: se recomienda incrementar la temperatura de la línea de transferencia entre corridas para eliminar cualquier condensación potencial de los solventes]. Inyectar por separado en el cromatógrafo (siguiendo alguno de los parámetros operativos para el inyector de fase gaseosa descritos en la *Tabla 5*) volúmenes iguales de fase gaseosa (aproximadamente

1,0 mL) de *Solución de referencia*, *Solución muestra* y *Solución muestra con una cantidad conocida agregada*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad, en ppm, de cada solvente residual encontrado en el material en análisis, por la fórmula siguiente:

$$5(C/P)[r_M/(r_E - r_M)]$$

en donde *C* es la concentración, en μg por mL, del Estándar de Referencia correspondiente en la *Solución madre de referencia*; *P* es el peso, en g, del material en análisis empleado para preparar la *Solución madre de la muestra*; y *r<sub>M</sub>* y *r<sub>E</sub>* son las respuestas de los picos de cada solvente residual obtenidas a partir de la *Solución muestra* y la *Solución muestra con una cantidad conocida agregada*, respectivamente.

### 5.1.2. MATERIALES INSOLUBLES EN AGUA

#### *Procedimiento A* -

[NOTA: se puede usar dimetil sulfóxido como solvente alternativo en lugar de dimetilformamida].

*Solución madre de referencia de Clase 1* - Transferir 1,0 mL de Mezcla de Solventes Residuales de Clase 1 SR-FA a un matraz aforado de 100 mL, al que previamente se han agregado aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir con el mismo solvente a volumen y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL, al que previamente se han agregado aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir con el mismo solvente a volumen y mezclar (reservar una porción de esta solución para la *Solución de aptitud del sistema de Clase 1*). Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL, diluir con dimetilformamida a volumen y mezclar.

*Solución de referencia de Clase 1* - Transferir 1,0 mL de *Solución madre de referencia de Clase 1* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

*Solución madre A de referencia de Clase 2* - Transferir 1,0 mL de Mezcla A: Solventes Residuales de Clase 2 SR-FA a un matraz volumétrico de 100 mL, al que previamente se han agregado aproximadamente 80 mL de dimetilformamida, diluir con el mismo solvente a volumen y mezclar.

*Solución madre B de referencia de Clase 2* - Transferir 0,5 mL de Mezcla B: Solventes Residuales de Clase 2 SR-FA a un matraz volumétrico de 10 mL, diluir con dimetilformamida a volumen y mezclar. Ésta es la *Solución Madre B de referencia de Clase 2*.

*Solución de referencia Mezcla A de Clase 2* - Transferir 1,0 mL de *Solución madre A de*

referencia de Clase 2 a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

*Solución de referencia Mezcla B de Clase 2* - Transferir 1,0 mL de *Solución madre B de referencia de Clase 2* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

*Solución madre de la muestra* - Transferir aproximadamente 500 mg del material en análisis, exactamente pesado, a un matraz aforado de 10 mL, disolver y diluir con dimetilformamida a volumen y mezclar.

*Solución muestra* - Transferir 1,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

*Solución de aptitud del sistema de Clase 1* - Mezclar 5 mL de la *Solución madre de la muestra* con 0,5 mL de la dilución intermedia reservada de la *Solución madre de referencia de Clase 1*. Transferir 1,0 mL de esta solución a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

*Sistema Cromatográfico* - Emplear un cromatógrafo de gases con un detector de ionización de llama y una columna macrocapilar de 0,53 mm × 30 m recubierta con una capa de fase 6% cianopropil fenil y 94% dimetilpolisiloxano de 3,0 µm. El gas transportador es helio con una velocidad lineal de aproximadamente 35 cm por segundo y una relación de partición de 1:3 [NOTA: la relación de partición puede modificarse para optimizar la sensibilidad]. Mantener la temperatura de la columna a 40 °C durante 20 minutos, luego aumentarla a una velocidad de 10 °C por minuto hasta 240 °C y mantenerla a 240 °C durante 20 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 140 °C y 250 °C, respectivamente. Inyectar en el cromatógrafo la *Solución de referencia de Clase 1*, la *Solución de aptitud del Sistema de Clase 1* y la *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, y registrar los cromatogramas según se indica en *Procedimiento*: la relación señal-ruido de 1,1,1-tricloroetano en la *Solución de referencia de Clase 1* no debe ser menor de 5; la relación señal-ruido de cada pico en la *Solución de aptitud del sistema de Clase 1* no debe ser menor de 3; y la resolución *R* entre acetonitrilo y cloruro de metileno en la *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2* no debe ser menor de 1,0.

*Procedimiento* - [NOTA: se recomienda incrementar la temperatura de la línea de transferencia entre corridas para eliminar cualquier condensación potencial de los solventes] Inyectar por separado en el cromatógrafo (usar los parámetros operativos para el inyector de fase gaseosa descritos en la

columna 3 de la *Tabla 5* con una presión del vial de 10 psi) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de *Solución de referencia de Clase 1*, *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, *Solución de referencia Mezcla B de Clase 2* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Si la respuesta de cualquier pico diferente del pico de 1,1,1-tricloroetano, en la *Solución muestra* es mayor o igual al pico correspondiente en la *Solución de referencia de Clase 1* o en la *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2* o en la *Solución de referencia Mezcla B de Clase 2*, o si la respuesta del pico de 1,1,1-tricloroetano es mayor o igual a 150 veces la respuesta del pico correspondiente a 1,1,1-tricloroetano en la *Solución de referencia de Clase 1*, llevar a cabo el *Procedimiento B* para verificar la identidad del pico; si esto no sucediera, el artículo cumple con los requisitos de este ensayo.

#### *Procedimiento B* –

*Solución madre de referencia de Clase 1*, *Solución referencia de Clase 1*, *Solución de aptitud del sistema de Clase 1*, *Solución madre A de referencia de Clase 2*, *Solución madre B de referencia de Clase 2*, *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, *Solución de referencia Mezcla B de Clase 2*, *Solución madre de la muestra* y *Solución muestra* - Preparar según se indica en *Procedimiento A*.

*Sistema Cromatográfico* - Proceder según se indica en *Procedimiento B* en *Materiales Solubles en Agua* con una relación de partición de 1:3 [NOTA: la relación de partición puede modificarse para optimizar la sensibilidad].

*Procedimiento* - [NOTA: se recomienda incrementar la temperatura de la línea de transferencia entre corridas para eliminar cualquier condensación potencial de los solventes]. Inyectar por separado en el cromatógrafo (usar los parámetros operativos para inyector de fase gaseosa descritos en la columna 3 de la *Tabla 5* con una presión del vial de 10 psi) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de *Solución de referencia de Clase 1*, *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2*, *Solución de referencia Mezcla B de Clase 2* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Si la respuesta de los picos identificados en la *Solución muestra* en el *Procedimiento A* son mayores o iguales a los picos correspondientes en la *Solución de referencia de Clase 1* o en la *Solución de referencia Mezcla A de Clase 2* o en la *Solución de referencia Mezcla B de Clase 2*, llevar a cabo el *Procedimiento C* para cuantificar los picos; si

esto no sucediera, el material cumple con los requisitos de este ensayo.

#### *Procedimiento C -*

*Solución madre de referencia de Clase 1, Solución de referencia de Clase 1, Solución de aptitud del Sistema de Clase 1, Solución madre A de referencia de Clase 2 y Solución de referencia Mezcla A de Clase 2 -* Proceder según se indica en *Procedimiento A*.

*Solución madre de referencia -* [NOTA: preparar por separado una *Solución madre de referencia* para cada pico identificado y verificado mediante los *Procedimientos A y B*. Para solventes de *Clase 1* diferentes de 1,1,1-tricloroetano, preparar la primera dilución según se indica para la primera dilución en *Solución madre de referencia de Clase 1* en el *Procedimiento A*.] Transferir un volumen, exactamente medido, de cada Estándar de Referencia individual correspondiente a cada pico de solvente residual identificado y verificado mediante los *Procedimientos A y B* a un recipiente adecuado y diluir cuantitativamente con agua, y si fuera necesario en diluciones sucesivas, para obtener una solución con una concentración final de 1/20 del valor especificado en la *Tabla 1* o *Tabla 2* (en *Límite de Concentración*).

*Solución de referencia -* Transferir 1,0 mL de la *Solución madre de referencia* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

*Solución madre de la muestra -* Proceder según se indica en *Procedimiento A*.

*Solución muestra -* Transferir 1,0 mL de la *Solución madre de la muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, que contenga 5,0 mL de agua, tapar y mezclar.

*Solución muestra con una cantidad conocida agregada -* [NOTA: preparar por separado una *Solución muestra con una cantidad conocida agregada* para cada pico identificado y verificado mediante los *Procedimientos A y B*]. Transferir 1,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un vial para muestreo de fase gaseosa adecuado, agregar 1 mL de *Solución madre de referencia* y 4,0 mL de agua, tapar y mezclar.

*Sistema Cromatográfico -* Proceder según se indica en *Procedimiento C* en *Materiales Solubles en Agua*.

*Procedimiento -* [NOTA: se recomienda incrementar la temperatura de la línea de transferencia entre corridas para eliminar

cualquier condensación potencial de los solventes]. Inyectar por separado en el cromatógrafo (usar los parámetros operativos para el inyector de fase gaseosa descritos en la columna 3 de la *Tabla 5* con una presión del vial de 10 psi) volúmenes iguales de la fase gaseosa (aproximadamente 1,0 mL) de *Solución de referencia, Solución muestra y Solución muestra con una cantidad conocida agregada*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad, en ppm, de cada solvente residual encontrado en el material en análisis, por la fórmula siguiente:

$$10(C/P)[r_M/(r_E - r_M)]$$

en donde *C* es la concentración, en µg por mL, del Estándar de Referencia correspondiente en la *Solución madre de referencia*; *P* es el peso, en g, del material en análisis empleado para preparar la *Solución madre de la muestra*; y *r<sub>M</sub>* y *r<sub>E</sub>* son las respuestas de los picos de cada solvente residual obtenidas a partir de la *Solución muestra* y la *Solución muestra con una cantidad conocida agregada*, respectivamente.

#### 5.2. Solventes Residuales de Clase 3

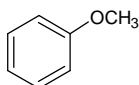


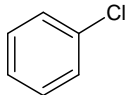
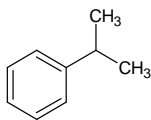
Si están presentes los solventes de *Clase 3*, el nivel de solventes residuales se puede determinar según se indica en 680. *Pérdida por secado* cuando la monografía del material en análisis incluye un procedimiento de pérdida por secado que especifique un límite superior de no más de 0,5 % (de acuerdo con la *Opción 1* en este capítulo general), o se puede realizar una determinación específica del solvente. Si la monografía del material en análisis no incluye un procedimiento de pérdida por secado o si el límite de solvente de *Clase 3* en una monografía individual es superior a 50 mg por día (lo que corresponde a 5000 ppm o 0,5 % en la *Opción 1*), el solvente residual de *Clase 3* individual o los solventes presentes en el material en análisis se deben identificar y cuantificar, aplicando los procedimientos descritos anteriormente, con las debidas modificaciones a las soluciones de referencia, siempre que sea posible. Si éste no fuera el caso, se debe emplear un procedimiento validado apropiado.

#### LISTA DEL APÉNDICE 1


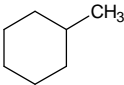
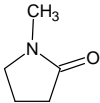

Ver la *Tabla 6. Apéndice 1. Lista de Solventes Residuales incluidos en este capítulo general.*



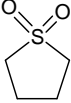

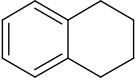
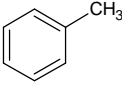
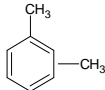
**Tabla 6.** Apéndice 1. Lista de Solventes Residuales incluidos en este capítulo general.

Solvente	Otros nombres	Estructura	Clase
Acetato de butilo	Éster butílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Clase 3
Acetato de etilo	Éster etílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	Clase 3
Acetato de isobutilo	Éster isobutílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Clase 3
Acetato de isopropilo	Éster isopropílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	Clase 3
Acetato de metilo	Éster metílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	Clase 3
Acetato de propilo	Éster propílico del ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Clase 3
Acetona	2-Propanona Propan-2-ona	$\text{CH}_3\text{COCH}_3$	Clase 3
Acetonitrilo		$\text{CH}_3\text{CN}$	Clase 2
Ácido acético	Ácido etanoico	$\text{CH}_3\text{COOH}$	Clase 3
Ácido fórmico		$\text{HCOOH}$	Clase 3
Anisol	Metoxibenceno		Clase 3
Benceno	Benzol		Clase 1
1-Butanol	Alcohol <i>n</i> -butílico Butan-1-ol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	Clase 3
2-Butanol	Alcohol <i>sec</i> -butílico Butan-2-ol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	Clase 3
Ciclohexano	Hexametileno		Clase 2
Clorobenceno			Clase 2
Cloroformo	Triclorometano	$\text{CHCl}_3$	Clase 2
Cloruro de metileno	Diclorometano	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Clase 2
Cumeno	Isopropilbenceno (1-Metiletil)benceno		Clase 2
1,2-Dicloroetano	<i>Sim</i> -Dicloroetano Dicloruro de etileno Cloruro de etileno	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	Clase 1
1,1-Dicloroetano	1,1-Dicloroetileno Cloruro de vinilideno	$\text{H}_2\text{C}=\text{CCl}_2$	Clase 1
1,2-Dicloroetano	1,2-Dicloroetileno Dicloruro de acetileno	$\text{ClHC}=\text{CHCl}$	Clase 2
<i>N,N</i> -Dimetilacetamida	DMA	$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	Clase 2
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	DMF	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	Clase 2
Dimetil sulfóxido	Metilsulfonilmetano Metil sulfóxido DMSO	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	Clase 3
1,2-Dimetoxietano	Éter dimetílico de etilenglicol Monoglisma Dimetil celosolve	$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Clase 2

**Tabla 6 – continuación.** Apéndice 1. Lista de Solventes Residuales incluidos en este capítulo general.

Solvente	Otros nombres	Estructura	Clase
1,4-Dioxano	<i>p</i> -dioxano [1,4] Dioxano		Clase 2
Etanol	Alcohol etílico	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	Clase 3
Éter <i>terc</i> -butilmetílico	2-Metoxi-2-metilpropano	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	Clase 3
Éter etílico	Éter dietílico Etoxietano 1,1'-Oxibisetano	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Clase 3
Etilenglicol	1,2-Dihidroxietano 1,2-Etanodiol	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Clase 2
2-Etoxietanol	Celosolve	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Clase 2
Formamida	Metanamida	HCONH <sub>2</sub>	Clase 2
Formiato de etilo	Éster etílico del ácido fórmico	HCOOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Clase 3
Heptano	<i>n</i> -Heptano	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	Clase 3
Hexano	<i>n</i> -Hexano	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	Clase 2
Metanol	Alcohol metílico	CH <sub>3</sub> OH	Clase 2
3-Metil-1-butanol	Alcohol isoamílico Alcohol isopentílico 3-Metilbutan-1-ol	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Clase 3
Metilbutilcetona	2-Hexanona Hexan-2-ona	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	Clase 2
Metilciclohexano	Ciclohexilmetano		Clase 2
Metiletilcetona	2-Butanona MEK Butan-2-ona	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	Clase 3
Metil isobutil cetona	4-Metilpentan-2-ona MIBK 4-Metil-2-pentanona	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Clase 3
<i>N</i> -Metilpirrolidona	1-Metilpirrolidin-2-ona 1-Metil-2-pirrolidona		Clase 2
2-Metil-1-propanol	Alcohol isobutílico 2-Metilpropan-1-ol	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> OH	Clase 3
2-Metoxietanol	Metil celosolve	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Clase 2
Nitrometano		CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	Clase 2
Pentano	<i>n</i> -Pentano	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	Clase 3
1-Pentanol	Alcohol amílico Pentan-1-ol Alcohol pentílico	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	Clase 3
Piridina			Clase 2
1-Propanol	Propan-1-ol Alcohol propílico	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Clase 3
2-Propanol	Propan-2-ol Alcohol isopropílico	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	Clase 3

**Tabla 6 – continuación.** Apéndice 1. Lista de Solventes Residuales incluidos en este capítulo general.

Solvente	Otros nombres	Estructura	Clase
Sulfolano	1,1-Dióxido de tetrahidrotiofeno		Clase 2
Tetracloruro de carbono	Tetraclorometano	CCl <sub>4</sub>	Clase 1
Tetrahidrofurano	Óxido de tetrametileno Oxaciclopentano		Clase 2
Tetralina	1,2,3,4-Tetrahidronaftaleno		Clase 2
Tolueno	Metilbenceno		Clase 2
1,1,1-Tricloroetano	Metilcloroformo	CH <sub>3</sub> CCl <sub>3</sub>	Clase 1
1,1,2-Tricloroetano	Tricloroetileno	HCIC=CCl <sub>2</sub>	Clase 2
Trietilamina	<i>N,N</i> -Dietiletanamina	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Clase 3
Xileno*	Dimetilbenceno Xilol		Clase 2

\* Usualmente 60 % de *m*-xileno, 14 % de *p*-xileno, 9% de *o*-xileno con 17 % de etil benceno

## **TEXTOS DE INFORMACIÓN GENERAL**

## 1005. AGUA CALIDAD FARMACÉUTICA

El agua es la principal materia prima utilizada en la industria farmacéutica. Puede ser empleada como excipiente, en pasos de síntesis, en la manufactura de productos terminados o como agente de limpieza de reactores, equipamiento, materiales de envase primario y otros.

Según el proceso farmacéutico del que se trate, se requerirán distintos grados de calidad de agua. El control de la calidad del agua, incluyendo su calidad microbiológica, es un importante desafío para la industria farmacéutica.

### CLASIFICACIÓN Y REQUERIMIENTOS DEL AGUA

#### Agua Potable

Con la denominación de Agua Potable de suministro público y Agua Potable de uso domiciliario, se entiende la que es apta para la alimentación y uso doméstico: no deberá contener sustancias o cuerpos extraños de origen biológico, orgánico, inorgánico o radiactivo en tenores tales que la hagan peligrosa para la salud. Deberá presentar sabor agradable y ser prácticamente incolora, inodora, límpida y transparente (*Art. 982 – Res MSyAS N°494 del 7.07.94*).

El Agua Potable no está descripta por una monografía de la Farmacopea Argentina pero debe cumplir con los requisitos especificados para *Agua Potable* en *Código Alimentario Argentino. Ley Nacional 18.284/69, Capítulo XII: Bebidas Hídricas, Agua y Agua Gasificada*. Sin embargo, debe analizarse la calidad del Agua Potable en el lugar de manufactura para corroborar su adecuación a los parámetros de calidad establecidos. El agua potable puede ser empleada en la síntesis química y en las primeras etapas de limpieza de los equipos empleados en los procesos farmacéuticos de manufactura a menos que existan requerimientos técnicos específicos o requerimientos de mayor calidad de agua. Es el agua de alimentación definida para la producción de Agua Calidad Farmacéutica.

#### Agua para Inyectables

El Agua para Inyectables es el agua utilizada para la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral y cualquier otro uso indicado en esta Farmacopea.

Durante la producción y almacenamiento del *Agua para Inyectables* deben tomarse las medidas apropiadas para asegurar un adecuado control microbiológico (véase consideraciones microbiológicas).

El Agua para Inyectables debe cumplir con los requisitos especificados en la monografía de *Agua para Inyectables* en esta farmacopea.

#### Agua Purificada

El Agua Purificada es el agua para la preparación de todos los medicamentos que no requieran el uso de *Agua para Inyectables* a menos que la monografía del producto especifique otra calidad de agua.

Durante la producción y almacenamiento del *Agua Purificada* deben tomarse las medidas apropiadas para asegurar un adecuado control microbiológico (véase consideraciones microbiológicas).

El Agua Purificada debe cumplir con los requisitos especificados en la monografía de *Agua Purificada* en esta Farmacopea.

### CALIDAD DE AGUA SEGÚN EL USO FARMACÉUTICO

La calificación y validación de los sistemas de obtención, almacenamiento y distribución de agua resultan fundamentales para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

La calidad de agua a emplear se determina en función de la naturaleza y del uso especificado del producto final y de la etapa del proceso en la cual el agua es empleada.

A continuación se especifica la calidad de agua requerida según el uso de la misma.

#### Agua utilizada como excipiente en la formulación final

El agua es el excipiente más comúnmente empleado en la fabricación de productos farmacéuticos y la calidad requerida depende del uso para el cual esté definido el producto final. En este se distinguen dos grupos: el de productos medicinales estériles y el de productos medicinales no estériles.

**Tabla 1.** Agua utilizada en la preparación de Productos Medicinales Estériles

Productos	Calidad de Agua Requerida
Parenterales	Agua para Inyectables
Oftálmicos	Agua Purificada

Soluciones de Hemofiltración	Agua para Inyectables
Soluciones de Hemodiafiltración	Agua para Inyectables
Soluciones de Irrigación	Agua para Inyectables
Soluciones para Diálisis Peritoneal	Agua para Inyectables
Soluciones para Nebulizar	Agua Purificada
Preparaciones Óticas y Nasales	Agua Purificada
Preparaciones de uso dérmico	Agua Purificada

**Tabla 2.** Agua utilizada en la preparación de Productos Medicinales no Estériles

<b>Productos</b>	<b>Calidad de Agua Requerida</b>
Preparaciones Orales	Agua Purificada
Preparaciones de uso dérmico	Agua Purificada
Preparaciones Óticas y Nasales	Agua Purificada
Preparaciones de uso Vaginal y Rectal	Agua Purificada
Preparaciones de soluciones concentradas para hemodiálisis	Agua Purificada

**Tabla 3.** Agua utilizada durante la elaboración de productos medicinales que no se encontrará presente en la formulación final

<b>Elaboración</b>	<b>Calidad de Agua Requerida</b>
Granulación	Agua Purificada
Recubrimiento de Comprimidos	Agua Purificada
Usada en la formulación previo a una liofilización no estéril	Agua Purificada
Usada en la formulación previo a una liofilización estéril	Agua para Inyectables

**Tabla 4.** Agua utilizada en el lavado de equipos, envases, insertos, tapas y tapones.

<b>Etapas de limpieza</b>	<b>Producto</b>	<b>Calidad de Agua Requerida</b>
Iniciales de lavado	No estéril	Agua Potable
Final de lavado	No estéril	Agua Purificada o la misma calidad de agua que se utiliza en la elaboración del producto si es de mayor calidad que el Agua Purificada.
Iniciales de lavado	Estéril	Agua Purificada
Final de lavado	Estéril no parenteral	Agua Purificada o la misma calidad de agua que se utiliza en la elaboración del producto si es de mayor calidad que el Agua Purificada.
Final de lavado	Estéril parenteral	Agua para Inyectables.

## 1033. CUIDADOS PALIATIVOS (correcciones)

### COLORHIDRATO DE METADONA 1 % SOLUCIÓN ORAL (JARABE)

Metadona, Clorhidrato de .....	1,0 g
Metilparabeno.....	0,08 g
Propilparabeno.....	0,02 g
Ácido cítrico monohidrato.....	0,1 g
Sorbitol 70%.....	45 mL
Esencia de frutilla.....	0,15 mL
Glicerina.....	5 mL
Agua purificada c.s.p.....	100,0 mL

**Preparación** - Disolver el metilparabeno y el propilparabeno en 40 mL de agua purificada previamente calentada aproximadamente a 90 °C. Enfriar, agregar el ácido cítrico previamente disuelto en 3 mL de agua purificada. Agregar el clorhidrato de metadona agitando hasta disolución. Agregar la esencia de frutilla a la glicerina y luego el sorbitol. Agregar esta solución a la solución que contiene el clorhidrato de metadona. Filtrar y lavar el filtro con agua purificada hasta completar 100,0 mL. [NOTA: el agregado de esencia de frutilla se puede omitir en caso de no contar con ella.]

**Conservación** - En envases inactínicos de cierre perfecto, a temperatura ambiente.

**Caracteres generales** - Líquido límpido, libre de elementos extraños.

### GEL PARA MUCOSITIS (TÓPICO)

Vitamina A, Palmitato de (1.000.000 UI/mL).....	0,125 mL
Nistatina.....	0,50 g
Vitamina E.....	1,0 g
Lidocaína, Clorhidrato de .....	2,0 g
Hidrocortisona.....	1,0 g
Sacarina Sódica.....	0,50 g
Metilparabeno.....	0,08 g
Propilparabeno.....	0,02 g
Carbómero .....	2,5 g
Polisorbato 20.....	0,20 g
Esencia de Limón.....	0,1 mL
Sorbitol 70 %.....	20 mL
Trietanolamina.....	2 mL
Agua Destilada c.s.p.....	100,0 mL

**Preparación** - Disolver el metilparabeno y el propilparabeno en 40 mL de agua destilada calentada aproximadamente a 90 °C. Agregar la sacarina sódica y agitar hasta disolución. Agregar el clorhidrato de lidocaína y agitar hasta disolución. Dejar enfriar. Agregar el carbómero, dejar humectar el tiempo necesario para que gelifique y agitar hasta obtener una suspensión uniforme.

Tamizar la nistatina, transferir a un mortero con la hidrocortisona y triturar con la mezcla de vitamina A, vitamina E y polisorbato 20 agregada a 20 mL de agua destilada. Homogeneizar. Agregar a la suspensión preparada inicialmente y agitar hasta homogeneizar. Agregar una solución preparada a partir de esencia de limón en sorbitol previamente homogeneizada y completar a 100,0 mL con agua destilada. Agregar la trietanolamina y agitar hasta que se forme el gel.

## 1035. EQUIVALENCIA ENTRE MEDICAMENTOS

La seguridad, eficacia y calidad de los productos multifuente se sustentan fundamentalmente sobre dos pilares: las Buenas Prácticas de Fabricación y los estudios de equivalencia *in vivo* y/o *in vitro*.

Los estudios de equivalencia permiten caracterizar el comportamiento de un producto multifuente con respecto a uno de referencia de manera de obtener una predicción confiable de sus efectos y garantizar su equivalencia terapéutica.

Los estudios de equivalencia *in vivo* involucran estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos o ensayos clínicos comparativos, mientras que los estudios de equivalencia *in vitro* se llevan a cabo en función de la forma farmacéutica mediante la comparación de los perfiles de disolución entre el producto multifuente y el producto de referencia, para formas farmacéuticas sólidas orales.

Para otros productos, por ejemplo las formulaciones inyectables de compuestos solubles en agua, la seguridad y eficacia es adecuadamente garantizada por la implementación de las Buenas Prácticas de Fabricación, por el cumplimiento de los estándares de calidad y por las especificaciones de la Farmacopea.

Para los productos de origen biológico, tales como vacunas, sueros animales, productos derivados de sangre y plasma humano y biotecnológicos, se plantean otras consideraciones que no están incluidas en este capítulo.

Por último, resulta de fundamental importancia considerar que los productos de referencia empleados en los estudios comparativos (*in vivo* e *in vitro*) sean válidos y confiables, sustentando dichas cualidades con el aporte de datos que garanticen la calidad, seguridad y eficacia del producto seleccionado.

### DEFINICIONES

#### Alto riesgo sanitario

Es la probabilidad de aparición de complicaciones amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte), cuando la concentración sanguínea del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) se encuentra fuera del rango terapéutico.

#### Biodisponibilidad

Es la velocidad y cantidad con la cual el IFA es absorbido desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en forma inalterada en la circulación sistémica.

#### Alternativas farmacéuticas

Dos productos farmacéuticos son alternativas farmacéuticas si contienen la misma cantidad molar de IFA, pero difieren en la forma farmacéutica (por ejemplo comprimidos, cápsulas) o en la forma química (por ejemplo sal, éster). Las alternativas farmacéuticas proveen la misma cantidad de porción activa por la misma vía de administración, pero no son equivalentes farmacéuticos, aunque pueden o no ser equivalentes terapéuticos.

#### Equivalentes farmacéuticos

Dos productos farmacéuticos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de IFA en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con los requisitos establecidos en las Farmacopeas en cuanto a identidad, potencia, calidad y pureza y, si es aplicable, uniformidad de contenido y tiempo de desintegración y/o disolución. Sin embargo, la equivalencia farmacéutica no necesariamente implica equivalencia terapéutica ya que diferencias en los excipientes, en el proceso de elaboración, u otras pueden determinar disparidades en el comportamiento de los productos.

#### Productos bioequivalentes

Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades (velocidad y magnitud de absorción), cuando se administran en la misma dosis molar, bajo condiciones experimentales similares, se encuentran dentro de límites predefinidos aceptables. Dichos límites se establecen para asegurar comportamientos comparables *in vivo* en términos de seguridad y eficacia.

#### Equivalentes terapéuticos

Dos productos son terapéuticamente equivalentes si ellos son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos cuando se administran a pacientes por la misma vía de administración, bajo las condiciones especificadas en el prospecto.

#### Principios activos de estrecho rango terapéutico

Son aquellos que presentan alguna de las siguientes características:

a) La relación entre la dosis letal media  $DL_{50}$  y la dosis efectiva media  $DE_{50}$  es menor de 2.



b) La relación entre la mínima concentración tóxica y la mínima concentración efectiva es menor de 2.

c) Requieren una cuidadosa dosificación y monitoreo del paciente.

#### **Estudios de equivalencia**

Son estudios que permiten inferir la equivalencia terapéutica entre el producto multifuente y el producto de referencia, empleando metodologías *in vivo* (bioequivalencia) o *in vitro* (bioexención).

#### **Producto innovador**

Es aquel que fue autorizado por primera vez en su país de origen, sobre la base de documentación acerca de calidad, seguridad y eficacia.

#### **Producto de referencia**

Es el producto innovador para el cual la seguridad, eficacia y calidad han sido establecidas. Cuando el producto innovador no se encuentre disponible localmente, el líder del mercado puede ser utilizado como producto de referencia cuando su eficacia, seguridad y calidad hayan sido establecidas y documentadas.

La autoridad sanitaria nacional determinará cual es el producto de referencia para cada caso.

#### **Productos multifuente**

Productos farmacéuticos de diferentes productores, que son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no haber demostrado equivalencia terapéutica. Los productos farmacéuticos de fuentes múltiples, que hayan demostrado equivalencia *in vivo* o *in vitro* según corresponda, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia.

#### **Producto comparador**

Producto farmacéutico que ha demostrado equivalencia *in vivo* o *in vitro* con el producto de referencia y el cual puede utilizarse para la solicitud de bioexenciones basadas en formulaciones proporcionalmente similares para las diferentes dosis de dicho producto multifuente.

#### **Profármaco**

Compuesto inactivo o poco activo, que luego de su administración es metabolizado para ser transformado en un compuesto farmacológicamente activo.

#### **Sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB)**

Es un marco científico para clasificar los IFA sobre la base de su solubilidad en medio acuoso y su permeabilidad intestinal. Cuando se cumplen determinados criterios de solubilidad, permeabilidad y velocidad de disolución del medicamento, el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (aplicable

sólo a la forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata), puede ser usado como una herramienta para justificar la demostración de equivalencia mediante estudios *in vitro* (bioexenciones).

Los estudios de equivalencia *in vitro* son estudios de disolución para verificar la similaridad de los perfiles de disolución entre el producto multifuente y el producto de referencia en diferentes medios.

## **BIOEXENCIONES**

### **BIOEXENCIONES BASADAS EN EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA**

#### **1. Introducción**

El surgimiento en el año 1995 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), que clasifica a los fármacos o ingredientes farmacéuticos activos (IFA) sobre la base de su solubilidad en medio acuoso y permeabilidad a través de la membrana gastrointestinal, estableció un modelo matemático que interpreta la cinética y la dinámica de la evolución temporal del IFA en el tracto gastrointestinal (TGI). Desde que se introdujo el SCB, las agencias regulatorias de medicamentos y organizaciones de salud lo han utilizado como una herramienta regulatoria para el reemplazo de ciertos estudios de bioequivalencia *in vivo* por pruebas de disolución *in vitro* de formas farmacéuticas sólidas de administración oral y liberación inmediata (FFSO-LI). Ello ha contribuido a la reducción del tiempo de desarrollo de un producto farmacéutico en forma directa o indirecta, y la disminución de estudios en sujetos sanos, población comúnmente utilizada en los estudios de bioequivalencia *in vivo*.

Cuando la clasificación del IFA de acuerdo al SCB se combina con la disolución del producto farmacéutico, el SCB toma en cuenta los factores principales que gobiernan la velocidad y la cantidad de absorción del IFA liberado desde una FFSO-LI: la disolución, la solubilidad, y la permeabilidad intestinal.

De acuerdo al SCB, los IFA se clasifican de la siguiente manera:

**Tabla 1.** Clasificación de los IFA de acuerdo al SCB.

<b>Clase</b>	<b>Solubilidad</b>	<b>Permeabilidad</b>	<b>Paso limitante de la absorción intestinal humana</b>
<b>1</b>	Alta	Alta	Velocidad de vaciamiento gástrico
<b>2</b>	Baja	Alta	Disolución <i>in vivo</i>

3	Alta	Baja	Permeabilidad
4	Baja	Baja	Disolución <i>in vivo</i> / Permeabilidad

*IFA Clase 1 del SCB: Alta Permeabilidad – Alta Solubilidad*

Para productos farmacéuticos de administración oral que contengan IFA de la Clase 1 del SCB, el factor clave que determinará el perfil plasmático del IFA será la velocidad de vaciamiento gástrico; por lo tanto, dicho perfil estará controlado por variables fisiológicas y no determinado por la forma farmacéutica. No se espera que sea posible una correlación *in vivo - in vitro* para los IFA de Clase 1 del SCB, ya que la liberación del IFA desde su forma farmacéutica es más rápida que el vaciamiento gástrico.

*IFA Clase 2 del SCB: Alta Permeabilidad – Baja Solubilidad*

La disolución *in vivo* de los IFA pertenecientes a la Clase 2 del SCB es el paso limitante de la absorción, la que será más lenta que para los IFA de la Clase 1 del SCB. El perfil de disolución determinará el perfil de concentración a lo largo del lumen intestinal, por lo que la absorción se producirá durante un período prolongado de tiempo. Para esta clase de IFA será posible hallar una correlación *in vivo - in vitro* mediante la utilización de un ensayo de disolución adecuado.

*IFA Clase 3 del SCB: Alta Solubilidad - Baja Permeabilidad*

Para esta clase de IFA, la permeabilidad a través de la membrana intestinal es el paso limitante que controla la absorción del IFA. Para las FFSO-LI que se disuelven muy rápidamente, la llegada del IFA al intestino estará controlada por la velocidad de vaciamiento gástrico. Para estos IFA, la velocidad de absorción es el factor que en general limita la posibilidad de obtener correlaciones *in vivo - in vitro*.

*IFA Clase 4 del SCB: Baja Solubilidad - Baja Permeabilidad*

Estos IFA, que tienen propiedades de disolución y de permeabilidad desfavorables, presentarán *in vivo* una biodisponibilidad variable y errática por lo que resultará difícil obtener correlaciones *in vivo-in vitro*.

Por otra parte, las FFSO-LI pueden clasificarse de acuerdo a que presenten velocidad de disolución muy rápida o rápida. Cuando se cumplen determinados criterios de solubilidad y permeabilidad junto con estudios de disolución *in vitro*, el SCB puede ser utilizado como una herramienta para justificar la

exención de los estudios de bioequivalencia *in vivo* (bioexenciones).

El SCB, que es aplicable sólo a las FFSO-LI, parte de la siguiente premisa: si dos productos farmacéuticos tienen el mismo perfil de disolución *in vivo* a lo largo de su tránsito gastrointestinal, tendrán el mismo perfil de concentración/tiempo en la superficie de la membrana intestinal, lo que implica que ambos productos tendrán similar cantidad y velocidad de absorción del IFA, o lo que es lo mismo similar biodisponibilidad.

Se supone que cuando la disolución *in vivo* de una FFSO-LI es rápida en relación a su vaciamiento gástrico y el IFA tiene alta a moderada permeabilidad, es poco probable que la velocidad y la magnitud de absorción intestinal del IFA dependan de su disolución y/o de su tiempo de tránsito gastrointestinal.

Bajo ciertas condiciones, la demostración de bioequivalencia *in vivo* puede no ser necesaria para productos farmacéuticos que contengan IFA de la Clase 1 del SCB y los mismos no presenten estrecho rango terapéutico, en tanto que los ingredientes inactivos utilizados no afecten significativamente la absorción del IFA. En estos casos, la demostración de equivalencia entre el producto multifuente y el producto de referencia, que demostraron ser equivalentes farmacéuticos, se basa solamente en un estudio de disolución *in vitro*.

El SCB se basa en el siguiente razonamiento: si la mayor dosis de un IFA, contenido en una FFSO-LI, es soluble en un volumen igual o menor a 250 mL de un medio acuoso en un intervalo de pH comprendido entre 1,2 y 6,8 a  $37 \pm 1$  °C y su permeabilidad fluctúa en el rango de moderada (50 a 85 %) a alta (> 85 %) entonces la comparación de los perfiles de disolución *in vitro* de los productos farmacéuticos que contengan el mismo IFA permitirá establecer la equivalencia entre las de diferentes formulaciones. Sobre esta base, los datos de disolución *in vitro* se podrán utilizar como una alternativa a los datos farmacocinéticos para demostrar la bioequivalencia de dos productos farmacéuticos.

**2. Definición de IFA de alta solubilidad, alta permeabilidad y FFSO-LI de rápida y muy rápida disolución**

**2.1 Alta Solubilidad**

Un IFA se considera altamente soluble cuando la dosis más elevada en el producto farmacéutico para la vía oral es soluble en un volumen de 250 mL o menos (dosis / solubilidad  $\leq$  250 mL) en un medio acuoso y en un intervalo de pH comprendido entre 1,2 y 6,8 a  $37 \pm 1$  °C. El volumen de 250 mL deriva de los protocolos típicos de los estudios de bioequivalencia *in vivo* que prescriben la adminis-

tración del producto farmacéutico a sujetos humanos en ayunas con un vaso de agua de aproximadamente 250 mL.

### 2.2 Alta Permeabilidad

En ausencia de evidencias que sugieran inestabilidad en el TGI, un IFA se considera altamente permeable cuando la fracción absorbida de la dosis administrada en sujetos humanos es del 85 % o más, basándose en una determinación de balance de masa o en la comparación con una dosis de referencia intravenosa.

### 2.3 Disolución muy rápida y rápida

Un producto farmacéutico en su FFSO-LI es considerado de muy rápida o rápida disolución cuando 85 % o más de la cantidad declarada del IFA se disuelve dentro de los 15 ó 30 minutos, respectivamente, en medios acuosos de pH 1,2; 4,5 y 6,8 a  $37 \pm 0,5$  °C, en un volumen de 900 mL o menos, utilizando el *Aparato 2* a 75 rpm, o alternativamente el *Aparato 1* a 100 rpm. (Ver 3.3)

## 3. Metodología para clasificar un IFA de acuerdo a su solubilidad, permeabilidad y características de disolución de una FFSO-LI

### 3.1 Determinación de la solubilidad

El perfil de solubilidad del IFA en función del pH se determina a  $37 \pm 1$  °C en medios acuosos en un intervalo de pH entre 1,2 y 6,8. La determinación del equilibrio de solubilidad debe realizarse utilizando el método de agitación en matraz u otros tales como la titulación ácido-base cuando su capacidad de predecir el equilibrio de solubilidad está justificada. Debe evaluarse un número suficiente de condiciones de pH para definir con exactitud el perfil pH-solubilidad del IFA. La demostración de alta solubilidad requiere la investigación en al menos tres soluciones reguladoras dentro del intervalo mencionado (preferiblemente a pH 1,2, 4,5 y 6,8) y además, si corresponde, al pH igual al del pKa, si éste está dentro del intervalo de pH especificado. Es necesario realizar al menos tres replicados en cada condición de pH para que la clasificación de solubilidad tenga validez estadística.

El pH de la solución se debe verificar antes y después del agregado del IFA a la solución reguladora. La concentración del IFA disuelto, en las diferentes condiciones de pH, se determinará mediante un método de análisis cuantitativo validado que indique la estabilidad y que pueda diferenciar al IFA de sus productos de degradación.

### 3.2 Determinación de la permeabilidad

La determinación de permeabilidad se basa indirectamente en la medición de la magnitud de la absorción intestinal (fracción de la dosis absorbida) de un IFA en sujetos humanos, o directamente, en

mediciones de la velocidad de transferencia de masa a través de la membrana intestinal humana.

La permeabilidad de un IFA puede determinarse en sujetos humanos o en animales de experimentación (por ejemplo: ratas) o bien, mediante ensayos *in vitro* en cultivo de líneas celulares del epitelio intestinal. Cuando la utilización de un único método resulta insuficiente para la clasificación de la permeabilidad, deberán utilizarse dos métodos diferentes.

### Estudios para determinación de permeabilidad

#### a) Estudios farmacocinéticos en sujetos humanos

- Estudios de balance de masas utilizando IFA marcado con isótopos estables.
- Estudios de biodisponibilidad absoluta utilizando una administración intravenosa como referencia. Para clasificar a un IFA como de alta permeabilidad, resulta demostrativo y suficiente que la biodisponibilidad absoluta sea  $\geq 85\%$ , o que la recuperación en orina sea  $\geq 85\%$  de la dosis administrada.

#### b) Estudios de permeabilidad *in vivo/in vitro*

- Estudios de perfusión intestinal *in vivo* en sujetos humanos.
- Estudios de perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en modelos animales apropiados.
- Estudios de permeabilidad *in vitro* en tejidos intestinales extirpados de humanos o animales.
- Estudios de permeabilidad *in vitro* en monocapas de células epiteliales.

Los modelos animales *in vivo* o *in situ*, o los *in vitro* (cultivo de líneas celulares) son considerados apropiados para IFA que tienen un transporte pasivo a través de la membrana intestinal.

Para la aplicación del SCB, se asume que un IFA es absorbido mediante un mecanismo de transporte pasivo aparente si alguna de las siguientes condiciones se satisface:

- Farmacocinética lineal en sujetos humanos en el rango de dosis terapéuticas.
- En un modelo animal, la permeabilidad no depende de la concentración inicial del IFA en el líquido de perfusión.
- En un método de cultivo celular *in vitro*, la permeabilidad no depende de la concentración inicial del IFA en el fluido donante ni de la dirección del transporte cuando en el sistema se expresan transportadores de eflujo (por ej.: la glicoproteína P).

**Tabla 2.** Compuestos recomendados como estándares internos para la determinación de permeabilidad.

IFA en orden decreciente de permeabilidad
<i>Alta</i>
Antipirina
Cafeína
Carbamazepina
Fluvastatina
Ketoprofeno
Metoprolol
Naproxeno
Propranolol
Teofilina
Verapamilo*
<i>Moderada</i>
Amoxicilina
Atenolol
Ranitidina
Furosemida
Hidroclorotiazida
<i>Baja</i>
Manitol
$\alpha$ -Metildopa
Polietilenglicol (400)
Polietilenglicol (1000)
Polietilenglicol (4000)**

\* Sustrato del sistema de eflujo.

\*\* Marcador de permeabilidad cero

Con el objeto de demostrar que el método utilizado para la determinación de la permeabilidad es adecuado, es conveniente utilizar estándares internos que cubran todo el rango de absorción durante el desarrollo del estudio (ver *Tabla 2*), por ejemplo: IFA en el rango de baja (< 50 %), moderada (50 a 85 %) y alta (> 85 %) absorción.

Para los métodos que determinan la permeabilidad basándose en la pérdida del IFA en el líquido de perfusión es necesario documentar la estabilidad del IFA en el sistema gastrointestinal usando fluidos gastrointestinales de modelos animales apropiados y/o fluidos simulados. Para descartar que la pérdida del IFA en el líquido de perfusión sea debido a la permeabilidad a través de la membrana y no a su degradación en el fluido intestinal, se debe incubar el IFA en estos fluidos a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  durante un período que sea representativo del contacto del IFA *in vivo* con estos fluidos; por ejemplo, 1 hora en fluido gástrico y 3 horas en fluido intestinal. Una degradación mayor al 5 % sugiere potencial inestabilidad en el TGI.

En el caso de profármacos, la permeabilidad se determina de acuerdo al lugar en que se produce la conversión. Así, cuando la conversión del profármaco a fármaco ocurre antes del pasaje a través de la membrana intestinal, se determina la permeabilidad del IFA, pero si la misma ocurre después del pasaje de la membrana intestinal, se determina la permeabilidad del profármaco.

### 3.3 Determinación de las características de disolución y de la similitud de los perfiles de disolución de una FFSO-LI (factor de similitud $f_2$ )

Los ensayos de disolución se realizan en el *Aparato 1* a 100 rpm o en el *Aparato 2* a 75 rpm a  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , usando 900 mL de las siguientes soluciones reguladoras: ácido clorhídrico pH 1,2, acetato pH 4,5 y fosfato pH 6,8 (o fluido intestinal simulado sin enzimas). Para cápsulas de gelatina se puede emplear fluido gástrico simulado con enzimas. En general, se prefiere el *Aparato 1* para cápsulas y productos que tienden a flotar o para aquellos que dan lugar a la formación de cono, y el *Aparato 2* para comprimidos.

Se debe evaluar un mínimo de 12 unidades del producto farmacéutico en estudio y del de referencia. Se deben tomar suficientes muestras durante un intervalo de tiempo adecuado, de manera de caracterizar completamente el perfil de disolución (por ejemplo, se pueden tomar muestras a los 10, 15, 20, 30 y 45 minutos).

La comparación del perfil de disolución del producto en estudio con el del comparador o referencia se efectúa mediante el factor de similitud ( $f_2$ ). Este factor proporciona una estimación de la similitud en las cinéticas de disolución entre ambos productos y se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R - T)^2 \right]^{-0,5} \cdot 100 \right\}$$

donde R y T corresponden al porcentaje acumulado de IFA disuelto desde el producto de referencia o comparador (R) y en estudio (T) a cada tiempo n.

Un valor de  $f_2$  igual a 50 o mayor indica la similitud entre los perfiles de disolución comparados.

Para su cálculo deben cumplirse las siguientes condiciones:

a) Los tiempos de toma de muestra deben ser los mismos para las dos formulaciones. Se deben analizar 12 unidades de cada producto y tener 12 valores de cantidad disuelta o porcentaje disuelto de IFA para cada tiempo de muestreo.

b) El coeficiente de variación de cada determinación debe ser inferior al 20 % en los puntos de muestreo temporales más tempranos de la curva

(por ejemplo: 10 minutos) e inferior al 10 % en los restantes.

c) Solo se deberá considerar un tiempo de muestreo luego de que ambos productos alcanzan el 85% de disolución. Como mínimo disponer de tres tiempos de muestreo, excluido el tiempo cero.

Cuando el 85% o más de la cantidad declarada del producto se disuelva en 15 minutos usando los tres medios recomendados, no es necesario realizar la comparación de los perfiles.

Podrá emplearse otro tratamiento estadístico siempre y cuando esté debidamente justificado y avalado por la Autoridad Sanitaria.

#### 4. Bioexenciones para las FFSO-LI

##### 4.1 Bioexenciones basadas en el SCB

Una bioexención basada en el SCB considera la solubilidad, la permeabilidad y la similitud de los perfiles de disolución en diferentes medios.

Los productos farmacéuticos que contienen IFA Clase 1 y Clase 3 del SCB están exceptuados de la demostración de estudios de bioequivalencia *in vivo* si aseguran alguna de las siguientes condiciones:

Productos farmacéuticos que contienen IFA de Clase 1

i) Presentan rápida disolución (85 % o más de la cantidad declarada de IFA se disuelve en 30 minutos o menos) y el perfil de disolución del producto multifuente es similar al del producto de referencia ( $f_2 \geq 50$ ) en los tres medios de disolución (pH 1,2; 4,5 y 6,8), utilizando el *Aparato 1* a 100 rpm o el *Aparato 2* a 75 rpm.

ii) Tanto el producto multifuente como el de referencia presentan muy rápida disolución (85 % o más de la cantidad declarada de IFA se disuelve en 15 minutos o menos) en los tres medios antes mencionados. En este caso, los perfiles se consideran similares y no es necesaria su comparación.

Productos farmacéuticos que contienen IFA de Clase 3

i) Tanto el producto multifuente como el producto de referencia presentan muy rápida disolución, 85 % o más de la cantidad declarada de IFA disuelto en 15 minutos o menos, en los tres medios de disolución (pH 1,2; 4,5 y 6,8) utilizando el *Aparato 1* a 100 rpm o el *Aparato 2* a 75 rpm. En este caso, los perfiles se consideran similares y no es necesaria su comparación.

En ambos casos, los excipientes incluidos en la composición de las FFSO-LI no deben afectar la motilidad gastrointestinal, alterar la absorción del

IFA ni interactuar con éste de manera que modifiquen su farmacocinética. Los excipientes deben ser cualitativamente los mismos y para los IFAs de Clase 3, además, cuantitativamente similares a los del producto comparador de referencia. En la *Tabla 3* se detalla la diferencia aceptable, expresada como porcentaje (p/p) de la formulación total del producto, para que los excipientes de dos formas farmacéuticas sean considerados cuantitativamente similares.

**Tabla 3.**

<i>Tipos de excipientes</i>	<i>% p/p de la formulación total</i>
Relleno	5,0 %
Desintegrantes	
Almidón	3,0 %
Otros	1,0 %
Ligantes	0,5 %
Lubricantes	
Estearato de Ca o Mg	0,25 %
Otros	1,0 %
Deslizantes	
Talco	1,0 %
Otros	0,1 %

Aquellos productos que contengan IFA de estrecho rango terapéutico o que se absorban a través de la mucosa en la cavidad bucal, no aplican para la bioexención y deben demostrar bioequivalencia *in vivo*.

##### 4.2 Bioexenciones basadas en formulaciones proporcionalmente similares

Cuando la dosis más alta de un producto multifuente hubiera demostrado equivalencia *in vivo* o *in vitro* con el producto de referencia, los productos de menor dosis no requerirán estudios comparativos con el producto de referencia si cumplen con las siguientes condiciones:

a) La composición de las distintas dosis es proporcionalmente similar al producto que hubiera demostrado equivalencia *in vivo* o *in vitro* con el producto de referencia (producto comparador).

b) Los perfiles de disolución demuestran ser similares entre las distintas dosis.

Dos formulaciones se consideran proporcionalmente similares si se cumple una de las siguientes condiciones:

a) Todos los ingredientes activos e inactivos de dos dosis distintas, están en la misma proporción.

b) Todos los ingredientes inactivos de dos dosis distintas son los mismos y se encuentran en la misma cantidad y el peso de la forma farmacéutica total es casi el mismo.



## 1050. FORMAS FARMACEUTICAS

En este capítulo se establecen las definiciones de las formas farmacéuticas y los principios generales para la elaboración de algunas de ellas.

*Forma Farmacéutica:* Es el producto proveniente de la transformación de un principio activo o de una asociación de los mismos mediante procedimientos farmacotécnicos, a fin de conferirles características físicas y morfológicas particulares para su adecuada dosificación y conservación, y que faciliten su administración y acción farmacológica.

### AEROSOLES

Los aerosoles farmacéuticos son soluciones o dispersiones conteniendo principios activos que se envasan bajo presión y que se liberan con la activación de una válvula apropiada. Pueden estar destinados a la aplicación sobre la piel, la aplicación local en las vías aéreas superiores (aerosoles nasales), la cavidad oral (aerosoles bucales y sublinguales) o los pulmones (aerosoles para inhalación).

El término aerosol se aplica corrientemente a los productos presurizados que liberan su contenido en forma de una fina niebla, espumas o líquidos semi-sólidos.

En los *Aerosoles para inhalación*, el tamaño de partícula debe ser controlado cuidadosamente y su diámetro medio debe ser menor de 10  $\mu\text{m}$  (ver 390. *Ensayos farmacotécnicos para aerosoles*).

Los productos que emplean válvula dosificadora se conocen como aerosoles dosificadores.

Un sistema de aerosol consta de: envase, propelente, concentrado que contiene el principio activo o principios activos, válvula y disparador. La naturaleza de estos componentes determina características tales como la distribución de tamaños de partícula, uniformidad de la dosis (para aquellos con válvulas dosificadoras), velocidad de descarga, densidad de la espuma o viscosidad del líquido.

**Tipos de aerosoles** - En general, los aerosoles están constituidos por sistemas de dos fases (gas y líquido) o tres fases (gas, líquido y sólido o líquido).

Los aerosoles de dos fases contienen una solución del o los principios activos en el propelente licuado que puede ir acompañado por cosolventes como etanol, propilenglicol y polietilenglicoles, en equilibrio con el propelente vaporizado, mientras que los sistemas de tres fases contienen una suspensión o emulsión de los principios activos.

En las suspensiones el o los principios activos pueden dispersarse en el propelente con la ayuda de

excipientes apropiados, como agentes humectantes y/o soportes sólidos como talco o sílice coloidal.

Una espuma en aerosol es una emulsión que contiene uno o varios principios activos, agentes tensioactivos, líquidos acuosos o no acuosos y propelentes. Si el propelente está en la fase interna (es decir, una emulsión del tipo aceite en agua) se descarga una espuma estable y si el propelente está en la fase externa (es decir, una emulsión del tipo agua en aceite) se obtiene un líquido pulverizable o una espuma que pierde sus características rápidamente después de la descarga.

**Propelentes** - Su función principal es proporcionar la presión necesaria dentro del sistema para expulsar el contenido del envase, mientras que la fracción licuada es uno de los componentes de la fase líquida. Los propelentes empleados incluyen diversos hidrocarburos, especialmente derivados halogenados de metano, etano y propano e hidrocarburos de bajo peso molecular, como butanos y pentanos y gases comprimidos como dióxido de carbono, nitrógeno y óxido nitroso. Los mismos deben ser autorizados por la Autoridad Sanitaria. Con frecuencia se emplean mezclas de propelentes para obtener las características farmacotécnicas del aerosol.

**Válvulas** - Regulan el flujo del contenido que se libera. En la mayoría de los aerosoles se emplean válvulas que operan en forma continua. Sin embargo, los aerosoles para inhalación oral o nasal a menudo emplean válvulas dosificadoras, las que permiten liberar una dosis predeterminada con cada activación, la que debe estar dentro de las tolerancias especificadas en <390>. *Ensayos farmacotécnicos para aerosoles*.

**Disparador** - Adaptador adjuntado al vástago de la válvula que cuando se oprime o se mueve abre la válvula y permite dirigir el aerosol al área deseada.

**Envases** - Se emplean envases de vidrio, plástico o metal, o una combinación de estos materiales. Los envases de vidrio deben proporcionar seguridad y resistencia a la presión y los golpes. Se pueden emplear plásticos para recubrir los envases de vidrio y obtener mayor seguridad o en el caso envases de metálicos para mejorar la resistencia a la corrosión y la estabilidad de la formulación.

**Elaboración** - Los aerosoles son elaborados por dos métodos generales.

En el método de llenado en frío, el concentrado (enfriado a una temperatura por debajo de 0 °C) y el propelente refrigerado se introducen en envases abiertos (enfriados). La válvula y el disparador son luego engarzados sobre el envase para formar un sello de cierre perfecto. Durante el intervalo entre el agregado del propelente y el sellado del envase, el propelente se volatiliza lo suficiente como para desplazar el aire del envase.

En el método de llenado a presión, el concentrado se introduce en el envase, éste se cierra y el propelente se introduce bajo presión a través del orificio de la válvula. En este caso, deben tomarse medidas para evacuar el aire, aplicando vacío o desplazándolo con una cantidad apropiada de vapor del propelente.

Los controles durante el proceso de elaboración incluyen: control de la formulación, peso de llenado del propelente, control de las presiones y ensayo de pérdida en el aerosol terminado. Los aerosoles deben cumplir con las especificaciones indicadas en <390>. *Ensayos farmacotécnicos para aerosoles.*

**Sustancias extraíbles-** La composición y la calidad de los materiales empleados en la elaboración de los componentes de las válvulas (como por ej. vástago, juntas, etc.) deben seleccionarse con cuidado debido a que en la formulación de aerosoles se emplean solventes orgánicos como propelentes o vehículos que pueden extraer materiales de los componentes elastoméricos y plásticos a la formulación. Las sustancias extraíbles, entre las cuales se pueden incluir hidrocarburos aromáticos, nitrosaminas, aceleradores de vulcanización, antioxidantes, plastificantes, monómeros, etc., deben identificarse y minimizarse en lo posible.

## CÁPSULAS

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas que contienen el principio activo solo o acompañado por excipientes dentro de una cubierta soluble rígida o blanda. Generalmente, la gelatina es el componente principal de las paredes de las cápsulas. Los tamaños de las cápsulas se designan mediante escala numérica desde el N° 5, el más pequeño, al N° 000, que es el más grande.

Las cápsulas rígidas pueden contener colorantes como óxidos de hierro, agentes opacantes como dióxido de titanio, dispersantes, agentes de endurecimiento como la sacarosa y conservantes. Contienen normalmente entre 10 y 15 % de agua.

Generalmente, las cápsulas rígidas se llenan con polvos o gránulos, aunque en la actualidad se dispone también de cápsulas rígidas para contener líquidos. Además, las formulaciones contienen excipientes, lubricantes y deslizantes para facilitar

el llenado. También pueden agregarse desintegrantes, para facilitar la disgregación y dispersión en el tracto digestivo. Cuando el principio activo es hidrofóbico pueden agregarse agentes humectantes.

La formulación, el método de llenado y el grado de compactación influyen en la velocidad de liberación de los principios activos.

Las cápsulas blandas, preparadas a partir de gelatina u otro material apropiado requieren métodos de producción en gran escala. Las paredes de las cápsulas blandas de gelatina son más gruesas que en las cápsulas rígidas y pueden ser plastificadas mediante el agregado de un polialcohol como sorbitol o glicerina. La relación entre plastificante anhidro y gelatina seca determina la plasticidad y dureza y permite adecuarlas a las condiciones ambientales o a la naturaleza del contenido. La composición de las cápsulas blandas puede incluir colorantes aprobados, agentes opacantes como dióxido de titanio, saborizantes y conservantes. Contienen normalmente entre 6 y 13 % de agua. En la mayoría de los casos, las cápsulas blandas se llenan con líquidos, aunque pueden llenarse con sólidos particulados empleando equipos apropiados. Los principios activos se pueden disolver o suspender en vehículos oleosos, como por ej., aceite vegetal, sin embargo, los vehículos no acuosos, miscibles con agua, como por ej., polietilenglicol de bajo peso molecular son más comúnmente empleados debido a que presentan menores problemas de biodisponibilidad.

Los sellos, son un tipo de cápsulas de almidón de poco uso en la actualidad. Su empleo está limitado a la preparación de ciertas fórmulas magistrales con polvos muy voluminosos. Sus tamaños se designan mediante escala numérica desde el N° 00, el más pequeño, al N° 2 que es el más grande.

**Cápsulas de liberación retardada** - Las cápsulas o los gránulos encapsulados pueden recubrirse para resistir la liberación del principio activo en el fluido gástrico cuando es importante evitar problemas potenciales de inactivación del principio activo o la irritación de la mucosa gástrica. El término liberación retardada se emplea en las monografías para las cápsulas y los gránulos con cubierta entérica que están destinadas a retardar la liberación del principio activo hasta que los mismos hayan pasado a través del estómago.

**Cápsulas de liberación prolongada** - Se formulan de tal manera que la liberación del principio activo se produzca durante un período de tiempo prolongado después de su administración. Las expresiones como *acción prolongada*, *acción extendida* y *liberación sostenida* también se han empleado para describir tales formas farmacéuticas. Sin embargo, para los fines farmacopeicos y requisitos



para la liberación de principios activos (ver 530. *Liberación de principios activos*) se emplea el término *liberación prolongada*.

### COMPRIMIDOS

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas que contienen uno o más principios activos generalmente acompañados por excipientes apropiados y se administran por diferentes vías. Se preparan mediante la aplicación de altas presiones sobre polvos o granulados, empleando equipos mecánicos provistos de matrices y punzones apropiados.

En la formulación de comprimidos generalmente se emplean como excipientes diluyentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes. También pueden estar presentes colorantes y saborizantes.

**Elaboración** - Se emplean tres métodos generales de elaboración: granulación húmeda, granulación seca y compresión directa.

Los comprimidos deben cumplir con las especificaciones descritas en <740>. *Uniformidad de unidades de dosificación*, <310>. *Ensayo de disgregación* y <320>. *Ensayo de disolución*.

Los comprimidos pueden recubrirse para proteger sus componentes de los efectos del aire, la humedad o la luz, enmascarar sabores u olores desagradables y mejorar la apariencia. Además, se puede optimizar el mecanismo y cinética de liberación para que se produzca en un segmento determinado del tracto gastrointestinal.

**Comprimidos con cubiertas simples** - En algunos casos, los comprimidos se recubren con azúcar (grageas) que se aplica por medio de suspensiones acuosas. Los comprimidos recubiertos son pulidos mediante la aplicación de soluciones diluidas de cera en solventes como cloroformo o mezclas de polvos. Los revestimientos que constan de sustancias como goma laca o acetofalato de celulosa a menudo se aplican con solventes no acuosos antes de la aplicación de la cubierta azucarada.

**Comprimidos de liberación retardada** - Cuando el principio activo puede degradarse o inactivarse por el jugo gástrico o cuando puede irritar la mucosa gástrica, se indica el empleo de los revestimientos entéricos. Estos revestimientos están destinados a retardar la liberación del principio activo hasta que el comprimido haya pasado a través del estómago. En esta Farmacopea se emplea el término *liberación retardada* y las monografías correspondientes incluyen ensayos y especificaciones para la liberación del principio activo (ver 530. *Liberación de principios activos*).

**Comprimidos de liberación prolongada** - Se formulan de tal manera que la liberación del principio activo se produzca durante un período prolongado de tiempo después de la administración. Las expresiones como *liberación extendida*, *acción prolongada*, *acción repetida* y *liberación sostenida* también se emplean para describir tales formas farmacéuticas. Sin embargo, el término *liberación prolongada* se emplea para los fines farmacopeicos y los requisitos para la liberación de principios activos se especifican en las monografías correspondientes.

### CREMAS

Son formas farmacéuticas semisólidas emulsionadas que contienen uno o varios principios activos y hasta un 80 % de agua. Este término se ha aplicado tradicionalmente a los semisólidos que poseen una consistencia relativamente fluida, formulados ya sea como una emulsión agua en aceite o aceite en agua. Sin embargo, más recientemente el término ha estado restringido a los productos que consisten en emulsiones aceite en agua o dispersiones acuosas microcristalinas de ácidos grasos o alcoholes de cadena larga que son fácilmente lavables, cosmética y estéticamente más aceptables.

### ELIXIRES

Ver *Soluciones*.

### EMULSIONES

Son sistemas de al menos dos fases en los cuales un líquido se dispersa en otro líquido en la forma de glóbulos o gotitas pequeñas. Cuando el aceite es la fase dispersa y la fase continua es la acuosa, el sistema se designa como una emulsión aceite en agua. Por el contrario, cuando el agua o una solución acuosa es la fase dispersa y un aceite o material oleoso es la fase continua, el sistema se designa como una emulsión agua en aceite. Las emulsiones se estabilizan mediante agentes emulgentes que impiden la coalescencia.

En las emulsiones aceite en agua, se agregan polímeros hidrofílicos naturales o sintéticos junto con los agentes tensioactivos. Estas sustancias se acumulan en la interfase y aumentan la viscosidad de la fase acuosa por lo cual disminuyen la velocidad de la formación de agregados.

Todas las emulsiones requieren un agente antimicrobiano porque la fase acuosa es favorable al crecimiento de los microorganismos.

### EXTRACTOS

Son formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y plásticas o sólidas y pulverulentas, obtenidas por agotamiento de drogas vegetales o animales con

solventes apropiados, que luego se evaporan parcial o totalmente, ajustando el residuo a especificaciones determinadas para cada droga.

Por su consistencia se clasifican en *Extractos fluidos*; *Extractos firmes* o *pilulares* y *Extractos secos* o *pulverizados*.

La preparación de los extractos comprende dos operaciones principales: la obtención del líquido extractivo y su concentración. Ambas se practicarán según procedimientos que varían de acuerdo con las características de la droga.

Obtenido el extracto, que se realizará por percolación, maceración u otro procedimiento, se concentrará hasta la consistencia indicada en cada caso, evitando la acción prolongada del calor, así como una temperatura alta. En general deberá preferirse la destilación del disolvente con presión reducida, a temperatura inferior a 50 °C.

Todos los extractos que contengan sustancias muy activas deberán ser valorados y ajustados a la especificación correspondiente para cada droga. Para ello podrán emplearse como diluyentes sustancias inertes.

El rótulo deberá indicar: nombre científico de la droga usada; si es un *extracto fluido, firme* o *seco*; el disolvente o disolventes empleados; si se empleó droga desecada o fresca; si se agregaron excipientes, estabilizantes o agentes antimicrobianos, cuáles y en qué proporción. Además se deberá especificar: el porcentaje de residuo seco; la relación droga:extracto y el contenido de etanol en los extractos fluidos.

**Tinturas** - Son soluciones etanólicas o hidroalcohólicas preparadas a partir de drogas vegetales u otro origen. Las drogas muy activas se prepararán en general, de manera que por cada 100 g de droga se obtengan 1.000 mL de tintura. La concentración se ajustará después de la valoración. Las tinturas de drogas poco activas se prepararán de manera tal que por cada 200 g de droga se obtengan 1.000 mL de tintura.

A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, para la preparación de las tinturas oficiales se emplearán los siguientes métodos:

**Procedimiento L** (Lixiviación) - Mezclar extensivamente la droga molida con una cantidad suficiente de menstruo que permita una impregnación uniforme. Dejar en reposo durante 15 minutos, transferir a un percolador apropiado y empacar firmemente. Verter una cantidad suficiente de disolvente de manera que la droga, en su totalidad, quede cubierta por el mismo. Dejar macerando durante 24 horas o por el tiempo especificado en la monografía correspondiente, con el percolador

tapado. Si no se indica ninguna valoración, dejar que la percolación proceda lentamente, o a la velocidad especificada en la monografía, agregando gradualmente el menstruo en cantidad suficiente para producir 1.000 mL de tintura y mezclar. Si es necesaria una valoración, recolectar los primeros 950 mL del percolado, mezclar y analizar una alícuota según se indique. Diluir el resto con cantidad de disolvente utilizado, hasta obtener una tintura que se ajuste a la norma y mezclar.

**Procedimiento M** (Maceración) - Mezclar la droga molida con 750 mL del menstruo a utilizar, en un recipiente cerrado y colocarlo a temperatura ambiente, agitando con frecuencia durante 3 días a menos que se especifique otra cosa en la monografía. Filtrar, prensar el residuo, lavar el recipiente y el residuo con pequeñas porciones del menstruo utilizado, combinando los filtrados para producir 1.000 mL de tintura y mezclar.

El rótulo deberá indicar: la nombre científico, la proporción del material de partida en relación a la cantidad de tintura final y el contenido porcentual de etanol v/v en la tintura final.

**Infusión** - Es una forma farmacéutica líquida, recientemente preparada, obtenida por la acción del agua caliente durante 20 minutos, sobre drogas vegetales poco activas, convenientemente divididas (molidas).

Transferir la droga a un recipiente apropiado de cierre perfecto, agregar agua hirviendo en cantidad aproximadamente igual a la del preparado que se ha de obtener y tapar el recipiente. Luego de 20 minutos, colar o filtrar por presión, según el caso, y lavar el residuo con cantidad suficiente de agua para completar el volumen requerido.

Si no se especifica de otro modo, las infusiones se preparan al 5 % p/v. Salvo indicación especial, todas las infusiones deben prepararse únicamente con las drogas correspondientes y no con extractos u otros productos.

**Cocimiento o decocción** -Es una forma farmacéutica líquida, recientemente preparada, obtenida por la acción del agua mantenida a ebullición durante 20 minutos, sobre drogas vegetales poco activas, convenientemente fragmentadas o molidas.

Colocar la droga en un recipiente adecuado, verter agua destilada en cantidad aproximadamente igual a la del preparado que se ha de obtener y tapar el recipiente imperfectamente. Calentar la mezcla hasta que el agua hierva y mantener durante 20 minutos a ebullición lenta. Enfriar, colar o filtrar con expresión, según el caso, y lavar el residuo con cantidad suficiente de agua para completar el volumen requerido.

Si no se especifica de otro modo, las decocciones se preparan al 5 % p/v. Salvo indicación especial, todos los cocimientos deben prepararse únicamente con las drogas correspondientes y no con extractos u otros productos.

### GELES

Son sistemas semisólidos dispersos. Cuando el gel consta de una red de partículas discretas pequeñas, se clasifica como un sistema de dos fases (como por ej., *Gel de hidróxido de aluminio*), mientras que, si el tamaño de partícula de la fase dispersa es relativamente grande, generalmente se denomina *Magma* (como por ej., *Magma de bentonita*). Tanto geles como magmas suelen ser tixotrópicos, siendo semisólidos en reposo y tornándose más fluidos al agitarlos. Deben ser agitados antes de su uso para asegurar la homogeneidad y deben rotularse a ese efecto. (Ver *Suspensiones*.)

Los geles que se visualizan como una sola fase generalmente contienen macromoléculas orgánicas distribuidas uniformemente en todo el líquido de tal manera que no existe ningún límite evidente entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Dichos geles pueden prepararse con macromoléculas sintéticas o con gomas naturales. Estos últimos también se llaman mucílago.

### IMPLANTES (PELLETS)

Son masas sólidas estériles pequeñas que contienen un principio activo altamente purificado (con o sin excipientes), preparados mediante compresión o moldeado. Están destinados para obtener una liberación continua del principio activo durante largos períodos de tiempo.

### INYECTABLES

Son formulaciones fluidas para ser administradas por vía parenteral. Estos productos se deben preparar mediante procedimientos que garanticen el cumplimiento de los requisitos establecidos por la Farmacopea para esterilidad, pirogénos y/o endotoxinas bacterianas, partículas extrañas, etc. y contienen, si fuera necesario, inhibidores para el crecimiento de microorganismos.

**Denominación** - Esta Farmacopea denominará los diferentes tipos de inyectables mediante el nombre de la sustancia oficial seguido de:

1. Solución inyectable - Preparaciones líquidas que son sistemas homogéneos.
2. Para inyección - Sólidos que al agregarles vehículos apropiados forman soluciones que cumplen con todos los requisitos generales aplicables a las soluciones inyectables.

3. Emulsión inyectable - Preparaciones líquidas que son emulsiones de fase externa acuosa u oleosa.

4. Suspensión inyectable - Preparaciones líquidas de sólidos suspendidos en medios líquidos apropiados. No deben emplearse para la administración intravenosa o intratecal.

5. Para suspensión inyectable - Sólidos que mediante el agregado de vehículos apropiados resultan en preparaciones que cumplen con todos los requisitos generales aplicables a las Suspensiones inyectables.

Los envases de las formulaciones inyectables deben llenarse con un volumen ligeramente en exceso del declarado en el rótulo (ver 210. *Determinación del contenido extraíble del envase*).

#### **Inyectables de grandes y pequeños volúmenes**

- En esta Farmacopea, una formulación inyectable de gran volumen corresponde a un inyectable monodosis destinado a la administración intravenosa, envasado en recipientes que contengan un volumen mayor o igual a 100 mL (Solución para infusión). La designación de formulación inyectable de pequeño volumen se refiere a un inyectable envasado en recipientes que contengan un volumen menor a 100 mL.

**Vehículos acuosos** - Los vehículos para inyectables deben satisfacer los requisitos de <340>. *Ensayo de pirogénos* o de <330>. *Ensayo de endotoxinas bacterianas*, según se especifique. El *Agua para Inyectables* se emplea generalmente como vehículo, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente. El cloruro de sodio u otro agente isotonizante pueden agregarse en cantidades suficientes para obtener una solución isotónica.

**Otros vehículos** - Los aceites fijos que se empleen como vehículos no acuosos para inyectables, deberán tener un índice de saponificación ente 185 y 200 (ver 480. *Grasas y aceites fijos*) y un índice de yodo entre 79 y 141 (ver 480. *Grasas y aceites fijos*).

Los mono o diglicéridos de ácidos grasos pueden emplearse como vehículos con tal que sean líquidos y permanezcan lípidos cuando se enfríen a 10 °C y tengan un *Índice de yodo* no mayor de 140 (ver 480. *Grasas y aceites fijos*).

Pueden emplearse éstos u otros vehículos no acuosos, siempre y cuando sean inocuos en la proporción y volumen que se administran y no interfieran con la eficacia terapéutica del preparado.

**Sustancias auxiliares** - Cuando sea necesario aumentar la estabilidad, pueden agregarse sustancias apropiadas a los preparados inyectables, a

menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, siempre que sean inocuas en las cantidades administradas y no interfieran con la eficacia terapéutica o con los ensayos y valoraciones especificadas. No pueden agregarse sustancias colorantes sólo para dar color a la preparación final de una formulación inyectable (ver *Sustancias auxiliares en Consideraciones generales*).

Los inyectables de gran volumen no deben contener conservantes ni colorantes. Tampoco pueden contener estabilizantes a menos que se especifique lo contrario en la monografía correspondiente.

Debe tenerse especial cuidado en la selección y empleo de las sustancias auxiliares que se incorporan en preparados inyectables que se administren en volúmenes mayores de 5 mL y menores o iguales de 100 mL. A menos que se especifique de otro modo, deben considerarse las siguientes recomendaciones: entre 0,002 % y 0,01 % para timerosal y agentes mercuriales; entre 0,01 % y 0,025 % para agentes tensioactivos catiónicos; 0,5 % para clorobutanol; entre 0,16 % y 0,3 % para cresoles; entre 0,25 % y 0,50 % para fenol; 0,1 % para sulfito, bisulfito, metabisulfito de potasio o de sodio; entre 0,3 % y 0,5 % para feniletanol; y 0,01 % para los parabenos.

#### **INSERTO OCULAR**

Está destinado para ser localizado en el fondo del saco conjuntival inferior del cual el principio activo difunde a través de una membrana a una velocidad constante.

#### **JARABES**

Ver *Soluciones*.

#### **LOCIONES**

Ver *Soluciones, Suspensiones y Emulsiones*.

#### **ÓVULOS**

Son formas farmacéuticas sólidas o semirrígidas obtenidas por compresión o colado sobre moldes, para su aplicación en la vagina donde ejercen su acción. Son generalmente globulares u oviformes y pesan aproximadamente hasta 5 g cada uno.

#### **PASTAS**

Son formas farmacéuticas semisólidas que contienen un alto porcentaje de sólidos y son destinadas para aplicación tópica. Puede prepararse a partir de un gel acuoso o a partir de excipientes grasos, obteniéndose, en estos casos, ungüentos espesos que comúnmente no se ablandan a la temperatura corporal y en consecuencia sirven como capas protectoras sobre las áreas en las cuales se aplican.

#### **PASTILLAS**

Son preparados sólidos, destinados a disolverse o desintegrarse lentamente en la boca. Contienen uno o varios principios activos, generalmente en una base azucarada. Pueden ser preparados por moldeo o mediante compresión.

Están generalmente destinadas para el tratamiento de la irritación o las infecciones locales de la boca o la garganta pero pueden contener principios activos destinados a la absorción sistémica después de la ingestión.

#### **PELLETS**

Ver *Implantes*.

#### **POLVOS**

Son productos sólidos constituidos por una sustancia o mezcla homogénea de sustancias finamente divididos que pueden estar destinadas para uso interno (polvos orales) o externo (polvos tópicos). Algunos polvos pueden ser reconstituidos mediante el agregado de una cantidad específica de agua u otro vehículo al momento de dispensar o usar. Dado que estos productos reconstituidos generalmente tienen una estabilidad limitada, se requiere que se declare además el período de vida útil (fecha de vencimiento) a partir de su reconstitución y pueden requerir conservación en un refrigerador.

#### **POMADAS**

Son formas farmacéuticas para uso externo de consistencia semisólida que contienen hasta un 40 % de agua sobre una base grasa.

Cuando la pomada contiene cera en proporción de 25 %, como mínimo, se designa como cerato. Cuando la pomada contiene glicerina en proporción de 50 %, como mínimo, se designa como glicerolado.

#### **PREPARACIONES OFTÁLMICAS**

Los principios activos se administran localmente por la vía ocular empleando una amplia variedad de formas farmacéuticas, algunas de las cuales requieren consideraciones especiales. Todas ellas deben ser estériles y pueden estar contenidas en envases monodosis o multidosis.

**Soluciones oftálmicas** - Son soluciones estériles, esencialmente libres de partículas extrañas, apropiadamente preparadas y envasadas para la instilación en el ojo.

*Valor de isotonicidad* - El líquido lagrimal es isotónico con la sangre, teniendo un valor de isotonicidad que corresponde al de una solución de cloruro de sodio al 0,9 %.

Algunas soluciones oftálmicas son necesariamente hipertónicas para mejorar la absorción o proporcionar suficiente concentración del principio activo para ejercer una acción efectiva. Dado que el volumen empleado de tales soluciones es pequeño la dilución con el líquido lagrimal tiene lugar rápidamente y el malestar de la hipertonicidad es sólo temporal.

**Regulación del pH** - Frecuentemente, por razones de compatibilidad, estabilidad o eficacia, el pH de las soluciones oftálmicas es diferente al pH de las lágrimas. Las lágrimas normales tienen un pH de aproximadamente 7,4 y poseen cierta capacidad reguladora. La aplicación de una solución en el ojo estimula la secreción lagrimal y la neutralización rápida de cualquier exceso de protones u hidroxilos. Es importante que las soluciones reguladoras de pH que se emplean interfieran lo menos posible con este proceso.

**Conservación** - Las soluciones oftálmicas pueden envasarse en envases multidosis no mayores a 15 mL cuando se destinen para el uso individual de un paciente. Es obligatorio que los envases primarios para las soluciones oftálmicas estén sellados con un cierre inviolable para que la esterilidad esté asegurada al momento de emplearse por primera vez. Estas soluciones deben contener un sistema de conservación para impedir el crecimiento o destruir los microorganismos que se introducen accidentalmente cuando el envase se abre durante el uso.

Cuando se destinen para uso en procedimientos quirúrgicos, las soluciones oftálmicas, aunque deben ser estériles, no deben contener conservantes, ya que pueden ser irritantes para los tejidos oculares.

**Suspensiones oftálmicas** - Son preparaciones líquidas estériles que contienen partículas sólidas dispersadas en un vehículo líquido destinadas para la aplicación sobre el ojo (ver *Suspensiones*). Es imperativo que tales suspensiones contengan el principio activo en forma micronizada para impedir la irritación y/o la exoriación de la córnea. Las suspensiones oftálmicas no deben presentar aglutinación o agregación.

**Valor de isotonicidad** - Ver *Soluciones oftálmicas*.

**Regulación del pH** - Ver *Soluciones oftálmicas*.

**Conservación** - Ver *Soluciones oftálmicas*.

**Ungüentos oftálmicos** - Se elaboran con ingredientes esterilizados bajo condiciones asépticas y cumplen con los requisitos de <370>. *Ensayos de esterilidad*.

Los ungüentos oftálmicos deben contener conservantes para impedir el crecimiento de los microorganismos que se introducen accidentalmente

cuando el envase se abre durante el uso, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, o que la fórmula misma sea bacteriostática. El principio activo se agrega a la base del ungüento como una solución o como un polvo micronizado. El ungüento terminado debe estar exento de partículas grandes y debe cumplir con los requisitos de <660>. *Partículas metálicas en ungüentos oftálmicos*.

## SISTEMA INTRAUTERINO

Son sistemas basados en un principio similar a los descritos anteriormente pero diseñados para que la liberación del principio activo ocurra durante un período de tiempo más prolongado, por ej., 1 año.

## SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

Son formas farmacéuticas que, cuando se aplican sobre la piel sana, liberan el principio activo en la circulación sistémica a través de la piel.

**Parches** - Son sistemas que comprenden generalmente una cubierta exterior (barrera), un reservorio para el principio activo, que puede tener una membrana de control de velocidad, un adhesivo de contacto aplicado a alguna o todas las partes del sistema, la interfase sistema/piel y un envoltorio protector que se quita antes de aplicar el sistema.

La actividad de estos sistemas se define en función de la velocidad de liberación del principio activo del mismo. También puede declararse la duración total de la liberación del principio activo del sistema y su área superficial.

## SOLUCIONES

Son preparados líquidos que contienen una o varias sustancias disueltas en un solvente o una mezcla apropiada de solventes miscibles entre sí. Dado que las moléculas en las soluciones se distribuyen uniformemente en el vehículo, su empleo garantiza la administración de dosis uniformes y la exactitud cuando se diluyen o se mezclan con otras soluciones.

Las formas farmacéuticas categorizadas como Soluciones se clasifican según la vía de administración, en *Soluciones orales* y *Soluciones tópicas* o por la naturaleza de las sustancias disueltas y los solventes, empleados, en *Tinturas*, *Aguas aromáticas*, *Alcoholados*, *Oleolados*, etc. Las soluciones destinadas para la administración parenteral son denominadas oficialmente *Soluciones inyectables*.

**Soluciones orales** - Las soluciones orales son preparados líquidos, destinados para la administración oral, que contienen uno o varios principios activos con o sin aromatizantes, endulzantes, o

colorantes disueltos en agua o en mezclas de agua y cosolventes. Las soluciones orales pueden formularse para la administración oral directa al paciente o pueden dispensarse en una forma más concentrada que debe diluirse antes de la administración. Es importante reconocer que la dilución con agua de las soluciones orales que contienen cosolventes como etanol, podría conducir a la precipitación de algunos componentes. Los preparados dispensados como sólidos solubles o mezclas solubles de sólidos, con la intención de disolverlos en un solvente y administrarlos oralmente, se denominan *para solución oral*.

Las soluciones orales que contienen concentraciones altas de sacarosa u otros azúcares tradicionalmente se han denominado como *Jarabes*. Una solución de sacarosa en agua cercana al punto de saturación, se denomina *Jarabe simple*.

Además de la sacarosa y otros azúcares, ciertos polialcoholes como el sorbitol o la glicerina puede estar presente en las soluciones orales para inhibir la cristalización y modificar la solubilidad, el gusto, la palatabilidad y otras propiedades del vehículo. Generalmente contienen conservantes para impedir el crecimiento de bacterias, levaduras y mohos. Algunas soluciones orales sin azúcar contienen agentes endulzantes como sorbitol o edulcorantes sintéticos, así como agentes viscosantes.

Tales soluciones dulces viscosas, sin azúcares, son ocasionalmente preparadas como vehículos para la administración de los principios activos a los pacientes diabéticos.

Las Soluciones orales, que contienen etanol como cosolvente, se han denominado tradicionalmente *Elixires*. Dado que las concentraciones altas de etanol pueden producir un efecto farmacológico cuando son administradas oralmente, se emplean otros cosolventes, como glicerina y propilenglicol, para reducir la proporción requerida de etanol.

**Soluciones oftálmicas** - Ver *Preparaciones oftálmicas*.

**Soluciones tópicas** - Son soluciones generalmente acuosas, que a menudo contienen otros solventes como etanol y polialcoholes. Están destinadas para la aplicación tópica sobre la piel o sobre la superficie de las mucosas. El término *Loción* se aplica a soluciones, suspensiones o emulsiones aplicadas tópicamente.

**Soluciones óticas** - Destinadas para la instilación en el oído externo, son soluciones acuosas o soluciones que contienen glicerina u otros solventes y agentes de dispersión.

**Solución nasal** - Son soluciones acuosas de sustancias medicamentosas destinadas a ser introduci-

das en las fosas nasales en forma de gotas o pulverizaciones.

**Solución para nebulizar** - Son soluciones destinadas a llevar la medicación hasta el tracto respiratorio. Se logra colocando la solución en un nebulizador donde se produce atomización del líquido en partículas finas y uniformes suspendidas en un gas (aire u oxígeno).

## SUPOSITORIOS

Son cuerpos sólidos de diversos tamaños y formas, adaptados para la introducción en el recto. Se deben ablandar o disolver a la temperatura corporal (ver 400. *Ensayos farmacotécnicos para supositorios*). Un supositorio puede actuar como un protector o paliativo local o como un vehículo de principios activos para producir una acción sistémica o local. Las bases de supositorio generalmente empleadas son manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos del polietilenglicol.

La base de supositorio tiene una influencia marcada en la liberación del principio activo.

**Supositorios de manteca de cacao** - Estos supositorios pueden elaborarse incorporando el principio activo finamente dividido en la base a temperatura ambiente y luego moldear apropiadamente la masa resultante o bien fundiendo la base para permitir que la suspensión resultante solidifique por enfriamiento en los moldes. Puede agregarse una cantidad apropiada de agentes de endurecimiento para contrarrestar la tendencia a ablandarse de los productos que contienen algunos principios activos, como por ej., el hidrato de cloral.

Los supositorios para adultos se estrechan en uno o ambos extremos y pesan aproximadamente 2 g cada uno. Los supositorios preparados con otras bases varían en el peso y son en general más pesados.

Los supositorios con manteca de cacao como base requieren conservación en envases bien cerrados, a una temperatura menor de 30 °C (temperatura ambiente controlada).

**Sustitutos de la manteca de cacao** - Las bases para supositorios de tipo graso pueden obtenerse a partir de una variedad de aceites vegetales, como el de coco o de palma, que son modificados mediante esterificación, hidrogenación y fraccionamiento para obtener productos de composición y temperatura de fusión variables. Estas bases permiten lograr las características deseadas como intervalos estrechos entre la temperatura de fusión y de solidifica-

ción e intervalos de fusión que se adecuen a diversas condiciones climáticas y de la formulación.

**Supositorios de gelatina glicerizada** - Los principios activos pueden incorporarse en bases de gelatina glicerizada mediante el agregado de las cantidades indicadas a un vehículo que consiste en glicerina, gelatina y agua (70:20:10).

Los supositorios de gelatina glicerizada requieren conservación en envases de cierre perfecto, a una temperatura menor de 35 °C.

**Supositorios de polietilenglicol**- Varias combinaciones de polietilenglicol con temperaturas de fusión mayor que la temperatura corporal se emplean como bases de supositorios. Dado que la liberación a partir de estas bases depende de la disolución en lugar de la fusión, existen significativamente menos problemas en la preparación y conservación que los que existen con vehículos que actúan por fusión. Sin embargo, altas concentraciones de polietilenglicoles de peso molecular mayor pueden extender el tiempo de disolución, dando lugar a problemas de retención. Los rótulos en los supositorios de polietilenglicol, deben contener instrucciones que indiquen que se deben humedecer con agua antes de usar. Aunque pueden almacenarse sin refrigeración, deben mantenerse en envases herméticamente cerrados.

**Bases de supositorio con agentes tensioactivos** - Varios agentes tensioactivos no iónicos relacionados químicamente con los polietilenglicoles se emplean como vehículos de supositorios. Estos agentes tensioactivos se emplean solos o en combinación con otros vehículos para producir la consistencia y temperaturas de fusión apropiadas. Una de las ventajas principales de tales vehículos es que se dispersan con facilidad en contacto con el agua. Sin embargo, debe tenerse cuidado con el empleo de agentes tensioactivos, porque puede aumentar la velocidad de absorción del principio activo, o interactuar con moléculas del principio activo, causando una disminución en la actividad terapéutica.

## SUSPENSIONES

Son preparados líquidos constituidos por partículas sólidas dispersadas en una fase líquida en la cual las partículas no son solubles. Estos productos se diseñan para administrarse por diferentes vías como *Suspensiones orales*, *Suspensiones inyectables*, *Suspensiones tópicas*; etc. Algunas suspensiones están preparadas y listas para su uso, mientras que otras se presentan como mezclas de polvos para reconstituirse antes de su uso, con el vehículo que corresponda. Tales productos se denominan *para suspensión oral*, etc. El término *Leche* a veces se

emplea para las suspensiones en vehículos acuosos destinadas para la administración oral. El término *Magma*, a menudo se emplea para describir las suspensiones de sólidos inorgánicos hidrofílicos como las arcillas, que originan sistemas con un comportamiento reológico similar a los geles. El término *Loción* se emplea para categorizar muchas suspensiones y emulsiones tópicas destinadas para la aplicación sobre la piel. Algunas suspensiones son preparadas en forma estéril y se emplean como inyectables o para la administración oftálmica.

Por su misma naturaleza, los sólidos en una suspensión pueden sedimentar en el fondo del envase. Tal sedimentación también puede conducir a la aglutinación y la solidificación del sedimento con la resultante dificultad para la redispersión de la suspensión por agitación. Para impedir tales problemas, se emplean una variedad de sustancias auxiliares tales como agentes tensioactivos, agentes viscosantes de diferentes tipos (polímeros hidrofílicos, arcillas), agentes floculantes, modificadores de la densidad, etc. Es importante que las suspensiones siempre se agiten antes de ser empleadas para asegurar la distribución uniforme del sólido en el vehículo y de ese modo asegurar la dosificación uniforme y apropiada. Las suspensiones requieren conservación en envases de cierre perfecto.

**Suspensiones orales** - Son preparados líquidos que contienen partículas sólidas dispersadas en un vehículo líquido, con agentes saborizantes apropiados, destinados para la administración oral. Algunas suspensiones rotuladas como *Leches* o *Magmas* pertenecen a esta categoría.

**Suspensiones tópicas** - Son preparaciones líquidas que contienen partículas sólidas dispersas en un vehículo líquido, destinadas para la aplicación sobre la piel. Algunas suspensiones rotuladas como *Lociones* pertenecen a esta categoría.

**Suspensiones óticas** - Son preparaciones líquidas que contienen partículas micronizadas destinadas para la instilación en el oído externo.

**Suspensiones oftálmicas** - Ver *Preparaciones oftálmicas*.

**Suspensiones inyectables** - Ver *Inyectables*.

**Suspensión rectal** - Son sistemas bifásicos de partículas sólidas mayor a 0,1 µm dispersas en un vehículo líquido de aplicación rectal.

## TISANAS

Consiste en una o más drogas vegetales enteras, fragmentadas o molidas, destinadas a preparaciones acuosas por medio de decocción, infusión o mace-

ración. La preparación se realiza inmediatamente antes de su uso.

Las tisanas generalmente se suministran a granel o en bolsitas y se debe conservar preferentemente en envases inactínicos, bien cerrados.

Las tisanas deberán cumplir con los requerimientos indicados en <630> *Métodos de Farmacognosia*. Las tisanas suministradas en bolsitas deberán satisfacer el siguiente ensayo:

*Uniformidad de masa:* determinar el peso de veinte unidades elegidas al azar, según se indica a continuación. Pesar una bolsita llena de tisana vegetal, abrirla cuidadosamente, vaciarla completamente utilizando pincel. Pesar la bolsita vacía y calcular el contenido por diferencia de peso. A menos que se indique lo contrario, no más de dos de las veinte masas individuales de los contenidos se deben desviar de la masa media por encima del porcentaje de desviación indicado en la siguiente tabla y en ningún caso la desviación puede ser mayor de dos veces dicho porcentaje.

<i>Masa media (g)</i>	<i>% de desviación</i>
menor a 1,5	15
entre 1,5 y 2,0	10
mayor de 2,0	7,5

## UNGÜENTOS

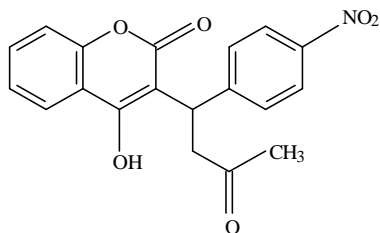
Son preparaciones semisólidas destinadas para la aplicación externa sobre la piel o mucosas y que emplean como vehículo grasas y/o resinas.

Existen diversos tipos de bases para ungüentos. La elección de la base depende de muchos factores, como la acción deseada, la naturaleza del principio activo a incorporar, su biodisponibilidad, la estabilidad y el período máximo de vida útil requerido para el producto terminado. Los principios activos que se hidrolizan rápidamente, son más estables en bases constituidas por hidrocarburos que en bases que contengan agua, aunque pueden ser más efectivas en estas últimas.



**MONOGRAFÍAS**  
**MATERIA PRIMA**

# ACENOCUMAROL



$C_{19}H_{15}NO_6$

PM: 353,33

152-72-7

**Sinonimia** - Nicumalona

**Definición** - Acenocumarol es (*RS*)-4-hidroxi-3-(1-*p*-nitrofenil-3-oxobutil) cumarina. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 100,5 por ciento de  $C_{19}H_{15}NO_6$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo casi blanco a amarillo pálido. Soluble en soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos. Poco soluble en etanol absoluto. Prácticamente insoluble en agua y éter.

Presenta polimorfismo.

**Sustancia de referencia** - Acenocumarol SR-FA.

## CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

## ENSAYOS

### Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

[NOTA: si los espectros obtenidos presentan diferencias, disolver 0,1 g de Acenocumarol en 10 mL de acetona y agregar agua gota a gota hasta observar turbidez. Calentar en baño de agua hasta obtener una solución transparente y dejar reposar. Filtrar y lavar los cristales con una mezcla de volúmenes iguales de acetona y agua y secar a 100 °C a una presión de 15 mm Hg durante 30 minutos. Preparar un nuevo espectro con el producto de recristalización.

### Aspecto de la solución

A - Preparar una solución de Acenocumarol en acetona (2 en 100): debe ser transparente.

B - Preparar una solución de Acenocumarol en hidróxido de sodio 0,1 M (2 en 100): debe ser transparente y amarilla.

### Absorción de luz

Preparar una solución al 0,001 % de Acenocumarol en una mezcla de metanol y ácido clorhídrico 1 M (9:1). La absorbancia medida a 306 nm debe estar comprendida entre 0,50 y 0,54, calculada sobre sustancia seca.

### Sustancias relacionadas

**Fase estacionaria** - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

**Fase móvil** - Diclorometano, ciclohexano y ácido acético glacial (50:50:20).

**Solución muestra** - Preparar una solución de Acenocumarol al 2 % en acetona.

**Solución límite** - Diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, un volumen de la *Solución muestra* con acetona, para obtener una solución de Acenocumarol al 0,0020 %.

**Procedimiento** - Aplicar por separado sobre la placa 20  $\mu$ L de la *Solución muestra* y 20  $\mu$ L de la *Solución límite*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente hasta tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire e inmediatamente examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la mancha obtenida a partir de la *Solución límite* (0,1 %).

### Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

## VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 600 mg de Acenocumarol y disolver en 50 mL de acetona. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV) empleando azul de bromotimol (SR1) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 35,33 mg de  $C_{19}H_{15}NO_6$ .

## AGUA PARA INYECTABLES

H<sub>2</sub>O

PM: 18,02

**Definición** - Agua para Inyectables es el agua utilizada para la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral y cualquier otro uso indicado en esta Farmacopea, obtenida por medio de destilación u ósmosis reversa de doble paso asociado con otras técnicas apropiadas tales como electro-deionización, ultrafiltración o nanofiltración, si es necesario. Se prepara a partir de agua potable con tratamiento adicional previo a la purificación, si es necesario, o a partir de agua purificada. No debe contener sustancias agregadas y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido.

### ENSAYOS

**Carbono orgánico total <40>**

No debe contener más de 0,5 mg por litro.

**Conductividad en agua calidad farmacéutica <75>**

Debe cumplir con los requisitos.

**Aluminio <140>**

Cuando el Agua para Inyectables esté destinada a la preparación de soluciones concentradas para hemodiálisis, no debe contener más de 10 µg por litro.

**Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>**

Debe contener menos de 0,25 Unidades de Endotoxina por mL.

**Recuento de aerobios viables**

Proceder según se indica en 88. *Control microbiológico de agua calidad farmacéutica*: no debe contener más de 10 ufc cada 100 mL determinado por el método de filtración por membrana.

## AGUA PURIFICADA

H<sub>2</sub>O

PM: 18,02

**Definición** - Agua Purificada es el agua empleada para la preparación de todos los medicamentos que no requieran el uso de *Agua para Inyectables*, a menos que la monografía del producto especifique otra calidad de agua, obtenida por medio de destilación, intercambio iónico, ósmosis reversa o cualquier otro proceso validado. Se prepara a partir de agua potable con tratamiento adicional previo a la purificación final, si es necesario. No debe contener sustancias agregadas y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido.

### ENSAYOS

#### **Carbono orgánico total <40>**

No debe contener más de 0,5 mg por litro.

#### **Sustancias oxidables**

[NOTA: realizar este ensayo si no se realiza el ensayo de *Carbono orgánico total*]. A 100 mL de Agua Purificada, agregar 10 mL ácido sulfúrico 2 N y calentar a ebullición. Agregar 0,1 mL de permanganato de potasio 0,1 N y calentar a ebullición durante 5 minutos. Si se forma un precipitado, enfriar en un baño de hielo hasta alcanzar la temperatura ambiente y filtrar a través de un filtro de vidrio sinterizado: el color rosa del filtrado no debe desaparecer completamente.

#### **Conductividad en agua calidad farmacéutica <75>**

Debe cumplir con los requisitos.

#### **Aluminio <140>**

Cuando el Agua Purificada esté destinada a la preparación de soluciones concentradas para hemodiálisis, no debe contener más de 10 µg por litro.

#### **Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>**

Cuando el Agua Purificada esté destinada a la preparación de soluciones concentradas para hemodiálisis, debe contener menos de 0,25 Unidades de Endotoxina por mL.

#### **Recuento de aerobios viables**

Proceder según se indica 88. *Control microbiológico de agua calidad farmacéutica*: no debe contener más de 100 ufc por mL determinado por el método de filtración por membrana.

Cuando el agua purificada esté destinada a la preparación de productos oftálmicos, que no se les realiza ningún proceso de reducción de carga mi-

crobiana posterior a la elaboración, el recuento de aerobios viables no debe ser superior a 10 ufc cada 100 mL determinado por el método de filtración por membrana.

## ALGÍNICO, ÁCIDO

9005-32-7

**Definición** - Ácido Algínico es una mezcla de ácidos poliurónicos  $[(C_6H_8O_6)_n]$  compuesta de ácidos *D*-manurónicos y *L*-gulurónicos, obtenidos principalmente de algas pertenecientes a *Phaeophyceae*. Una pequeña proporción de los grupos carboxílicos deben ser neutralizados. Debe contener no menos de 19,0 por ciento y no más de 25,0 por ciento de grupos carboxilo ( $-CO_2H$ ), calculado sobre la sustancia seca.

**Caracteres generales** - Polvo fibroso blanco o blanco amarillento. Soluble en soluciones alcalinas; insoluble en agua y solventes orgánicos.

### CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - Preparar una solución de Ácido Algínico al 0,7 % en hidróxido de sodio 0,1 M, transferir 5 mL de esta solución a un recipiente apropiado y agregar 1 mL de cloruro de calcio (SR): se debe desarrollar un precipitado gelatinoso y voluminoso.

**B** - Preparar una solución de Ácido Algínico al 0,7 % en hidróxido de sodio 0,1 M, transferir 5 mL de esta solución a un recipiente apropiado y agregar 1 mL de ácido sulfúrico 2 M: se debe desarrollar un precipitado compacto y gelatinoso.

**C** - Transferir aproximadamente 5 mg de Ácido Algínico a un tubo de ensayo, agregar 5 mL de agua, 1 mL de una solución recientemente preparada de 1,3-naftalenodiol al 1 % en etanol y 5 mL de ácido clorhídrico. Calentar y mantener a ebullición durante 3 minutos. Enfriar aproximadamente a 15 °C y transferir a una ampolla de decantación de 50 mL con la ayuda de 5 mL de agua y extraer con 15 mL de éter isopropílico: la fase orgánica debe desarrollar color púrpura y debe ser más intenso que el de un blanco preparado del mismo modo.

#### Determinación del pH <250>

Entre 1,5 y 3,5; determinado sobre una dispersión de Ácido Algínico al 3 % en agua.

#### Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 15 % de su peso.

**Cenizas totales** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*)

Pesar exactamente alrededor de 4,0 g de Ácido Algínico, transferir a un crisol de platino previamente pesado y someter a ignición hasta que el residuo esté

completamente carbonizado (aproximadamente 5 minutos). Someter a ignición nuevamente a  $800 \pm 25$  °C hasta eliminar el residuo carbonoso durante aproximadamente 20 a 35 minutos: no debe contener más de 4,0 %.

#### Límite de arsénico <540>

*Método II.* No más de 3 ppm.

#### Plomo

*Solución estándar* - 5 mL de *Solución estándar de plomo diluida*.

*Solución muestra* - Agregar 1,0 g de Ácido Algínico a 20 mL de ácido nítrico en un recipiente apropiado de 250 mL, mezclar y calentar cuidadosamente hasta disolver. Continuar el calentamiento hasta reducir el volumen aproximadamente a 7 mL, enfriar rápidamente a temperatura ambiente, transferir a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con agua.

*Procedimiento* - Emplear 50 mL de *Solución muestra* y proceder según se indica en 600. *Límite de plomo*, empleando 15 mL de *Solución de citrato de amonio*, 3 mL de *Solución de cianuro de potasio* y 500 µL de *Solución de clorhidrato de hidroxilamina* y después de la primera extracción con *Solución de ditizona para extracción*, lavar los extractos clorofórmicos con 5 mL de agua, descartando la fase acuosa. Continuar extrayendo con 20 mL de ácido nítrico 0,2 M. El límite es 5 µg de plomo (correspondiente a no más de 10 ppm de Pb).

#### Límite de metales pesados <590>

*Método II.* No más de 40 ppm. [NOTA: para la incineración emplear un crisol de platino y humedecer la sustancia en ensayo con ácido nítrico en lugar de ácido sulfúrico].

#### Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

El recuento de microorganismos aerobios viables totales no debe ser mayor de  $10^2$  ufc/g y debe cumplir con el ensayo para *Salmonella spp* y *Escherichia coli*.

#### Determinación del índice de acidez <480>

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Ácido Algínico, suspender en una mezcla de 50 mL de agua y 30 mL de una solución de acetato de calcio (11 en 250) y agitar cuidadosamente. Dejar reposar durante 1 hora, agregar fenoltaleína (SR) y titular el ácido acético liberado con hidróxido de sodio 0,1 M. Realizar una determinación con un blanco y calcular el índice de acidez por la siguiente fórmula:

$$56,11 M (V_M - V_B) / P$$

en la cual 56,11 es el peso molecular del hidróxido de potasio,  $V_M$  y  $V_B$  son los volúmenes en mL de hidróxi-

do de sodio consumidos por la preparación muestra y el blanco, respectivamente,  $M$  es la molaridad del hidróxido de sodio y  $P$  es el peso en g de Ácido Algínico en ensayo. El índice de acidez no debe ser menor de 230, calculado sobre la sustancia seca.

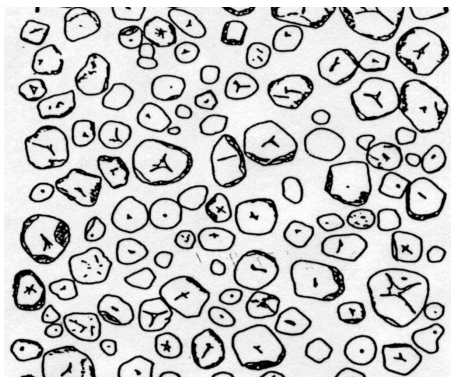
### VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Ácido Algínico, disolver en 25 mL de agua y 25 mL de hidróxido de sodio 0,1 M, agregar 0,2 mL de fenolftaleína (SR1) y titular con ácido clorhídrico 0,1 M (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 4,502 mg de grupos carboxilo (-CO<sub>2</sub>H).

## ALMIDÓN DE MAÍZ

**Definición** - Almidón de Maíz es obtenido a partir de la cariósida de *Zea mays* L y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo muy fino, casi blanco a amarillo débil. Insípido. Prácticamente insoluble en agua fría y etanol. Presencia de granos con grietas e irregularidades en sus bordes.



Morfología de los granos de almidón de maíz.

### CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - Colocar partículas de Almidón de Maíz en una mezcla de agua y glicerina (1:1) sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio con un objetivo de no menos de 20x: debe contener granos angulosos poliédricos de tamaño irregular comprendido entre 2 a 23  $\mu\text{m}$  o granos redondeados o esféricos de tamaño irregular comprendido entre 25 y 35  $\mu\text{m}$ ; debe presentar un hilo central formado por una cavidad bien definida o por dos a cinco fisuras estrelladas; no debe presentar estrías concéntricas. Entre placas o prismas polarizantes orientados ortogonalmente, los gránulos de almidón presentan una cruz negra con intercepción en el hilo.

**B** - Suspender 1 g de Almidón de Maíz en 50 mL de agua, calentar a ebullición durante 1 minuto y enfriar: se debe formar un mucílago turbio.

**C** - A 1 mL del mucílago obtenido en el ensayo de *Identificación B*, agregar 0,05 mL de iodo-ioduro de potasio (SR): debe presentar coloración azul oscuro, la cual desaparece al calentar.

#### Determinación del pH <120>

Pesar exactamente alrededor de 5,0 g de Almidón de Maíz, transferir a un matraz aforado de 25,0 mL y completar a volumen con agua recientemente hervida y enfriada. Agitar continuamente a una velocidad moderada durante 1 minuto y dejar reposar durante 15 minutos. El pH de la solución debe estar comprendido entre 4,0 y 7,0.

#### Límite de hierro

*Solución muestra* - Agitar 1,5 g de Almidón de Maíz con 15 mL de ácido clorhídrico 2 M y filtrar.

*Procedimiento* - Transferir 10 mL de *Solución muestra* a un matraz aforado de 20 mL, agregar 2 mL de solución de ácido cítrico al 20 %, 0,1 mL de ácido tioglicólico y mezclar. Agregar hidróxido de amonio 10 M hasta que la solución sea alcalina al papel tornasol, completar a volumen con agua y mezclar. Proceder del mismo modo con 10 mL de solución de hierro (1 ppm) (SL) para obtener una solución control. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta color rosa, este no debe ser más intenso que el de la solución control (10 ppm).

#### Pérdida por secado <680>

Secar a 130 °C durante 90 minutos: no debe perder más de 15,0 % de su peso.

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,6 %, determinado a  $600 \pm 50$  °C.

#### Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Recuento de microorganismos aerobios totales no debe ser mayor de  $10^3$  ufc /g. Recuento combinado de hongos filamentosos y levaduras no debe ser mayor de  $10^2$  ufc /g. Ausencia de *Escherichia coli* y anaerobios sulfito reductores.

#### Sustancias oxidantes

Pesar exactamente alrededor de 4,0 g de Almidón de Maíz, transferir a un erlenmeyer de 125 mL provisto de un tapón de vidrio, agregar 50,0 mL de agua, insertar el tapón y agitar por rotación suave durante 5 minutos. Transferir a un tubo de centrifuga de 50 mL, provisto de tapón de vidrio y centrifugar. Transferir 30,0 mL del líquido sobrenadante a un erlenmeyer de 125 mL, provisto de un tapón de vidrio, agregar 1 mL de ácido acético glacial y entre 0,5 a 1,0 g de ioduro de potasio. Insertar el tapón, agitar por rotación suave y dejar reposar durante 25 a 30 minutos en la oscuridad. Agregar 1 mL de almidón (SR) y titular con solución de tiosulfato de sodio 0,002 M hasta que desaparezca el color del complejo almidón-iodo. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de tiosulfato de sodio 0,002 M equivale a 34  $\mu\text{g}$  de oxidante, calculado como peróxido de

hidrógeno. No deben consumirse más de 1,4 mL de tiosulfato de sodio 0,002 M (0,002 %, expresado como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

#### Límite de dióxido de azufre

*Dióxido de carbono* - Usar dióxido de carbono con un regulador de flujo que mantenga un flujo de  $100 \pm 10$  mL/min.

*Solución de peróxido de hidrógeno* - Preparar una solución de peróxido de hidrógeno al 3 %. Inmediatamente antes de usar, agregar 3 gotas de azul de bromofenol (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,01 M hasta punto final azul-violeta. No debe excederse del punto final.

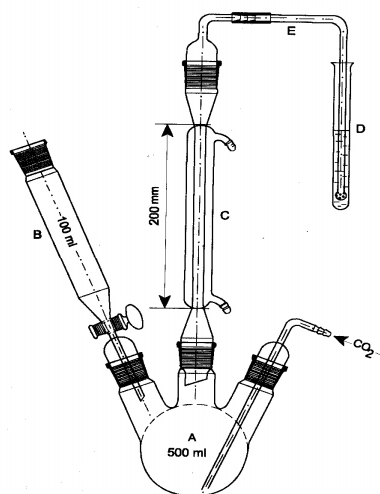


Figura - Aparato para la determinación de dióxido de azufre.

En este ensayo, el dióxido de azufre se libera a partir de la muestra en un medio ácido en ebullición y se extrae con una corriente de dióxido de carbono. El gas separado se recoge en una solución de peróxido de hidrógeno diluida en la que el dióxido de azufre se oxida a ácido sulfúrico y se valora con hidróxido de sodio. El aparato consiste esencialmente en un balón de ebullición de 500 mL de fondo redondo y tres cuellos, A; una ampolla de separación, B, con una capacidad de 100 mL o mayor; un tubo de entrada de gas de longitud suficiente para permitir el ingreso de dióxido de carbono a 2,5 cm del fondo del balón de ebullición; un refrigerante, C, con una longitud de camisa de 200 mm y un tubo de salida, E, que conecta el extremo superior del condensador de reflujo con el fondo de un tubo de ensayo receptor, D. Aplicar una película fina de grasa para llaves de paso a las superficies de sellado de todas las juntas, excepto la junta que está entre el embudo de separación y el matraz de ebullición, y sujetar las juntas con abrazaderas para garantizar la hermeticidad.

*Procedimiento* - Transferir 150 mL de agua al balón A (ver Figura), cerrar la llave de la ampolla B y hacer pasar dióxido de carbono a través de todo el sistema, el caudal debe ser aproximadamente 100 mL por minuto, abrir el paso de agua fría a través del refrigerante y transferir 10 mL de *Solución de peróxido de hidrógeno* al tubo de recolección D. Luego de 15 minutos, sin interrumpir la corriente de dióxido de carbono remover la ampolla e introducir 25 g de Almidón de Maíz con la ayuda de 100 mL de agua. Aplicar grasa para llaves de paso a la junta externa de la ampolla de separación y volver a colocar la ampolla en el balón. Cerrar la llave y agregar 80 mL de ácido clorhídrico diluido a la ampolla de separación. Abrir la llave de paso de la ampolla para permitir que la solución de ácido clorhídrico ingrese al balón de ebullición, cerrando la llave antes de que escurran los últimos mililitros de ácido para evitar que el dióxido de azufre escape hacia la ampolla de separación. Colocar el aparato en un baño de agua y calentar a ebullición durante 1 hora. Transferir cuantitativamente y con la ayuda de agua el contenido del tubo receptor a un erlenmeyer. Calentar en un baño de agua durante 15 minutos y dejar enfriar. Agregar 0,1 mL de azul de bromofenol (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV) hasta que el color vire de amarillo a azul-violeta con una duración no menor de 20 segundos. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Calcular el contenido de dióxido de azufre en  $\mu\text{g}$  por g por la fórmula siguiente:

$$32,030VM/P$$

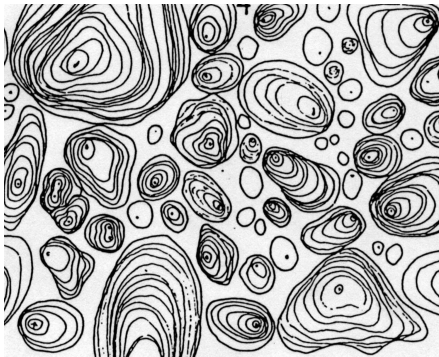
en la cual V es el volumen en mL de hidróxido de sodio consumido, M es la molaridad del hidróxido de sodio empleado y P es el peso en mg de la porción de Almidón de Maíz en ensayo: no debe contener más de 50  $\mu\text{g}$  por g de sustancia.



## ALMIDÓN DE PAPA

**Definición** - Almidón de Papa es obtenido a partir de los tubérculos de *Solanum tuberosum* L y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo blanco muy fino. Inodoro. Prácticamente insoluble en agua fría y etanol.



Morfología de los granos de almidón de papa.

### CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - Colocar partículas de Almidón de Papa en una mezcla de glicerol y agua (1:1) sobre un porta-objetos de vidrio y examinar la mezcla empleando un microscopio con un objetivo de no menos de 20x: debe presentar granos de contorno irregular, ovoides y piriformes de 30 a 100  $\mu\text{m}$ , o redondeados de 10 a 35  $\mu\text{m}$ . Puede haber ocasionalmente granos con dos a cuatro componentes. Los granos ovoides y piriformes deben tener un hilio excéntrico, los redondeados un hilio centrado o ligeramente excéntrico, todos deben mostrar estrías concéntricas claramente visibles. Entre placas o prismas polarizantes orientados ortogonalmente, los gránulos de almidón presentan una cruz negra con intercepción en el hilio.

**B** - Suspender 1 g de Almidón de Papa en 50 mL de agua, calentar a ebullición durante 1 minuto y enfriar: debe formarse un mucílago turbio.

**C** - A 1 mL del mucílago obtenido en el ensayo de *Identificación B* agregar 0,05 mL de iodo-ioduro de potasio (SR): debe presentar coloración azul oscuro, la cual desaparece al calentar.

#### Determinación del pH <250>

Pesar exactamente alrededor de 5,0 g de Almidón de Papa, transferir a un matraz aforado de 25 mL y completar a volumen con agua reciente-

mente hervida y enfriada. Agitar continuamente a una velocidad moderada durante 1 minuto. Dejar reposar durante 15 minutos. El pH de la solución debe estar comprendido entre 5,0 y 8,0.

#### Límite de hierro

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Límite de hierro* en *Almidón de Maíz*.

#### Pérdida por secado <680>

Secar a 130 °C durante 90 minutos: no debe perder más de 20 % de su peso.

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,6 % determinado a  $600 \pm 50$  °C.

#### Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Recuento de microorganismos aerobios totales no debe ser mayor de  $10^3$  ufc /g. Recuento combinado de hongos filamentosos y levaduras no debe ser mayor de  $10^2$  ufc /g. Ausencia de *Escherichia coli* y anaerobios sulfito reductores.

#### Sustancias oxidantes

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Sustancias oxidantes* en *Almidón de Maíz*.

#### Límite de dióxido de azufre

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Límite de dióxido de azufre* en *Almidón de Maíz*.

## ALMIDÓN DE TRIGO

**Definición** - Almidón de Trigo es obtenido a partir de la carióspside de *Triticum aestivum* L y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo muy fino de color blanco. Prácticamente insoluble en agua fría y etanol. Puede contener una pequeña cantidad de fragmentos del tejido de la planta original.



Morfología de los granos de almidón de trigo.

### CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - Colocar partículas de Almidón de Trigo en una mezcla de agua y glicerol (1:1) sobre un porta-objetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio con un objetivo de no menos de 20x; debe presentar granos grandes y pequeños y muy raramente de tamaño intermedio; los granos grandes con un diámetro entre 10 a 60  $\mu\text{m}$  son discoidales o más raramente reniformes vistos de frente; debe presentar un hilio central y estrías invisibles o poco visibles, y a veces con grietas en los bordes; vistos de perfil, los granos son elípticos y fusiformes y el hilio debe aparecer como una hendidura a lo largo del eje principal; los granos pequeños redondeados y poliédricos, tienen un diámetro de 2 a 10  $\mu\text{m}$ . Entre placas o prismas polarizantes orientados ortogonalmente, los gránulos de almidón presentan una cruz negra que intercecta en el hilio.

**B** - Suspender 1 g de Almidón de Trigo en 50 mL de agua, calentar a ebullición durante 1 minuto y enfriar: debe formarse un mucílago turbio.

**C** - A 1 mL del mucílago obtenido en el ensayo de *Identificación B* agregar 0,05 mL de iodo-ioduro de potasio (SR): debe presentar coloración azul oscuro, la cual desaparece al calentar.

#### Determinación del pH <250>

Pesar exactamente alrededor de 5,0 g de Almidón de Trigo, transferir a un matraz aforado de 25 mL y completar a volumen con agua recientemente hervida y enfriada. Agitar continuamente a una velocidad moderada durante 1 minuto. Dejar reposar durante 15 minutos. El pH de la solución debe estar comprendido entre 4,5 y 7,0.

#### Límite de hierro

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Límite de hierro en Almidón de Maíz*.

#### Proteínas totales

Pesar exactamente alrededor de 6,0 g de Almidón de Trigo, transferir a un erlenmeyer de combustión y agregar 4 g de una mezcla de 100 g de sulfato de potasio, 5 g de sulfato cúprico y 2,5 g de selenio y 3 perlas de vidrio. Lavar el cuello y las paredes del erlenmeyer con 25 mL de ácido sulfúrico para arrastrar las partículas adheridas y mezclar con movimientos rotatorios. Tapar el erlenmeyer de forma no hermética para evitar una pérdida excesiva de ácido sulfúrico y calentar gradualmente, aumentando la temperatura hasta ebullición vigorosa con condensación del ácido sulfúrico en el cuello del erlenmeyer. [Precaución: se debe evitar un sobrecalentamiento en la parte superior del erlenmeyer]. Continuar la ebullición durante 30 minutos, dejar enfriar, disolver el material sólido agregando cuidadosamente 25 mL de agua, enfriar nuevamente y transferir la mezcla a un aparato de destilación. Agregar 30 mL de hidróxido de sodio concentrado (42 en 100) y destilar inmediatamente haciendo pasar el vapor por la mezcla. Recolectar aproximadamente 40 mL del destilado en 20,0 mL de ácido clorhídrico 0,01 M (SV) con suficiente agua para cubrir el extremo del refrigerante. Hacia el final de la destilación, bajar el envase colector de manera que la parte terminal del refrigerante se halle por encima de la superficie de la solución. Tomar las precauciones necesarias para evitar que el agua condensada en la superficie exterior del refrigerante se mezcle con el contenido del envase recolector. Titular el destilado con hidróxido de sodio 0,01 M (SV) empleando púrpura de metilo (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco empleando 50 mg de glucosa en lugar de Almidón de Trigo y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Calcular el contenido de nitrógeno mediante la fórmula siguiente:

$$0,01401V/P$$

en la cual *V* es el volumen en mL de hidróxido de sodio 0,01 M consumido y *P* es el peso en g de la porción de Almidón de Trigo en ensayo: no debe contener más de 0,3 % de proteínas totales (corres-

pondientes a 0,048 % de N<sub>2</sub>, con un factor de conversión de 6,25).

**Pérdida por secado <680>**

Secar a 130 °C durante 90 minutos: no debe perder más de 15,0 % de su peso.

**Determinación del residuo de ignición <270>**

No más de 0,6 % determinado a 600 ± 50 °C.

**Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>**

Recuento de microorganismos aerobios totales no debe ser mayor de 10<sup>3</sup> ufc /g. Recuento combinado de hongos filamentosos y levaduras no debe ser mayor de 10<sup>2</sup> ufc /g. Ausencia de *Escherichia coli* y anaerobios sulfito reductores.

**Sustancias oxidantes**

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Sustancias oxidantes en Almidón de Maíz*.

**Límite de dióxido de azufre**

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Límite de dióxido de azufre en Almidón de Maíz*.

**Límite de Gliadinas**

Aplicar un método inmunoquímico que detecte específicamente las proteínas nocivas para los enfermos celíacos. Este análisis no debe presentar interferencias por reactividad cruzada con proteínas no relacionadas y debe mostrar una alta capacidad de detección. El límite es 5 ppm.

**ROTULADO**

Cuando Almidón de Trigo este destinado a la preparación de formas farmacéuticas en cuyo rótulo se indique que es APTO PARA CELÍACOS, debe cumplir con *Límite de Gliadinas*.

## ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO

**Definición** - Almidón Glicolato Sódico es la sal sódica del éter carboximetílico del almidón o del éter carboximetílico entrecruzado del almidón. Puede contener no más de 7,0 por ciento de cloruro de sodio. Almidón Glicolato Sódico tipo A debe contener no menos de 2,8 por ciento y no más de 4,2 por ciento de sodio y Almidón Glicolato Sódico tipo B debe contener no menos de 2,0 y no más de 3,4 por ciento de sodio y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo blanco, insípido, inodoro, fluye con facilidad; disponible en varios grados diferentes de viscosidad. Una dispersión al 2 % (p/v) en agua fría sedimenta por reposo en forma de capa altamente hidratada.

### CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados, preferentemente protegidos de variaciones amplias de temperatura y humedad que pueden causar aglutinación.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

**B** - Una suspensión de Almidón Glicolato Sódico levemente acidificada debe desarrollar color azul en presencia de iodo-ioduro de potasio (SR).

**C** - Una porción de 2 mL de la solución preparada para *Límite de hierro* debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

#### Determinación del pH <250>

Suspender aproximadamente 1,0 g de Almidón Glicolato Sódico en 30 mL de agua. Agitar continuamente con velocidad moderada durante 5 minutos y determinar inmediatamente el pH: debe estar comprendido entre 5,5 y 7,5 para el tipo A y entre 3,0 y 5,0 para el tipo B.

#### Pérdida por secado <680>

Secar a 130 °C durante 90 minutos: no debe perder más de 10,0 % de su peso.

#### Límite de hierro

Transferir 2,5 g de Almidón Glicolato Sódico a un crisol de platino o sílice, agregar 2 mL de ácido sulfúrico 5 M y calentar en baño de agua aumentando progresivamente la temperatura. Someter a ignición a  $600 \pm 25$  °C y continuar calentando hasta que toda partícula negra haya desaparecido. Enfriar, agregar unas gotas de ácido sulfúrico 1 M, calentar y someter a ignición a la misma temperatu-

ra. Agregar unas gotas de carbonato de amonio 2 M, evaporar a sequedad y someter a ignición a la misma temperatura. Enfriar, disolver el residuo en 50 mL de agua y mezclar. Reservar una porción de ésta solución para el ensayo de *Identificación C*. Transferir 10 mL de esta solución y 10 mL de solución de hierro (1 ppm) (SL) (solución control) a sendos matraces de 20 mL, agregar 2 mL de solución de ácido cítrico al 20 % y 0,1 mL de ácido tioglicólico y mezclar. Agregar hidróxido de amonio hasta que las soluciones sean alcalinas al papel tornasol, completar a volumen con agua y mezclar. Luego de 5 minutos la solución obtenida a partir de la solución muestra debe ser de color rosa y no más intensa que la del control (0,002 %).

#### Límite de metales pesados <590>

*Método II.* No más de 0,002 %.

#### Límite de cloruro de sodio

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Almidón Glicolato Sódico, suspender en 100 mL de agua, agregar 1 mL de ácido nítrico y titular con nitrato de plata 0,1 M (SV) determinando el punto final potenciométricamente, empleando un electrodo indicador de plata y un electrodo de referencia de doble unión que contenga una solución de nitrato de potasio al 10 % en la camisa externa y una solución de relleno estándar en la camisa interna (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de nitrato de plata 0,1 M equivale a 5,84 mg de ClNa.

#### Límite de glicolato de sodio

[NOTA: emplear material inactínico.]

*Solución de 2,7-dihidroxinaftaleno* - Disolver 10 mg de 2,7-dihidroxinaftaleno en 100 mL de ácido sulfúrico y dejar reposar hasta decoloración. [NOTA: emplear antes de los dos días de su preparación.]

*Solución estándar* - Pesar exactamente alrededor de 310 mg de ácido glicólico previamente secado sobre pentóxido de fósforo en un desecador durante toda la noche a temperatura ambiente, transferir a un matraz aforado de 500 mL, disolver en agua, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5 mL de esta solución a un vaso de precipitado de 100 mL, agregar 4 mL de ácido acético 6 M y dejar reposar durante 30 minutos. Agregar 50 mL de acetona y 1 g de cloruro de sodio, mezclar, filtrar empleando papel de filtro humedecido con acetona. Recoger el filtrado en un matraz aforado de 100 mL. Lavar el vaso de precipitado y el filtro con acetona, combinar el filtrado con el líquido de lavado, completar a volumen con acetona y mezclar. Dejar reposar durante 24 horas y emplear el líquido sobrenadante.

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Almidón Glicolato Sódico, transferir a un vaso de precipitados de 100 mL, agregar 4 mL de ácido acético 6 M y 5 mL de agua y agitar hasta disolver durante 10 minutos. Agregar 50 mL de acetona y 1 g de cloruro de sodio, mezclar, filtrar empleando papel de filtro humedecido con acetona. Recoger el filtrado en un matraz aforado de 100 mL. Lavar el vaso de precipitado y el filtro con acetona, combinar el filtrado con el líquido sobrenadante, completar a volumen con acetona y dejar reposar durante 24 horas. Se debe emplear el líquido sobrenadante.

*Procedimiento* - Calentar por separado 2 mL de *Solución estándar* y *Solución muestra* en un baño de agua durante 20 minutos para eliminar la acetona, enfriar a temperatura ambiente, agregar 20,0 mL de *Solución de 2,7-dihidroxinaftaleno*, mezclar y calentar en baño de agua durante 20 minutos. Enfriar bajo corriente de agua, transferir cuantitativamente a un matraz aforado de 25 mL y completar a volumen con ácido sulfúrico bajo corriente de agua. Antes de los 10 minutos determinar la absorbancia de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* a 540 nm empleando agua como blanco: la absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución estándar* (2,0 %).

#### **Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>**

Recuento de microorganismos aerobios totales no debe ser mayor de  $10^5$  ufc /g. Recuento combinado de hongos filamentosos y levaduras no debe ser mayor de  $10^2$  ufc /g. Ausencia de *Escherichia coli* y anaerobios sulfito reductores.

#### **VALORACIÓN**

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Almidón Glicolato Sódico en un recipiente apropiado, disolver en 20 mL de etanol al 80 %, agitar durante 10 minutos y filtrar. Repetir la extracción hasta que el cloruro haya sido completamente eliminado. Secar la porción insoluble a 105 °C hasta peso constante, transferir a un erlenmeyer 700 mg exactamente pesados, agregar 80 mL de ácido acético glacial y calentar a reflujo en baño de agua hirviendo durante 2 horas. Enfriar a temperatura ambiente y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Calcular la cantidad en porcentaje de sodio combinado en la forma de almidón glicolato sódico por la fórmula siguiente:

$$100(22,99)VM/P$$

en la cual *V* es el volumen, en mL, del ácido perclórico 0,1 M consumido, *M* es la molaridad del ácido

perclórico y *P* es el peso, en mg, de la porción del residuo seco insoluble en etanol al 80 % en ensayo.

#### **ROTULADO**

Se debe indicar en el rótulo la fuente a partir de la cual se obtuvo el almidón, el agente de entrecruzamiento (si se usa), el intervalo de pH y si es Tipo A o Tipo B.

NOTA: si la fuente de obtención es trigo debe cumplir con el ensayo *Límite de Gliadinas* según se indica en *Almidón de Trigo*.

## ALMIDÓN PREGELATINIZADO

**Definición** - Almidón Pregelatinizado es Almidón químicamente y/o mecánicamente procesado para disgregar todos o parte de los gránulos, en presencia de agua y posteriormente secado. Algunas clases de Almidón Pregelatinizado pueden ser modificados para hacerlos compresibles y de fácil fluidez. Almidón Pregelatinizado debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo moderadamente grueso a fino, blanco o casi blanco. Poco soluble a soluble en agua fría; insoluble en etanol.

### CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

### ENSAYOS

#### Identificación

A una suspensión de Almidón Pregelatinizado, agregar unas gotas de iodo - yoduro de potasio (SR): debe desarrollar coloración azul intenso.

#### Determinación del pH <250>

Suspender aproximadamente 10,0 g de Almidón Pregelatinizado en 10 mL de etanol y diluir con agua a 100 mL. Agitar continuamente con velocidad moderada durante 5 minutos y determinar inmediatamente el pH: debe estar comprendido entre 4,5 y 7,0.

#### Pérdida por secado <680>

Secar a 120 °C durante 4 horas: no debe perder más de 14,0 % de su peso.

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %.

#### Límite de hierro <580>

Disolver el residuo obtenido en el ensayo 270. Determinación del residuo de ignición en 8 mL de ácido clorhídrico con la ayuda de calentamiento suave, diluir con agua a 100 mL y mezclar. Diluir 25 mL de esta solución con agua a 50 mL: el límite es 20 ppm (0,002 %).

#### Sustancias oxidantes

A 5,0 g de Almidón Pregelatinizado agregar 20 mL de una mezcla de metanol y agua (50:50), agregar 1 mL de ácido acético 6 M y agitar hasta obtener una suspensión homogénea. Agregar 0,5 mL de una solución saturada recientemente preparada de yoduro de potasio, mezclar y dejar reposar durante 5 minutos: no se debe observar color azul, marrón o púrpura.

#### Límite de dióxido de azufre

Mezclar 20,0 g de Almidón Pregelatinizado con 200 mL de una solución de sulfato de sodio anhidro (1 en 5) y filtrar. A 100 mL del filtrado transparente obtenido, agregar 3 mL de almidón (SR) y titular con iodo 0,005 M (SV) hasta obtener color azul permanente: no se debe consumir más de 2,7 mL (0,008 %).

#### Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

#### Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Recuento de microorganismos aerobios totales no debe ser mayor de  $10^3$  ufc /g. Recuento combinado de hongos filamentosos y levaduras no debe ser mayor de  $10^2$  ufc /g. Ausencia de *Escherichia coli*, *Salmonella spp* y anaerobios sulfito reductores.

### ROTULADO

Se debe indicar en el rótulo la fuente a partir de la cual se obtuvo el almidón.

NOTA: si la fuente de obtención es trigo debe cumplir con el ensayo *Límite de Gliadinas* según se indica en *Almidón de Trigo*.

# ALPRAZOLAM



C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub> PM: 308,76 28981-97-7

**Definición** - Alprazolam es 8-Cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepina. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco. Funde aproximadamente entre 228 °C y 232 °C. Fácilmente soluble en cloruro de metileno; soluble en metanol, etanol y ácido nítrico diluido; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

**Sustancias de referencia** - Alprazolam SR-FA. Impureza A de Alprazolam SR-FA: 2-(2-Acetilhidrazino)-7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina.

## CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

## ENSAYOS

### Identificación

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

[NOTA: si el espectro obtenido en fase sólida presenta diferencias con respecto al estándar, disolver por separado la sustancia en ensayo y la sustancia de referencia en metanol, dejar evaporar hasta sequedad y registrar nuevamente los espectros].

**B** - Absorción ultravioleta <470>

*Solvente*: etanol.

*Concentración*: 5 µg por mL.

El espectro de absorción ultravioleta obtenido con la *Solución muestra* debe presentar máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que el obtenido con la *Solución estándar*.

**Determinación del residuo de ignición** <270>

No más de 0,1%.

### Pureza cromatográfica

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

ultravioleta ajustado a 231 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unidos a partículas porosas de sílice de 4 µm de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

*Solución de fosfato* - Disolver 1,4 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua y mezclar.

*Fase móvil* - Acetonitrilo y solución de fosfato (1:1). Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

*Diluyente* - Agua y acetonitrilo (1:1).

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Alprazolam, transferir a un matraz aforado de 100 mL, disolver y completar a volumen con diluyente.

*Solución muestra diluida* - Diluir cuantitativamente con diluyente y en etapas una porción de la *Solución muestra* para obtener una solución de 0,25 µg por mL.

*Solución de resolución* - Disolver cantidades exactamente pesadas de Alprazolam, impureza A de Alprazolam SR-FA y 2-amino-5-cloro-benzofenona en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,02 µg de cada una por mL.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de alprazolam e impureza A no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Solución muestra diluida* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Solución muestra* y la *Solución muestra diluida*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Cromatografiar la *Solución muestra* durante aproximadamente cuatro veces el tiempo de retención del pico principal. Identificar los picos que pudieran estar presentes en el cromatograma de la *Solución muestra* de acuerdo a los tiempos de retención relativos indicados en la siguiente tabla:

Pico	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta	Límite (%)
impureza A	0,8	0,76	0,15
alprazolam	1,0		
2-amino-5-cloro-benzofenona	4,0	1,0	0,15
Impurezas desconocidas		1,0	0,10
Impurezas totales			1,0

Calcular los porcentajes de las impurezas presentes multiplicando por su factor de respuesta en la

porción de Alprazolam en ensayo con respecto a la respuesta del pico de la *Solución muestra diluida*.

**Pérdida por secado <680>**

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

**Impurezas orgánicas volátiles <520>**

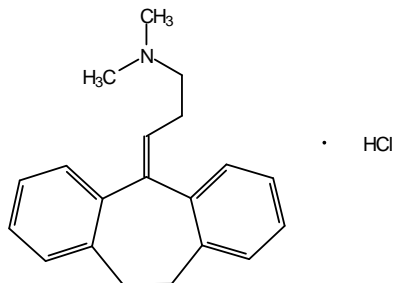
*Método II.*

**VALORACIÓN**

Pesar exactamente alrededor de 125 mg de Alprazolam, disolver en 50 mL de anhídrido acético y mezclar. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 15,44 mg de  $C_{17}H_{13}ClN_4$ .



## AMITRIPTILINA, CLORHIDRATO DE



$C_{20}H_{23}N \cdot HCl$       PM: 313,86      549-18-8

**Definición** - Clorhidrato de Amitriptilina es Clorhidrato de 10,11-dihidro-*N,N*-dimetil-5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno- $\Delta^{5,7}$ -propilamina. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino o cristales pequeños blancos, inodoro o prácticamente inodoro. Fácilmente soluble en agua, etanol, cloroformo y metanol; insoluble en éter.

**Sustancia de referencia** - Clorhidrato de Amitriptilina SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

**B** - Absorción ultravioleta <470>

*Solvente:* Metanol.

*Concentración:* 10  $\mu$ g por mL.

Las absorbancias a 239 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

**C** - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

#### Determinación del punto de fusión <260>

Entre 195 y 199 °C.

#### Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 6,0, determinado sobre una solución 1 en 100.

#### Pérdida por secado <680>

Secar a 60 °C hasta peso constante a una presión que no exceda los 5 mm Hg: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

#### Metales pesados <590>

*Método II.* No más de 0,001 %.

#### Pureza cromatográfica

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Cloroformo, metanol e hidróxido de amonio (135:15:1).

*Soluciones estándar* - Disolver Clorhidrato de Amitriptilina SR-FA en metanol y mezclar hasta obtener una solución de aproximadamente 0,8 mg por mL. Diluir esta solución cuantitativamente con metanol hasta obtener las *Soluciones estándar* con las siguientes concentraciones:

<i>Solución estándar</i>	<i>Dilución</i>	<i>Concentración (μg por mL)</i>	<i>% con respecto a la muestra</i>
A	1 en 2	400	1,0
B	1 en 4	200	0,5
C	1 en 5	160	0,4
D	1 en 10	80	0,2
E	1 en 20	40	0,1

*Solución muestra* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Amitriptilina en metanol para obtener una solución de aproximadamente 40 mg por mL.

*Procedimiento* - Aplicar por separado sobre la placa 10  $\mu$ L de la *Solución muestra* y 10  $\mu$ L de cada *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que el solvente se evapore. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm. Comparar la intensidad de cualquier mancha secundaria observada en el cromatograma de la *Solución muestra* con las intensidades de las manchas principales en los cromatogramas de las *Soluciones estándar*. [NOTA: ignorar las manchas observadas en el origen de los cromatogramas]. Ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser de mayor tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %) y la suma de las intensidades de todas

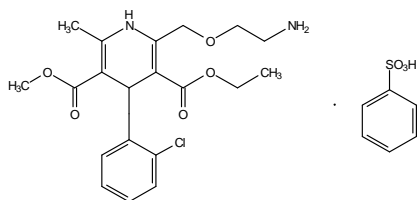
las manchas secundarias obtenidas a partir de la *Solución muestra* debe corresponder a no más de 1,0 %. Ignorar cualquier mancha en el cromatograma de la *Solución muestra* que sea menor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar E* (0,1 %).

### VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Clorhidrato de Amitriptilina, disolver en 30 mL de etanol y titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 31,39 mg de  $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$ .

Actualización

## AMLODIPINA BESILATO DE



$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

PM: 567,05

Monohidrato

PM: 585,07

111470-99-6

**Definición** - Besilato de Amlodipina es Bence-nosulfonato de 3-etil-5-metil-(4*RS*)-2-[(aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de  $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ , calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en metanol; moderadamente soluble en etanol; poco soluble en agua y en 2-propanol.

**Sustancia de referencia** - Besilato de Amlodipina SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

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

#### Determinación de la rotación óptica <170>

*Rotación angular:* Entre  $-0,10^\circ$  y  $+0,10^\circ$ .

*Solución muestra:* 10 mg por mL, en metanol.

#### Determinación de agua <120>

*Titulación volumétrica directa.* Cuando en el rótulo se indique que Besilato de Amlodipina es anhidra debe contener no más de 0,5 %. Cuando en el rótulo se indique que Besilato de Amlodipina es monohidrato debe contener entre 3,1 y 5,0 %.

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

#### Sustancias relacionadas

##### ENSAYO A

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Emplear la fase superior de una mezcla de metil isobutil cetona, agua y ácido acético glacial (50:25:25).

*Solución muestra A* - Disolver 140 mg de Besilato de Amlodipina en metanol y diluir a 2 mL con el mismo solvente.

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

*Solución estándar A* - Disolver 70 mg de Besilato de Amlodipina SR-FA en 1 mL de metanol.

*Solución estándar B* - Diluir 1 mL de *Solución estándar A* a 10 mL con metanol.

*Solución estándar C* - Diluir 3 mL de *Solución muestra B* a 100 mL con metanol.

*Solución estándar D* - Diluir 1 mL de la *Solución muestra B* a 100 mL con metanol.

*Procedimiento* - Aplicar por separado sobre la placa 10  $\mu$ L de cada solución. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar durante 15 minutos a  $80^\circ\text{C}$ . Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm y a 366 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra A*, ninguna mancha debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar C* (0,3 %) y como máximo dos manchas pueden ser más intensas que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar D* (0,1 %). El ensayo solo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* presenta dos manchas completamente separadas con valores de  $R_f$  de aproximadamente 0,18 y 0,22.

##### ENSAYO B

*Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de resolución y Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Valoración*.

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Besilato de Amlodipina, disolver en *Fase móvil* y diluir a 25 mL con *Fase móvil*.

*Solución estándar* - Diluir 3 mL de la *Solución muestra* a 100 mL con *Fase móvil* y diluir 5 mL de esta solución a 50 mL con el mismo solvente.

*Procedimiento* - Cromatografiar la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. Registrar los cromatogramas durante tres veces el tiempo de retención del pico de amlodipina. En el cromatograma obtenido con la *Solución muestra*, la respuesta del pico correspondiente a impureza D no debe ser mayor que la mitad de la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,3 %); la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal y el pico correspondiente a impureza D, no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,3 %). Ignorar cualquier pico correspondiente a benzenosulfonato (tiempo de retención relativo 0,2) y cualquier pico con una respuesta menor a 0,1 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,03 %).

### VALORACIÓN

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 237 nm y una columna de 15 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

*Solución de trietilamina* - Disolver 7,0 mL de trietilamina en 1 litro de agua y ajustar a pH 3,0 ± 0,1 con ácido fosfórico.

*Fase móvil* - *Solución de trietilamina*, metanol y acetonitrilo (50:35:15). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

*Solución de resolución* - Disolver 5 mg de Besilato de Amlodipina en 5 mL de peróxido de hidrógeno al 30 %. Calentar a 70 °C durante 45 minutos.

*Preparación muestra* - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Besilato de Amlodipina, disolver en *Fase móvil* y diluir a 50 mL con *Fase móvil*. Diluir 5 mL de esta solución a 100 mL con *Fase móvil*.

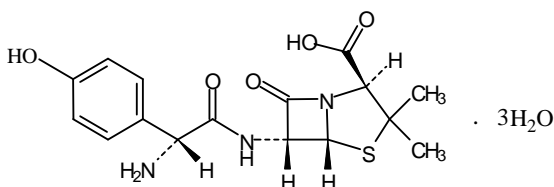
*Preparación estándar* - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Besilato de Amlodipina SR-FA, disolver en *Fase móvil* y diluir a 50 mL con *Fase móvil*. Diluir 5 mL de esta solución a 100 mL con *Fase móvil*.

*Aptitud del sistema* (ver *100. Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos correspondientes a amlodipina y 3-etil-5-metil-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metilpiridina-3,5-dicarboxilato (impureza D de amlodipina) no debe ser menor de 4,5. Los tiempos de retención relativos deben ser 0,5 para la impureza D de amlodipina y 1,0 para amlodipina.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S en la porción de Besilato de Amlodipina en ensayo.

Actualización

## AMOXICILINA



$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$  PM: 419,45 61336-70-7

Anhidra PM: 365,41 26787-78-0

**Definición** - Amoxicilina es el Trihidrato del ácido [2S-[2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ (S\*)]]-6-[[amino(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0] heptano-2-carboxílico. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ , calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco, prácticamente inodoro. Soluble en soluciones diluidas de ácidos minerales e hidróxidos alcalinos; poco soluble en agua y metanol; insoluble en benceno, cloroformo y tetracloruro de carbono.

**Sustancia de referencia** - Amoxicilina SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, a temperatura ambiente controlada.

### ENSAYOS

#### Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

#### Determinación de la rotación óptica <170>

*Rotación específica:* Entre +290 ° y +315 °, calculado sobre la sustancia anhidra.

*Solución muestra:* Disolver 100 mg de Amoxicilina en agua libre de dióxido de carbono, sonicar si es necesario, y diluir a 50 mL con el mismo solvente.

#### Determinación del pH <250>

Entre 3,5 y 5,5; determinado sobre una solución de aproximadamente 2 mg por mL en agua libre de dióxido de carbono.

#### Cristalinidad

Colocar partículas de Amoxicilina en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefrin-

gencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

#### Determinación de agua <120>

*Titulación volumétrica directa.* Entre 11,5 y 14,5 %.

#### Sustancias relacionadas

*Sistema cromatográfico, Solución reguladora de fosfato, Solución A, Solución B y Diluyente* - Proceder según se indica en *Valoración*.

*Fase móvil* - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*. Programar el cromatógrafo del siguiente modo, donde *tr* es el tiempo de retención del pico de amoxicilina obtenido a partir de la *Solución estándar*:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)
0 a <i>tr</i>	92	8
<i>tr</i> a ( <i>tr</i> + 25)	92→0	8→100
( <i>tr</i> + 25) a ( <i>tr</i> + 40)	0	100
( <i>tr</i> + 40) a ( <i>tr</i> + 55)	92	8

*Solución de resolución* - Preparar una solución que contenga 4  $\mu$ g de *Cefadroxilo* y 30 mg de Amoxicilina por mL en *Diluyente*.

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 75 mg de Amoxicilina, transferir a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con *Diluyente* y sonicar durante 10 minutos si fuera necesario.

*Solución estándar* - Transferir 1 mL de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con *Diluyente*.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en procedimiento: la resolución *R* entre los picos de amoxicilina y cefadroxilo no debe ser menor de 2,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50  $\mu$ L) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico individual debe ser mayor a la respuesta del pico correspondiente a amoxicilina obtenido con la *Solución estándar* (1,0 %).

#### Límite de N,N-dimetilanilina <570>

Debe cumplir con los requisitos.

#### Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que la Amoxicilina es estéril, no debe contener más de

0,25 Unidades de Endotoxina por mg de Amoxicilina.

#### **Ensayos de esterilidad <370>**

Cuando en el rótulo se indique que la Amoxicilina es estéril, debe cumplir con los requisitos.

### **VALORACIÓN**

[NOTA: emplear las soluciones dentro de las seis horas de preparadas.]

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto

*Solución reguladora de fosfato* - Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 800 mL de agua, ajustar a pH 5,0 ± 0,1 con solución de hidróxido de potasio al 45 % p/p y completar a 1 litro con agua.

*Solución A* - Acetonitrilo y *Solución reguladora de fosfato* (1:99)

*Solución B* - Acetonitrilo y *Solución reguladora de fosfato* (20:80)

*Fase móvil* - *Solución A* y *Solución B* (92:8). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

*Diluyente* - *Solución reguladora de fosfato* y acetonitrilo (95:5).

*Preparación estándar* - Disolver cuantitativamente con *Diluyente* una cantidad exactamente pesada de Amoxicilina SR-FA, para obtener una solución de aproximadamente 0,6 mg por mL.

*Preparación muestra* - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Amoxicilina, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

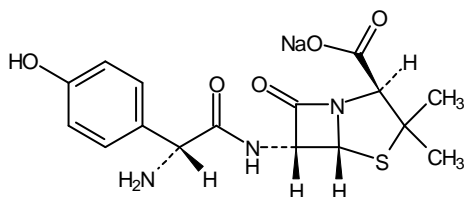
*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µL) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S en la porción de Amoxicilina en ensayo.

### **ROTULADO**

Cuando la Amoxicilina esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, indicar en el rótulo que es estéril y apirógena.

## AMOXICILINA SÓDICA



$C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$  PM: 387,39 34642-77-8

**Definición** - Amoxicilina Sódica es la Sal sódica del ácido [2*S*-[2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ (*S*\*)]]-6-[[amino(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico. Debe contener no menos de 89,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de  $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$ , calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo blanco o casi blanco. Muy higroscópico. Muy soluble en agua; moderadamente soluble en etanol; muy poco soluble en acetona.

**Sustancia de referencia** - Amoxicilina SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. Disolver 250 mg de Amoxicilina Sódica en 5 mL de agua, agregar 0,5 ml de ácido acético al 12 % p/v, agitar por rotación y dejar en reposo durante 10 minutos en un baño de hielo. Filtrar, lavar el residuo con 2 ó 3 mL de una mezcla de acetona y agua (9:1) y secar a 60 °C durante 30 minutos.

**B** - Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

#### Determinación del pH <250>

Entre 8,0 y 10,0, determinado sobre una solución de aproximadamente 0,1 g por mL, en agua libre de dióxido de carbono.

#### Determinación de la rotación óptica <170>

*Rotación específica*: Entre +240° y +290°, calculada sobre la sustancia anhidra.

*Solución muestra*: Disolver 62,5 mg de Amoxicilina Sódica en una solución de hidrogenofolato de potasio al 0,4 % y diluir a 25 mL con el mismo solvente.

#### Determinación de agua <120>

*Titulación volumétrica directa*. No más de 3 %, determinado sobre 400 mg.

#### Sustancias relacionadas

*Sistema cromatográfico, Solución de fosfato, Solución A, Solución B y Diluyente* - Proceder según se indica en *Valoración en Amoxicilina*.

*Fase móvil* - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*. Programar el cromatógrafo del siguiente modo, donde *tr* es el tiempo de retención del pico de amoxicilina sódica obtenido a partir de la Solución estándar:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)
0 a <i>tr</i>	92	8
<i>tr</i> a ( <i>tr</i> + 25)	92→0	8→100
( <i>tr</i> + 25) a ( <i>tr</i> + 40)	0	100
( <i>tr</i> + 40) a ( <i>tr</i> + 55)	92	8

*Solución de resolución* - Preparar una solución que contenga 4 µg de *Cefadroxilo* y 30 mg de Amoxicilina por ml en *Diluyente*.

*Solución de identificación de picos* - A 200 mg de Amoxicilina agregar 1 mL de agua, agitar y agregar gota a gota una solución de hidróxido de sodio (SR) hasta disolver. El pH de esta solución debe ser aproximadamente 8,5. Dejar reposar durante 4 horas y diluir 0,5 mL de esta solución a 50 mL con *Solución A*.

*Solución estándar* - Transferir 1 mL de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con *Diluyente*.

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 75 mg de Amoxicilina Sódica, transferir a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con *Diluyente* y sonicar durante 10 minutos si fuera necesario.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución*, eluir isocráticamente hasta el pico de amoxicilina e inmediatamente luego de la elución de este pico comenzar el gradiente lineal según se indica en *Fase móvil*. Registrar las respuestas de los picos según se indica en procedimiento: la resolución *R* entre los picos de amoxicilina y cefadroxilo no debe ser menor de 2,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %. [NOTA: si la composición de *Fase móvil* se ha ajustado para lograr la resolución requerida en *Aptitud del sistema*, esta composición ajustada se aplicará a tiempo cero]. Cromatografiar la *Solución de identificación de picos* y registrar las respuestas de todos los picos según se indica en procedimiento: los tres picos principales eluidos luego del pico de amoxicilina corresponden a amoxicilina dicetopiperazina, dímero de amoxicilina y trímero de amoxici-

lina y sus tiempos de retención relativos al pico de amoxicilina deben ser aproximadamente 3,4; 4,1 y 4,5, respectivamente.

**Procedimiento** - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* y registrar las repuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, el pico correspondiente al dímero de amoxicilina no debe ser mayor de tres veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (3 %); a excepción del pico principal y el pico correspondiente al dímero de amoxicilina, la respuesta de ningún pico debe ser mayor a dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (2 %); y la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor de nueve veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (9 %). Descartar cualquier pico con una respuesta menor a 0,1 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,1 %).

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

**Método VI.** No más de 0,002 %. Preparar la *Solución estándar* empleando 2 mL de *Solución estándar de plomo* (10 ppm).

#### **Límite de N,N-dimetilanilina <570>**

Debe cumplir con los requisitos.

#### **Ensayos de esterilidad <370>**

Cuando el rótulo indique que la amoxicilina sódica es estéril, debe cumplir con los requisitos.

#### **Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>**

Cuando en el rótulo se indique que la Amoxicilina Sódica es estéril, no debe contener más de 0,25 Unidades de Endotoxina por mg de Amoxicilina Sódica.

### **VALORACIÓN**

*Sistema cromatográfico, Solución de fosfato, Solución A, Solución B, Diluyente, Fase móvil y Preparación estándar* - Proceder según se indica en *Valoración en Amoxicilina*.

*Preparación muestra* - Pesar exactamente alrededor de 30,0 mg de Amoxicilina Sódica, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Diluyente* y completar a volumen con *Diluyente*.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µL) de la *Preparación estándar* y la *Prepara-*

*ción muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$  en la porción de Amoxicilina Sódica en ensayo, multiplicando el porcentaje de amoxicilina por 1,060.

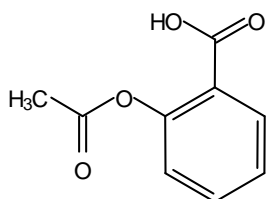
### **ROTULADO**

Cuando la Amoxicilina Sódica esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, indicar en el rótulo que es estéril y apirógena.



Actualización

## ASPIRINA



$C_9H_8O_4$  PM: 180,16 50-78-2

**Sinonimia** - Ácido Acetil Salicílico.

**Definición** - Aspirina es Ácido 2-(acetiloxi)benzoico. Debe contener no menos de 99,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_9H_8O_4$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Cristales blancos, comúnmente tabulares o aciculares, o polvo cristalino blanco. Inodoro o de olor suave. Estable al aire seco, en aire húmedo se hidroliza gradualmente en ácido salicílico y acético. Fácilmente soluble en etanol; soluble en cloroformo y éter; moderadamente soluble en éter absoluto; poco soluble en agua.

**Sustancias de referencia** - Aspirina SR-FA. Ácido Salicílico SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

**B** - Calentar una porción de Aspirina con agua durante varios minutos, enfriar y agregar 1 ó 2 gotas de cloruro férrico (SR): se debe producir color rojo-violáceo.

#### Aspecto de la solución

Disolver 1,0 g de Aspirina en 9 mL de etanol: la solución debe ser translúcida e incolora.

#### Pérdida por secado <680>

Secar sobre gel de sílice durante 5 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,05 %.

#### Límite de metales pesados <590>

Disolver 2,0 g de Aspirina en 25 mL de acetona y agregar 1 mL de agua. Agregar 1,2 mL de tioacetamida-glicerina básica (SR) y 2 mL de *Solución regu-*

*ladora de acetato pH 3,5* y dejar en reposo durante 5 minutos: el color producido no debe ser más oscuro que el de un control preparado con 25 mL de acetona y 2 mL de *Solución estándar de plomo (10 ppm)* tratado de la misma manera (0,001 %).

#### Sustancias relacionadas

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 237 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 mL por minuto.

**Fase móvil** - Agua, acetonitrilo y ácido fosfórico (600: 400: 2). Filtrar y desgasificar. (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

**Solución muestra** - Pesar exactamente alrededor de 100,0 mg de Aspirina, transferir a un matraz de 10 mL, disolver en acetonitrilo y completar a volumen con el mismo solvente.

**Solución estándar** - Pesar exactamente alrededor de 50,0 mg de Acido Salicílico SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 1 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

**Solución de resolución** - Disolver 10,0 mg de Acido Salicílico SR-FA en *Fase móvil* y llevar a 10,0 mL con el mismo solvente. A 1,0 mL de esta solución agregar 0,2 mL de la *Solución muestra* y diluir a 100,0 mL con *Fase móvil*.

**Aptitud del sistema** (ver *100. Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de ácido salicílico y ácido acetilsalicílico no debe ser menor de 6,0.

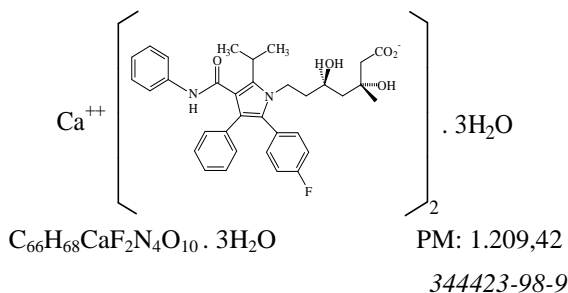
**Procedimiento** - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. El tiempo de corrida debe ser siete veces el tiempo de retención del ácido acetilsalicílico. El área del pico de cada impureza individual no debe ser mayor al área de pico principal en la *Solución estándar* (0,1%). La sumatoria de las áreas de los picos de las impurezas individuales no debe ser mayor a 2,5 veces el área del pico principal en la *Solución estándar* (0,25%). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,25 veces la respuesta del pico principal en la *Solución estándar* (0,025%).

### VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 750 mg de Aspi-

na, transferir a un erlenmeyer y disolver en 10 mL de etanol. Agregar 50,0 mL de hidróxido de sodio 0,5 M (SV). Cerrar el erlenmeyer y dejar reposar por una hora. Agregar 0,2 mL de fenolftaleína (SR) como indicador y titular el hidróxido de sodio en exceso con ácido clorhídrico 0,5 M (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver *Titulaciones residuales* en 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de sodio 0,5 M equivale a 45,04 mg de  $C_9H_8O_4$ .

# ATORVASTATINA CÁLCICA



**Definición** - Atorvastatina Cálcica es la sal cálcica de (3*R*, 5*R*)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroheptanoato, trihidrato. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de  $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$  calculado sobre sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Ligeramente soluble en agua; poco soluble en etanol; prácticamente insoluble en cloruro de metileno.

Presenta polimorfismo.

**Sustancias de referencias** - Atorvastatina Cálcica SR-FA. Impureza A de Atorvastatina SR-FA: ácido (3*R*, 5*R*)-3,5-dihidroxi-7-[5-(1-metiletil)-2,3-difenil-4-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico (desfluoroatorvastatina). Impureza B de Atorvastatina SR-FA: ácido (3*RS*, 5*RS*)-7-[2-(4-fluoropentil)-5-(1-metiletil)-2,3-difenil-4-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico. Impureza C de Atorvastatina SR-FA: ácido (3*R*, 5*R*)-7-[2,3-bis(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-4-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico (fluoroatorvastatina). Impureza D de Atorvastatina SR-FA: 3-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-(2-metilpropanoil)-*N*,3-difeniloxirano-2-carboxamida. Impureza E de Atorvastatina SR-FA: ácido (3*S*, 5*S*)-7-[2-(4-fluoropentil)-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico.

## CONSERVACIÓN

En envase de cierre perfecto.

## ENSAYOS

### Identificación

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

[NOTA: si el espectro obtenido en fase sólida presenta diferencias con respecto al estándar,

disolver por separado la sustancia en ensayo y la sustancia de referencia en metanol, dejar evaporar hasta sequedad y registrar nuevamente los espectros].

**B** - Debe responder a los ensayos para Calcio <410>.

### Determinación de agua <120>

*Titulación volumétrica directa.* Entre 3,5 y 5,5 %, determinado sobre 0,130 g.

### Pureza enantiomérica

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 244 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos de amilosa tris-3,5-dimetilfenilcarbamoil químicamente unidos a partículas porosas de sílice de 5 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

*Fase Móvil* - Hexano, etanol anhidro y ácido trifluoroacético (94:6:0,1). Desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*)

*Solución de impureza E* - Disolver 2,0 mg de Impureza E de Atorvastatina Cálcica SR-FA en metanol y diluir a 20,0 mL con el mismo solvente.

*Solución de resolución* - Disolver 10,0 mg de Atorvastatina Cálcica en 1,25 mL de metanol, agregar 0,75 mL de *Solución de impureza E* y 2 mL de etanol anhidro. Diluir a 10,0 mL con hexano y mezclar.

*Solución muestra* - Disolver 10 mg de Atorvastatina Cálcica en 4 mL de la fase móvil y diluir a 10,0 mL con hexano.

*Solución estándar* - Transferir 2,0 mL de *Solución muestra* a un matraz de 100 mL, agregar 40,0 mL de *Fase móvil* y completar a volumen con hexano. A 3,0 mL de esta solución agregar 5 mL de *Fase móvil* y diluir a 20,0 mL con hexano.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar la respuesta de los picos según lo que indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención deben ser aproximadamente 35,2 minutos para impureza E de atorvastatina y 44 minutos para atorvastatina; la resolución *R* entre los picos no debe ser menor a 2,0.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente de 20 μL) de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante al menos 1,2 veces el tiempo de retención de atorvastatina y medir las respuestas de todos picos. Calcular el porcentaje de impureza E en la porción

de Atorvastatina Cálcica en ensayo: no debe contener más de 0,3 %.

**Límite de metales pesados <590>**

*Diluyente* - Agua: metanol (10:90).

*Solución estándar* - Diluir 0,5 mL de *Solución estándar de plomo* en 30 mL de *Diluyente*.

*Solución muestra* - Disolver 0,250 g de Atorvastatina Cálcica en 30 mL de *Diluyente*.

*Solución blanco* - Emplear 30 mL de *Diluyente*.

*Procedimiento* - A cada solución agregar 2 mL de *Solución reguladora de acetato pH 3,5* y mezclar. Agregar 1,2 mL de Tioacetamida-glicerina básica (SR), mezclar inmediatamente y filtrar con membrana de 0,45 µm. Comparar el residuo filtrado de cada una de las soluciones: el residuo marrón oscuro obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser más intenso que el obtenido con la *Solución estándar* (no más de 20 ppm). El ensayo sólo es válido si el color marrón de la *Solución blanco* es más claro que el de la *Solución estándar*.

**Sustancias relacionadas**

*Sistema cromatográfico, Solución de acetato de amonio, Solución A, Solución B, Fase móvil y Aptitud del Sistema* - Proceder según indica en *Valoración*.

*Solución estándar* - Disolver 25 mg de Atorvastatina Cálcica SR-FA en dimetilformamida, diluir a 25 mL con el mismo solvente y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución y diluir a 100 mL con dimetilformamida. Transferir 1,0 mL de esta solución y diluir a 10,0 mL con el mismo solvente.

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Atorvastatina Cálcica, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver en dimetilformamida y completar a volumen con el mismo solvente.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Solución de resolución*, la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Identificar los picos que pudieran estar presentes en el cromatograma de la *Solución muestra* de acuerdo a los tiempos de retención relativos indicados en la siguiente tabla:

Pico	Tiempo de retención relativo	Limite (%)
Impureza A	0,80	0,30
Impureza B	0,90	0,30
Impureza C	1,20	0,15
Atorvastatina	1,00	
Impureza D	2,10	0,15
Impurezas desconocidas		0,10
Impurezas totales		1,50

Calcular los porcentajes de las impurezas presentes en la porción de Atorvastatina Cálcica en ensayo con respecto a la respuesta del pico de la *Solución estándar*. Descartar cualquier pico con una respuesta menor a 0,5 veces la respuesta del pico correspondiente a atorvastatina obtenido con la *Solución estándar* (0,05 %).

**VALORACION**

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 244 nm y una columna de 25 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unidos a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto. Mantener la temperatura a 35 °C y programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0 - 40	100	0	Isocrática
40 - 70	100 → 20	0 → 80	Gradiente lineal
70 - 85	20 → 0	80 → 100	Isocrática

*Solución de acetato de amonio* - Disolver 3,9 g de acetato de amonio en 950 mL de agua, ajustar a pH 5,0 con ácido acético glacial y diluir a 1 litro con agua.

*Solución A* - Tetrahydrofurano, acetonitrilo, *Solución de acetato de amonio* (12:21:67).

*Solución B* - Tetrahydrofurano, *Solución de acetato de amonio* y acetonitrilo (12:27:61).

*Fase móvil* - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*, según indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud de Sistema* en 100. *Cromatografía*).

*Solución de resolución* - Disolver 2,5 mg de Impureza A de Atorvastatina SR-FA, 2,5 mg de Impureza B de Atorvastatina SR-FA, 2,5 mg de Impureza C de Atorvastatina SR-FA, 2,5 mg de Impureza D de Atorvastatina SR-FA y 2,5 mg de Atorvastatina Cálcica en dimetilformamida y diluir a 50,0 mL con el mismo solvente.

*Preparación estándar*- Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Atorvastatina Cálcica SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 mL, disolver con dimetilformamida y completar a volumen con el mismo solvente.

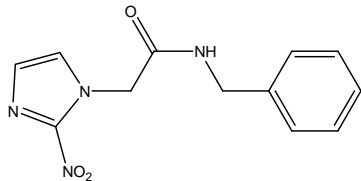
*Preparación muestra* - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Atorvastatina Cálcica, transferir a un matraz aforado de 100 mL, disolver con dimetilformamida y completar a volumen con el mismo solvente.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de atorvastatina cálcica y

de impureza B no debe ser menor a 1,5. Si fuera necesario, ajustar el porcentaje de acetonitrilo en la *Fase móvil* o el valor de pH de la *Solución de acetato de amonio* para obtener un tiempo de retención de atorvastatina de 33 minutos.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20  $\mu$ L) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de  $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$  en la porción de Atorvastatina Cálcica en ensayo.

# BENZNIDAZOL



$C_{12}H_{12}N_4O_3$       PM: 260,25      22994-85-0

**Definición** - Benznidazol es 2-Nitro-*N*-(fenilmetil)-1*H*-imidazol-1-acetamida. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de  $C_{12}H_{12}N_4O_3$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo amarillento. Moderadamente soluble en acetona; poco soluble en metanol; muy poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

**Sustancia de referencia** - Benznidazol SR-FA.

## CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

### Identificación

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

**B** - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Método I* en *Sustancias Relacionadas*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder en tamaño, intensidad y valor de  $R_f$  con la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A*.

### Determinación del punto de fusión <260>

Entre 188,0 y 192,0 °C.

### Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

### Sustancias relacionadas

#### *Método I* -

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Acetato de etilo, cloroformo, metanol y ácido acético glacial (40:40:15:5).

*Solución estándar A* - Preparar una solución de aproximadamente 25 mg por mL de Benznidazol SR-FA en acetona.

*Solución estándar B* - Diluir 1 mL de *Solución estándar A* a 20 mL con acetona. Diluir 1 mL de esta solución a 10,0 mL con el mismo solvente.

*Solución muestra* - Preparar una solución de aproximadamente 25 mg por mL de Benznidazol en acetona.

*Procedimiento* - Aplicar por separado sobre la placa 20 µL de la *Solución muestra* y 20 µL de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, dejar secar al aire y calentar a 110 °C durante 10 minutos. Dejar enfriar y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal, ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %).

#### *Método II* -

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 210 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

*Solución reguladora de pH 2,5* - Disolver 2,3 g de ácido fosfórico en 900 mL de agua, agregar 3,24 g de 1-octanosulfonato de sodio y ajustar a pH 2,5 con hidróxido de sodio 1 M o ácido fosfórico 10 %. Completar a 1 litro con agua y mezclar.

*Fase móvil* - *Solución reguladora de pH 2,5* y metanol (1:1).

*Solución madre del estándar* - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Benznidazol SR-FA y transferir a un matraz aforado de 50 mL. Disolver en 25 mL de metanol, completar a volumen *Fase móvil* y mezclar.

*Solución estándar* - Transferir 1,0 mL de la *Solución madre del estándar* a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con el mismo solvente. Mezclar.

*Solución de impurezas* - Pesar exactamente alrededor de 15 mg de 2-nitro-imidazol, 15 mg de *N*-bencil-2-cloroacetamida y 23,5 mg de sulfato de 2-amino-imidazol, transferir a un matraz aforado de 100 mL, disolver, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Benznidazol, transferir a un matraz

aforado de 50 mL, disolver con 25 mL de metanol, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Solución de aptitud del sistema* - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Benznidazol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 mL y disolver con 5 mL de metanol. Agregar 1,0 mL de *Solución de impurezas*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,0 para Benznidazol; 0,6 para 2-nitro-imidazol (impureza A); 0,8 para *N*-bencil-2-cloroacetamida (impureza B) y 1,3 para 2-amino-imidazol (impureza C); la resolución *R* entre los picos de 2-nitro imidazol y benznidazol no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar la respuesta del pico principal: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Benznidazol en ensayo. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, las respuestas de los picos correspondientes a las impurezas A, B y C de benznidazol no deben ser mayores a 1,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,15 %); la respuesta de ninguna otra impureza individual debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,1 %); y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 1,0 %.

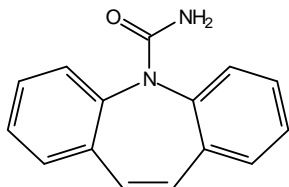
#### **Límite de metales pesados <590>**

*Método II.* No más de 0,002 %.

### **VALORACIÓN**

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Benznidazol, transferir a un erlenmeyer, agregar 75 mL de ácido acético glacial, agitar hasta disolver y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 26,03 mg de  $C_{12}H_{12}N_4O_3$ .

## CARBAMAZEPINA



$C_{15}H_{12}N_2O$  PM: 236,27 298-46-4

**Definición** - Carbamazepina es 5H-Dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de  $C_{15}H_{12}N_2O$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en cloruro de metileno; soluble en acetona y etanol; y prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

**Sustancia de referencia** - Carbamazepina SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.* [NOTA: no debe realizarse tratamiento sobre la muestra.]

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

#### Determinación del punto de fusión <260>

*Método I.* Entre 189,0 y 193,0 °C.

#### Acidez

A 1,5 g de Carbamazepina agregar 30,0 mL de agua, agitar durante 15 minutos y filtrar. A una alícuota de 10,0 mL de la solución filtrada, agregar 1 gota de fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,01 M (SV), empleando una bureta de 10 mL. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). No debe consumirse más de 1,0 mL de hidróxido de sodio 0,01 M por cada gramo de Carbamazepina.

#### Alcalinidad

A una alícuota de 10,0 mL de la solución preparada en *Acidez*, agregar 1 gota de rojo de metilo (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,01 M (SV), empleando una bureta de 10 mL. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). No debe consumirse más de 1,0 mL de ácido clorhídrico 0,01 M por cada gramo de Carbamazepina.

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %; determinado sobre 2,0 g.

#### Límite de cloruro y sulfato <560>

**Cloruro** - Calentar a ebullición 1,0 g de Carbamazepina con 20,0 mL de agua durante 10 minutos, enfriar, ajustar nuevamente el volumen y filtrar: una porción de 10,0 mL del filtrado no debe contener más cloruro que el que corresponde a 0,10 mL de ácido clorhídrico 0,020 M (0,014 %).

#### Límite de metales pesados <590>

*Método II.* No más de 0,001 %.

#### Pureza cromatográfica

*Sistema cromatográfico, Fase móvil y Solución de resolución* - Proceder según se indica en *Valoración*.

*Solución estándar* - Disolver cantidades exactamente pesadas de Carbamazepina SR-FA, 10,11-dihidrocarbamazepina e iminoestilbeno en metanol para obtener una solución de aproximadamente 0,02 mg por mL de cada uno. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con una mezcla de metanol y agua (50:50) y mezclar.

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Carbamazepina, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver y completar a volumen con metanol. Transferir 25,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL, agregar aproximadamente 20 mL de agua, agitar y completar a volumen con el mismo solvente.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre 10,11-dihidrocarbamazepina y carbamazepina no debe ser menor de 1,70; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular las cantidades en mg de 10,11-dihidrocarbamazepina e iminoestilbeno en la porción de Carbamazepina en ensayo, por la fórmula siguiente:



$$100C(r_i/r_E)$$

en la cual  $C$  es la concentración en mg por ml de 10,11-dihidrocarbamazepina o iminoestilbeno en la *Solución estándar* y  $r_i$  y  $r_E$  son las respuestas de los picos de 10,11-dihidrocarbamazepina o iminoestilbeno en la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, respectivamente. Calcular las cantidades en mg de todas las otras impurezas presentes en la porción de Carbamazepina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$100C(r_i/r_E)$$

en la cual  $r_i$  es la respuesta del pico de cualquier otra impureza y  $r_E$  es la respuesta del pico de carbamazepina obtenido en la *Solución estándar*: no debe contener más de 0,2 % de cualquier impureza individual y la suma de impurezas totales (incluidos 10,11-dihidrocarbamazepina e iminoestilbeno) no debe ser mayor de 0,5 %.

#### **Pérdida por secado <680>**

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

#### **Impurezas orgánicas volátiles <520>**

*Método III.*

*Solvente:* dimetilsulfóxido.

### **VALORACIÓN**

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos nitrilo unidos químicamente a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto.

*Fase móvil* - Agua, metanol y tetrahidrofurano (85:12:3), preparar 1 litro. Agregar 0,22 mL de ácido fórmico, mezclar y agregar 0,5 mL de trietilamina. Mezclar. Filtrar y degasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

*Diluyente* - Metanol y agua (1:1).

*Solución de resolución* - Disolver en metanol cantidades exactamente pesadas de Carbamazepina SR-FA y 10,11-dihidrocarbamazepina y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con metanol para obtener una solución de aproximadamente 0,1 y 0,5 mg por mL, respectivamente. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL y completar a volumen con *Diluyente*.

*Preparación estándar* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Carbamazepina SR-FA en metanol y diluir cuantitativamente con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por mL. Transferir 5 mL de esta

solución a un matraz aforado de 50 mL y completar a volumen con *Diluyente*.

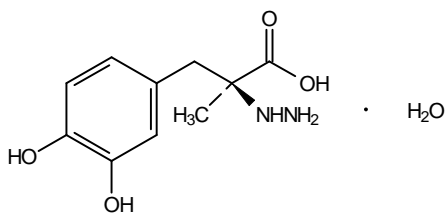
*Preparación muestra* - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Carbamazepina, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver y completar a volumen con metanol. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución  $R$  entre los picos de 10,11-dihidrocarbamazepina y carbamazepina no debe ser menor de 1,70. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de  $C_{15}H_{12}N_2O$  en la porción de Carbamazepina en ensayo.

Actualización

## CARBIDOPA



$C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$  PM: 244,25 38821-49-7

Anhidra PM: 226,26 28860-95-9

**Definición** - Carbidopa es el Monohidrato del ácido (-)-L- $\alpha$ -Hidrazino-3,4-dihidroxi- $\alpha$ -metilhidrocínámico. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_{10}H_{14}N_2O_4$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en ácido clorhídrico 3 M; poco soluble en agua y metanol; prácticamente insoluble en etanol, acetona, cloroformo y éter.

**Sustancias de referencia** - Carbidopa SR-FA. Metildopa SR-FA. 3-O-Metilcarbidopa SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

**B** - Pesar 50 mg de Carbidopa, transferir a un matraz de 100 mL, disolver y completar a volumen con una solución que contenga 8,5 g de ácido clorhídrico por litro en metanol. Transferir 10 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con el mismo solvente. Examinar entre 230 y 350 nm. (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*): la solución debe presentar un máximo de absorción a 283 nm y la absorptividad debe estar comprendida entre 135 y 150 en el máximo de absorción, calculado sobre la sustancia seca.

#### Determinación de la rotación óptica <170>

*Rotación específica:* Entre  $-22,5^\circ$  y  $-26,5^\circ$ , calculada sobre la sustancia seca, determinado a  $20^\circ\text{C}$ .

*Solución muestra:* Preparar una solución de 10 mg por mL, con ayuda de ultrasonido, en una solución de cloruro de aluminio (SR).

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

#### Límite de metildopa y 3-O-metilcarbidopa

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 282 nm y una columna de 25 cm  $\times$  4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5  $\mu\text{m}$  de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

*Solución de fosfato* - Disolver 14 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua y mezclar.

*Fase móvil* - *Solución de fosfato* y metanol (98:2). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

*Solución estándar* - Preparar una solución en ácido clorhídrico 0,1 M, que contenga aproximadamente 0,05 mg de 3-O-Metilcarbidopa SR-FA y 0,05 mg de Metildopa SR-FA por mL.

*Solución de resolución* - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de Carbidopa SR-FA y 5 mg de Metildopa SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 mL, disolver en ácido clorhídrico 0,1 M y completar a volumen con el mismo solvente.

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Carbidopa, transferir a un matraz aforado de 10 mL, disolver con ácido clorhídrico 0,1 M, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de metildopa y carbidopa no debe ser menor de 4,0.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20  $\mu\text{L}$ ) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, las respuestas de los picos correspondientes a metildopa y 3-O-metilcarbidopa no deben ser mayores a las respuestas de los picos correspondientes en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* (0,5 %).

#### Límite de metales pesados <590>

*Método II.* No más de 0,002 %.

#### Pérdida por secado <680>

Secar a  $105^\circ\text{C}$  hasta peso constante: debe perder entre 6,9 y 7,9 % de su peso.

### VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Carbidopa y disolver en 75 mL de ácido acético glacial,

calentando suavemente si fuera necesario. Dejar enfriar y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 22,63 mg de  $C_{10}H_{14}N_2O_4$ .

# CARBOXIMETILCELULOSA

**Sinonimia** - Carmelosa.

**Definición** - Carboximetilcelulosa es el Éter carboximetilado de la celulosa y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo blanco. Higroscópico. Prácticamente insoluble en etanol y dietileter. Puede presentar distintos grados de sustitución, variando así la dispersabilidad en agua y la viscosidad. Aumenta su volumen con agua para formar una suspensión. Se vuelve viscosa en hidróxido de sodio (SR).

## CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

## ENSAYOS

### Identificación

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

**B** - Agregar 1 g de Carboximetilcelulosa a 100 mL de agua y agitar. El pH de esta suspensión debe estar comprendido entre 3,5 y 5,0.

### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 1,5 %; calculado sobre la sustancia seca.

### Límite de cloruro

*Solución de ácido nítrico* - Transferir 143 mL de ácido nítrico a un matraz aforado de 1 litro y completar a volumen con agua.

*Solución muestra* - Agitar 0,80 g de Carboximetilcelulosa con 50 mL de agua, disolver en 10 mL de hidróxido de sodio 1 M y agregar agua hasta 100 mL. Mezclar 20 mL de esta solución con 10 mL de *Solución de ácido nítrico* y calentar en un baño de agua hasta obtener un precipitado flocculado. Dejar enfriar, centrifugar y remover el sobrenadante. Lavar el precipitado con tres porciones de 10 mL de agua, centrifugar cada vez. Combinar los sobrenadantes y los líquidos de lavado, completar con agua hasta 100,0 mL. Transferir 25,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL, agregar 6 mL de *Solución de ácido nítrico* y completar a volumen con agua.

*Solución de comparación* - Transferir 0,40 mL de ácido clorhídrico 0,01 M (SV) y 6 mL de ácido nítrico diluido a un matraz aforado de 50 mL y completar a volumen con agua.

*Procedimiento* - Agregar 1 mL de nitrato de plata (SR) a la *Solución muestra* y a la *Solución de comparación*, mezclar y dejar en reposo durante 5 minutos, protegidos de la luz solar directa. Comparar la opalescencia que se desarrolla en ambas soluciones contra un fondo negro observando hacia

abajo o transversalmente: la turbidez producida en la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución de comparación* (0,36 %).

### Límite de sulfato

*Solución muestra* - Agitar 0,40 g de Carboximetilcelulosa con 25 mL de agua, disolver en 5 mL de hidróxido de sodio (SR) y agregar 20 mL de agua. Calentar esta solución con 2,5 mL de ácido clorhídrico en un baño de agua hasta obtener un precipitado flocculado. Enfriar, centrifugar y remover el sobrenadante. Lavar el precipitado con tres porciones de 10 mL de agua y centrifugar cada vez. Combinar los sobrenadantes y los líquidos de lavado, completar con agua hasta 100,0 mL. Filtrar la solución y descartar los primeros 5 mL. Transferir 25,0 mL del filtrado a un matraz aforado de 50 mL, agregar 1 mL de ácido clorhídrico y completar a volumen con agua.

*Solución de comparación* - Transferir 1,5 mL de ácido sulfúrico 0,01 M (SV) y 1 mL de ácido clorhídrico diluido a un matraz aforado de 50 mL y completar a volumen con agua.

*Procedimiento* - Agregar 2 mL de cloruro de bario (SR) a la *Solución muestra* y a la *Solución de comparación*, mezclar y dejar en reposo durante 10 minutos. Comparar la turbidez que se desarrolla en ambas soluciones contra un fondo negro observando hacia abajo o transversalmente: la turbidez producida en la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución de comparación* (0,72 %).

### Límite de metales pesados <590>

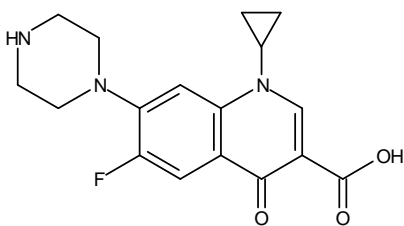
*Método II.* Emplear 1,0 g de carboximetilcelulosa. El límite es 20 ppm.

### Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 8,0 % de su peso.

Actualización

## CIPROFLOXACINO



$C_{17}H_{18}FN_3O_3$       PM: 331,34      85721-33-1

**Sinonimia** - Ciprofloxacina.

**Definición** - Ciprofloxacino es Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino amarillo pálido. Soluble en ácido acético diluido; muy poco soluble en etanol y cloruro de metileno; prácticamente insoluble en agua.

**Sustancias de referencia** - Ciprofloxacino SR-FA. Impureza A de Ciprofloxacino SR-FA: Ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-quinolina (Ácido fluoroquinolónico). Impureza B de Ciprofloxacino SR-FA: Clorhidrato del ácido 7-[(2-aminoetil)amino]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (Análogo etilendiamino).

### CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

**B** - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

*Fase estacionaria y Fase móvil* - Proceder según se indica en *Límite de ácido fluoroquinolónico*.

*Solución muestra* - Disolver una cantidad de Ciprofloxacino en hidróxido de amonio 6 M para obtener una solución de aproximadamente 10,0 mg por mL.

*Solución estándar* - Disolver una cantidad de Ciprofloxacino SR-FA en hidróxido de amonio 6 M para obtener una solución de aproximadamente 10,0 mg por mL.

*Procedimiento* - Aplicar por separado sobre la placa, en forma de bandas de 1 cm, 5  $\mu$ L de la *Solución muestra* y 5  $\mu$ L de la *Solución estándar*. Colocar la placa en una atmósfera de amoníaco durante aproximadamente 15 minutos, luego transferir la placa a una cámara cromatográfica no saturada y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire durante aproximadamente 15 minutos. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 y 366 nm: la intensidad y el valor de  $R_f$  de la banda principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* deben ser similares a los obtenidos con la *Solución estándar*.

#### Transparencia de la solución

Disolver 0,25 g de Ciprofloxacino en 10 mL de ácido clorhídrico 0,1 M: se debe obtener una solución transparente o levemente opalescente.

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

#### Límite de cloruro

Agregar 30,0 mL de agua a 0,5 g de Ciprofloxacino, agitar durante 5 minutos y filtrar a través de papel de filtro libre de cloruro. Transferir 15,0 mL del filtrado a un tubo de Nessler de 50 mL, emplear como *Solución muestra*. A un segundo tubo de Nessler de 50 mL, transferir 10,0 mL de una *Solución estándar* de aproximadamente 8,2  $\mu$ g de cloruro de sodio por mL, equivalente a 5  $\mu$ g de cloruro por mL, agregar 5,0 mL de agua y mezclar. Agregar a cada tubo 1 mL de ácido nítrico 2 M, mezclar, agregar 1 mL de nitrato de plata (SR) y mezclar. La *Solución muestra* no debe presentar más turbidez que la *Solución estándar* (0,02 %).

#### Límite de sulfato

Disolver 0,5 g de Ciprofloxacino en 5,0 mL de ácido acético 2 M y 15,0 mL de agua (*Solución muestra*). A cada uno de dos tubos de Nessler de 50 mL, transferir 1,50 mL de una *Solución estándar* de aproximadamente 18,1  $\mu$ g de sulfato de potasio por mL en alcohol al 30 %, equivalente a 10  $\mu$ g de sulfato por mL. Agregar a cada tubo, sucesivamente y agitando continuamente, 1,0 mL de solución de cloruro de bario 1 en 4 y dejar reposar durante 1 minuto. Transferir a uno de los tubos 15,0 mL de la *Solución estándar*, agregar 0,5 mL de ácido acético al 30 % y mezclar. Transferir al segundo tubo 15,0 mL de la *Solución muestra*, agregar 0,5 mL de ácido acético al 30 % y mezclar: la *Solución muestra* no debe presentar más turbidez que la *Solución estándar* (0,04 %).

### **Límite de ácido fluoroquinolónico**

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Cloruro de metileno, metanol, hidróxido de amonio y acetonitrilo (4:4:2:1).

*Solución estándar* - Transferir 5,0 mg de Impureza A de Ciprofloxacino SR-FA a un matraz aforado de 50 mL que contenga 0,05 mL de hidróxido de amonio 6 M, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 2,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10,0 mL, completar a volumen con agua y mezclar.

*Solución muestra* - Disolver una cantidad de Ciprofloxacino en ácido acético 0,1 M para obtener una solución de aproximadamente 10,0 mg por mL.

*Procedimiento* - Aplicar por separado sobre la placa 5 µL de la *Solución muestra* y 5 µL de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y colocar la placa en una cámara apropiada en la cual se ha colocado un vaso de precipitados conteniendo 50 mL de hidróxido de amonio. Luego de 15 minutos, transferir la placa a una segunda cámara que contenga la *Fase móvil* y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire durante aproximadamente 15 minutos. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: cualquier mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, a un valor de  $R_f$  similar al de la mancha principal en el cromatograma de la *Solución estándar*, no debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar* (0,2 %).

### **Pureza cromatográfica**

*Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de resolución y Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Valoración*.

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Ciprofloxacino, transferir a un matraz aforado de 50 mL, agregar 0,2 mL de ácido fosfórico al 7 %, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Solución estándar* - Transferir 2 mL de la *Solución Muestra* a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 5 mL de esta solución y llevar a volumen final de 50 mL con *Fase móvil* y mezclar.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, con respecto a la respuesta obtenida en el cromatograma de la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,2 % de Impureza B de Ciprofloxacino o de cualquier otra impureza individual; la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 0,5 %.

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

*Método II*. No más de 0,002 %.

### **Pérdida por secado <680>**

Secar al vacío a 120 °C durante 6 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

### **Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>**

Cuando en el rótulo se indique que Ciprofloxacino es estéril, no debe contener más de 0,88 Unidades de Endotoxina por mg de ciprofloxacino.

### **Ensayos de esterilidad <370>**

Cuando en el rótulo se indique que Ciprofloxacino es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*.

## **VALORACIÓN**

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 278 nm y una columna de 25 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 5 µm de diámetro. Mantener la temperatura de la columna a 40 ± 1 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto.

*Fase móvil* - Ácido fosfórico 0,025 M, previamente ajustado a pH 3,0 ± 0,1 con trietilamina, y acetonitrilo (90:10). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

*Preparación estándar* - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Ciprofloxacino SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 mL, agregar 0,2 mL de ácido fosfórico al 7 %, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Preparación muestra* - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Ciprofloxacino, transferir a un matraz aforado de 50 mL, agregar 0,2 mL de ácido fosfórico al 7 %, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Solución de resolución* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Impureza B de Ciprofloxa-

cino SR-FA en la *Preparación estándar* para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por mL.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,7 para impureza B de ciprofloxacino y 1,0 para ciprofloxacino; la resolución *R* entre los picos de impureza B de ciprofloxacino y ciprofloxacino no debe ser menor de 6. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna determinada a partir del pico de ciprofloxacino no debe ser menor de 2.500 platos teóricos; el factor de asimetría para el pico de ciprofloxacino no debe ser mayor de 4,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

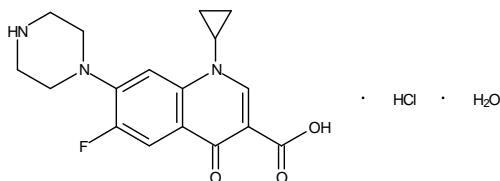
*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  en la porción de Ciprofloxacino en ensayo.

### **ROTULADO**

Cuando Ciprofloxacino esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, indicar en el rótulo que es estéril y apirógeno.

Actualización

## CIPROFLOXACINO, CLORHIDRATO DE



$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  PM: 385,82 86393-32-0

**Sinonimia** - Clorhidrato de Ciprofoxacina.

**Definición** - Clorhidrato de Ciprofloxacino es Monoclorhidrato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico, monohidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ , calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino amarillo pálido. Moderadamente soluble en agua; poco soluble en ácido acético y metanol; muy poco soluble en etanol absoluto; prácticamente insoluble en acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, hexano y cloruro de metileno.

**Sustancias de referencia** - Clorhidrato de Ciprofloxacino SR-FA. Impureza A de Ciprofloxacino SR-FA: Ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-quinolina (Ácido fluoroquinolónico). Impureza B de Ciprofloxacino SR-FA: Clorhidrato del ácido 7-[(2-aminoetil)amino]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (Análogo etilendiamino).

### CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

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

**C** - Una solución de Clorhidrato de Ciprofloxacino debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

#### Determinación del pH <250>

Entre 3,0 y 4,5, determinado sobre una solución 1 en 40.

#### Determinación de agua <120>

*Titulación volumétrica directa.* Entre 4,7 y 6,7 %.

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

#### Límite de cloruro y sulfato <560>

*Sulfato* - Una porción de 375 mg de Clorhidrato de Ciprofloxacino no debe contener más sulfato que el que corresponde a 0,15 mL de ácido sulfúrico 0,020 M (0,04 %).

#### Límite de ácido fluoroquinolónico

*Fase estacionaria, Fase móvil, Solución estándar y Procedimiento* - Proceder según se indica en *Límite de ácido fluoroquinolónico* en *Ciprofloxacino*.

*Solución muestra* - Disolver una porción de Clorhidrato de Ciprofloxacino en agua para obtener una solución de aproximadamente 10,0 mg por mL.

#### Pureza cromatográfica

*Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de resolución y Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Valoración*.

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Clorhidrato de Ciprofloxacino, transferir a un matraz aforado de 50 mL, agregar 0,2 mL de ácido fosfórico al 7 %, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Solución estándar* - Transferir 2 mL de la *Solución Muestra* a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 5 mL de esta solución y llevar a volumen final de 50 mL con *Fase móvil* y mezclar.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25  $\mu\text{L}$ ) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, con respecto a la respuesta obtenida en el cromatograma de la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,2 % de Impureza B de Ciprofloxacino o de cualquier otra impureza individual; la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 0,5 %.

#### Límite de metales pesados <590>

*Método II.* No más de 0,002 %.



## VALORACIÓN

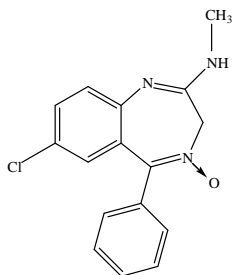
*Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de resolución y Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Valoración en Ciprofloxacino*.

*Preparación estándar* - Disolver cuantitativamente en *Fase móvil* una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Ciprofloxacino SR-FA para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por mL.

*Preparación muestra* - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Clorhidrato de Ciprofloxacino, transferir a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10  $\mu$ L) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$  en la porción de Clorhidrato de Ciprofloxacino en ensayo.

# CLORDIAZEPÓXIDO



$C_{16}H_{14}ClN_3O_3$       PM: 299,75      58-25-3

**Definición** - Clordiazepóxido es 7-Cloro-2-(metilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin 4-óxido. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_{16}H_{14}ClN_3O_3$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Moderadamente soluble en etanol; muy poco soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

**Sustancias de referencia** - Clordiazepóxido SR-FA. Impureza A de Clordiazepóxido SR-FA: 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona 4-óxido.

## CONSERVACIÓN

En envases inactivos herméticos.

## ENSAYOS

### Identificación

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

**B** - A 20 mg de Clordiazepóxido agregar 5 mL de ácido clorhídrico y 10 mL de agua. Calentar a ebullición para producir la hidrólisis y dejar enfriar. Agregar 2 mL de solución de nitrito de sodio al 0,1 % y agitar. Agregar 1 mL de solución de sulfamato de amonio al 0,5 %, agitar durante 2 minutos y agregar 1 mL de solución clorhidrato de *N*-(1-naftil)etilendiamina al 0,1 %. Debe producirse coloración violeta rojizo.

### Pureza cromatográfica

**Fase estacionaria** - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

**Fase móvil** - Acetato de etilo.

**Solución muestra** - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clordiazepóxido en acetona para obtener una solución de aproximadamente 20 mg por mL.

**Solución estándar A** - Disolver una cantidad exactamente pesada de impureza A de Clordiazepóxido SR-FA en acetona para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por mL.

**Solución estándar B** - Disolver una cantidad exactamente pesada de 2-amino-5-clorobenzenofenona en acetona para obtener una solución de aproximadamente 0,01 mg por mL.

**Revelador 1** - Emplear ácido sulfúrico 1 M.

**Revelador 2** - Emplear una solución de 1 mg por mL de nitrito de sodio en agua.

**Revelador 3** - Emplear una solución de 5 mg por mL de sulfamato de amonio en agua.

**Revelador 4** - Emplear una solución de 1 mg por mL de clorhidrato de *N*-(1-naftil)etilendiamina en agua.

**Procedimiento** - Aplicar por separado sobre la placa 50  $\mu$ L de la *Solución muestra* y 10  $\mu$ L de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas en una cámara no saturada hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 1*, secar a 105 °C durante 15 minutos y luego pulverizar sucesivamente con *Revelador 2*, *Revelador 3* y *Revelador 4*. Examinar los cromatogramas: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la mancha correspondiente a impureza A de clordiazepóxido no debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución estándar A* (0,1 %); y la mancha correspondiente a 2-amino-5-clorobenzenofenona no debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución estándar B* (0,01 %).

### Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

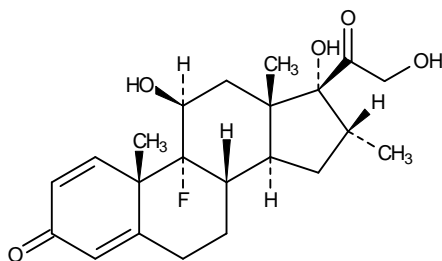
### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

## VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Clordiazepóxido, disolver en 80 mL de ácido acético glacial, calentar si fuera necesario y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 29,98 mg de  $C_{16}H_{14}ClN_3O_3$ .

## DEXAMETASONA

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>5</sub>

PM: 392,46

50-02-2

**Definición** - Dexametasona es (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-Fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>5</sub>, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Estable al aire. Funde aproximadamente a 250 °C, con descomposición. Moderadamente soluble en acetona, etanol, dioxano y metanol; poco soluble en cloroformo; muy poco soluble en éter; prácticamente insoluble en agua.

**Sustancia de referencia** - Dexametasona SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

**B** - Absorción ultravioleta <470>

*Solvente:* etanol absoluto.

*Concentración:* 30  $\mu$ g por mL.

Las absorbancias a 239 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

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

*Rotación específica:* Entre +86° y +92°, determinada a 20 °C.

*Solución muestra:* 10 mg por mL, en etanol absoluto.

#### Pureza cromatográfica

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm  $\times$  4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos fenilo químicamente unidos a partículas

porosas de sílice de 5 a 10  $\mu$ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

**Solución reguladora de formiato** - Disolver 1,32 g de formiato de amonio en 1 litro de agua, ajustar a pH 3,6 con ácido fórmico y mezclar.

**Fase móvil - Solución reguladora de formiato y acetonitrilo** (67:33). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

**Solución muestra** - Pesar exactamente alrededor de 180 mg de Dexametasona, transferir a un matraz aforado de 100 mL, disolver y completar a volumen con acetonitrilo y mezclar. Transferir 33 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Solución reguladora de formiato* y mezclar.

**Aptitud del sistema** (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 5.000 platos teóricos.

**Procedimiento** - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10  $\mu$ L de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Dexametasona en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 1,0 % de cualquier impureza individual y no debe contener más de 2,0 % de impurezas totales.

**Determinación del residuo de ignición** <270>

No más de 0,2 %, determinado sobre 250 mg.

**Pérdida por secado** <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

**Impurezas orgánicas volátiles** <520>

*Método II.*

### VALORACIÓN

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm  $\times$  4 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10  $\mu$ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2 mL por minuto, de modo que el tiempo de retención de Dexametasona sea aproximadamente 8 minutos.

**Fase móvil** - Agua y acetonitrilo (7:3). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

**Preparación estándar** - Preparar una solución de Dexametasona SR-FA en metanol de aproximadamente 7,5 mg por mL. Diluir un volumen exacto

tamente medido de esta solución con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,3 mg por mL.

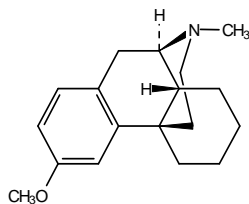
*Preparación muestra* - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Dexametasona y transferir a un matraz aforado de 100 mL. Agregar 10 mL de metanol, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

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

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20  $\mu$ L) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de  $C_{22}H_{29}FO_5$  en la porción de Dexametasona en ensayo.

Revisión

## DEXTROMETORFANO



$C_{18}H_{25}NO$

PM: 271,40

125-71-3

**Definición** - Dextrometorfan es ( $\pm$ )-3-Metoxi-17-metil-9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -morfina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_{18}H_{25}NO$ , calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino casi blanco o ligeramente amarillento. Inodoro. Fácilmente soluble en cloroformo; prácticamente insoluble en agua.

**Sustancia de referencia** - Dextrometorfan SR-FA

### CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

**B** - Absorción ultravioleta <470>

*Solvente:* ácido clorhídrico diluido (1 en 120).

*Concentración:* 100  $\mu$ g por mL.

Las absorbancias a 278 nm, calculadas sobre la sustancia anhidra, no deben diferir en más de 3,0 %.

#### Determinación de la rotación óptica <170>

Disolver una porción exactamente pesada de Dextrometorfan en cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 100 mg por mL: la rotación específica de esta solución no debe diferir en más de 1,0 % de la obtenida con una solución de Dextrometorfan SR-FA, tratada del mismo modo.

#### Determinación del punto de fusión <260>

*Método I.* Entre 109,5 y 112,5 °C.

#### Determinación de agua <120>

*Titulación volumétrica directa.* No más de 0,5 %.

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

#### Límite de *N,N*-Dimetilnilina

*Solución estándar* - Transferir 50 mg de *N,N*-dimetilnilina a un matraz aforado de 100 mL, agregar 70 mL de agua, tapar perfectamente y agitar durante 20 minutos. Completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 25 mL y agregar 19 mL de agua.

*Solución muestra* - Transferir 500 mg de Dextrometorfan, exactamente pesados, a un matraz aforado de 25 mL. Agregar 19 mL de agua y 1 mL de ácido clorhídrico 3 M. Disolver por calentamiento o empleando un baño de vapor y enfriar.

*Procedimiento* - Agregar por separado a la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, 2,0 mL de ácido acético 1 M y 1,0 mL de nitrito de sodio 1 en 100. Completar ambos matraces a volumen y mezclar: la *Solución muestra* no debe presentar una coloración más intensa que la *Solución estándar* (0,001 %).

#### Límites de compuestos fenólicos

Disolver 10 mg de Dextrometorfan en 2 mL de ácido clorhídrico 3 M y agregar 2 gotas de cloruro férrico (SR). Mezclar y agregar 2 gotas de ferricianuro de potasio (SR) y observar después de 2 minutos: no debe desarrollarse color verde azulado.

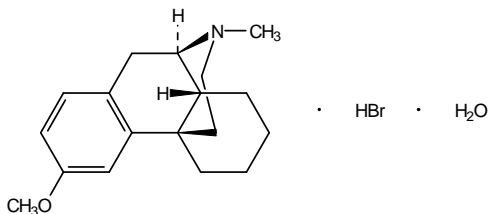
#### Límite de metales pesados <590>

*Método II.* No más de 0,002 %.

### VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 700 mg de Dextrometorfan y disolver en 60 mL de ácido acético glacial, calentando suavemente si fuera necesario, para disolver. Agregar 2 gotas de cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV) hasta punto final verde azulado. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 27,14 mg de  $C_{18}H_{25}NO$ .

## DEXTROMETORFANO, BROMHIDRATO DE



$C_{18}H_{25}NO \cdot HBr \cdot H_2O$  PM: 370,34 6700-34-1

Anhidro PM: 352,32 125-69-9

**Definición** - Bromhidrato de Dextrometorfano es Bromhidrato de ( $\pm$ )-3-metoxi-17-metilmorfinano, monohidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de  $C_{18}H_{25}NO \cdot HBr$ , calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Cristales o polvo cristalino casi blanco. Funde aproximadamente a 126 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en etanol y cloroformo; moderadamente soluble en agua; insoluble en éter.

**Sustancia de referencia** - Bromhidrato de Dextrometorfano SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: secar previamente al vacío sobre pentóxido de fósforo durante 4 horas].

**B** - Absorción ultravioleta <470>

*Solvente:* agua.

*Concentración:* 70  $\mu$ g por mL.

Las absorbancias a 278 nm, calculadas sobre la sustancia anhidra, no deben diferir en más de 3,0 %.

**C** - A 5 mL de una solución de Bromhidrato de Dextrometorfano 0,5 % p/v, agregar 5 gotas de ácido nítrico 2 M y 2 mL de nitrato de plata (SR): se debe formar un precipitado color blanco amarillento.

#### Determinación de la rotación óptica <170>

*Rotación específica:* Entre +28° y +30°, calculada sobre la sustancia anhidra.

*Solución muestra:* disolver 200 mg en ácido clorhídrico 0,1 M con ayuda de calor de ser necesario y diluir a 10,0 mL con el mismo solvente.

#### Determinación del pH <250>

Entre 5,2 y 6,5; determinado sobre una solución preparada disolviendo 2 g en 100 mL de agua libre de dióxido de carbono.

#### Determinación de agua <120>

*Titulación volumétrica directa.* Entre 3,5 y 5,5 %.

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

#### Límite de *N,N*-Dimetilanilina

Transferir 500 mg de Bromhidrato de Dextrometorfano a un recipiente apropiado, agregar 20 mL de agua y calentar en un baño de vapor hasta disolución. Enfriar y transferir a matraz aforado de 25 mL. Agregar 2 mL de ácido acético 1 M y 1 mL de solución de nitrito de sodio 1% p/v, completar a volumen con agua y mezclar. Esta solución no debe ser más coloreada que la de una solución de referencia preparada de forma similar empleando 20 mL de una solución de *N,N*-Dimetilanilina 0,25  $\mu$ g por mL (0,001 %).

#### Límite de compuestos fenólicos

Disolver aproximadamente 5 mg de Bromhidrato de Dextrometorfano en 1 mL de agua, adicionada de 1 gota de ácido clorhídrico 3 M. Agregar 2 gotas de cloruro férrico (SR), mezclar, agregar 2 gotas de ferricianuro de potasio (SR) y observar luego de 2 minutos: no debe desarrollarse color verde azulado.

### VALORACIÓN

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 25 cm  $\times$  4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5  $\mu$ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

*Fase móvil* - Preparar una solución filtrada y desgasificada que contenga docusato sódico 0,007 M y nitrato de amonio 0,007 M en una mezcla de acetonitrilo y agua (70:30). Ajustar a pH 3,4 con ácido acético glacial. [NOTA: disolver el docusato sódico en la mezcla de acetonitrilo y agua antes de agregar el nitrato de amonio.]

*Preparación estándar* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Bromhidrato de Dextrometorfano SR-FA en agua para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 1 mg por mL. Transferir 10,0 mL de esta solución a un

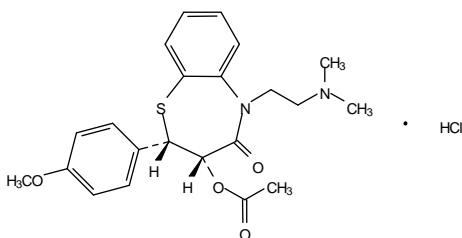
matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Preparación muestra* - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Bromhidrato de Dextrometorfano, transferir a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico principal no debe ser mayor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20  $\mu$ L) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de  $C_{18}H_{25}NO \cdot HBr$  en la porción de Bromhidrato de Dextrometorfano en ensayo.

## DILTIAZEM, CLORHIDRATO DE



$C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$  PM: 450,98 33286-22-5

**Definición** - Clorhidrato de Diltiazem es Monoclorhidrato de (2*S*-*cis*)-3-(acetiloxi)-5-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco o cristales pequeños. Inodoro. Fácilmente soluble en ácido fórmico, agua, cloroformo y metanol; moderadamente soluble en alcohol absoluto; insoluble en éter. Funde aproximadamente a 210 °C, con descomposición.

**Sustancias de referencia** - Clorhidrato de Diltiazem SR-FA. Clorhidrato de Desacetil Diltiazem SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

**B** - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

#### Determinación de la rotación óptica <170>

*Rotación específica:* Entre +110° y +116°

*Solución muestra:* 10 mg por mL, en agua.

#### Pérdida por secado <680>

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

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

#### Límite de metales pesados <590>

No más de 0,002 %.

### Sustancias relacionadas

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 240 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,6 mL por minuto.

**Solución reguladora** - Disolver 1,16 g de ácido *d*-10-canforsulfónico en 1 litro de acetato de sodio 0,1 M; ajustar a pH 6,2 mediante el agregado de hidróxido de sodio 0,1 M y mezclar.

**Fase móvil - Solución reguladora**, acetonitrilo y metanol (50:25:25). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

**Solución estándar** - Preparar una solución que contenga aproximadamente 0,012 mg de Clorhidrato de Diltiazem SR-FA y 0,012 mg de Clorhidrato de Desacetil Diltiazem SR-FA por mL de metanol, respectivamente.

**Solución muestra** - Pesar exactamente alrededor de 60 mg de Clorhidrato de Diltiazem, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver en metanol, completar a volumen con metanol y mezclar.

**Aptitud del sistema** (ver *100. Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,65 para desacetil diltiazem y 1,0 para diltiazem; la resolución *R* entre los picos de desacetil diltiazem y diltiazem no debe ser menor de 3,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

**Procedimiento** - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de clorhidrato de desacetil diltiazem en la porción de Clorhidrato de Diltiazem en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de desacetil diltiazem obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,5 % de clorhidrato de desacetil diltiazem. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Clorhidrato de Diltiazem en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de cada impureza obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la respuesta del pico de desacetil diltiazem en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar*. No debe contener más de 1,0 % de impurezas totales, incluyendo el clorhidrato de



desacetil diltiazem, y ninguna impureza individual debe ser mayor de 0,5 %.

**Impurezas orgánicas volátiles <520>**

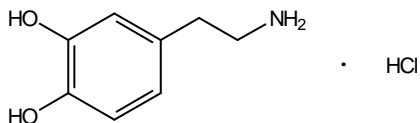
*Método II.*

**VALORACIÓN**

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Clorhidrato de Diltiazem, disolver en una mezcla de 2 mL de ácido fórmico anhidro y 60 mL de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 45,1 mg de  $C_{22}H_{26}N_2O_4S$ .

Actualización

## DOPAMINA, CLORHIDRATO DE



$C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$       PM: 189,64      62-31-7

**Definición** - Clorhidrato de Dopamina es Clorhidrato de 4-(2-aminoetil)-1,2-bencenodiol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 240 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en agua y en soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos; soluble en metanol; insoluble en éter y cloroformo.

**Sustancias de referencia** - Clorhidrato de Dopamina SR-FA. Impureza A de Clorhidrato de Dopamina SR-FA: 4-*O*-Metildopamina. Impureza B de Clorhidrato de Dopamina: 3-*O*-Metildopamina.

### CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

**B** - Absorción ultravioleta <470>

*Solvente:* bisulfito de sodio 1 en 1.000.

*Concentración:* 40 µg por mL.

**C** - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

#### Claridad de la solución

Una solución de 400 mg de Clorhidrato de Dopamina en 10 mL de bisulfito de sodio 1 en 1.000 debe ser transparente e incolora o prácticamente incolora.

#### Determinación del pH <250>

Entre 3,0 y 5,5; determinado sobre una solución de aproximadamente 40 mg por mL.

#### Pérdida por secado <680>

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

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

#### Límite de metales pesados <590>

*Método I.* Disolver 1 g de Clorhidrato de Dopamina en 25 mL de agua. No más de 0,002 %.

#### Límite de cloruro y sulfato <560>

*Sulfato* - Disolver 250 mg de Clorhidrato de Dopamina en 20 mL de agua: cualquier turbidez observada no debe ser más intensa que la producida por una solución que contenga 0,10 mL de ácido sulfúrico 0,01 M.

#### Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Disolver 100 mg de Clorhidrato de Dopamina en 5 mL de ácido sulfúrico (SR): la solución no debe presentar más color que la *Solución de comparación A*.

#### Sustancias relacionadas

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 15 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 4 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-5	90	10	Isocrático
5-20	90→40	10→60	Gradiente lineal
20-25	40	60	Isocrático

*Solución reguladora* - Disolver 21 g de ácido cítrico en 200 mL de hidróxido de sodio 1 M y diluir a 1 litro con agua. A 600 mL de esta solución, agregar 400 mL de ácido clorhídrico 0,1 M.

*Solución A* - Disolver 1,08 g de octanosulfonato de sodio en 880 mL de *Solución reguladora*, agregar 50 mL de metanol y 70 mL de acetonitrilo.

*Solución B* - Disolver 1,08 g de octanosulfonato de sodio en 700 mL de *Solución reguladora*, agregar 100 mL de metanol y 200 mL de acetonitrilo.

*Fase móvil* - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*, según se indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

*Solución de resolución* - Disolver 6 mg de Impureza A de Clorhidrato de Dopamina SR-FA y 5 mg de Impureza B de Clorhidrato de Dopamina SR-FA en *Solución A* y diluir a 50,0 mL con el mismo solvente. Transferir 2,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con *Solución A*.

*Solución estándar* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Dopamina SR-FA en Solución A para obtener una solución de aproximadamente 2 µg por mL.

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Dopamina, transferir a un matraz aforado de 25 mL, completar a volumen con *Solución A* y mezclar.

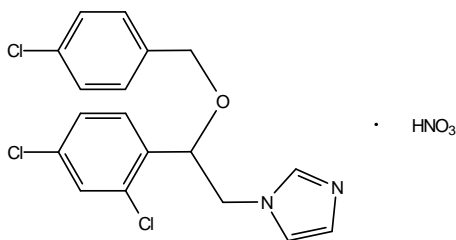
*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en procedimiento: la resolución *R* entre los picos de impureza A de clorhidrato de dopamina e impureza B de clorhidrato de dopamina no debe ser menor de 5,0; el tiempo de retención para dopamina debe ser aproximadamente 5 minutos.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: la respuesta de cualquier pico en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,1 %); y la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor que dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,2 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta 0,5 veces menor a la del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,05 %).

## VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Clorhidrato de Dopamina, disolver en 10 mL de ácido fórmico anhidro, agregar 50 mL de anhídrido acético y mezclar. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 18,96 mg de  $C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$ .

## ECONAZOL, NITRATO DE



$C_{18}H_{15}Cl_3N_2O \cdot HNO_3$  PM: 444,70 68797-31-9

**Definición** - Nitrate de Econazol es Nitrate de ( $\pm$ ) 1-[2-[(4-clorofenil)metoxi]-2-(2,4-diclorofenil)etil]-1H-imidazol. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O \cdot HNO_3$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en metanol; moderadamente soluble en cloroformo; poco soluble en etanol; muy poco soluble en agua y éter.

**Sustancias de referencia** - Nitrate de Econazol SR-FA. Nitrate de Econazol para aptitud del sistema SR-FA (contiene impurezas A, B y C de Nitrate de econazol)

### CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

**B** - Absorción ultravioleta <470>

*Solvente:* ácido clorhídrico 0,1 M en metanol 1 en 10.

*Concentración:* 800  $\mu$ g por mL.

**C** - Agitar 10 mg de Nitrate de Econazol con 5 mL de agua y enfriar la suspensión resultante en baño de hielo. Mantener la suspensión fría, agregar 0,4 mL de solución de cloruro de potasio 1 en 10 y 0,1 mL de difenilamina (SR) y, agregar gota a gota con agitación, 5 mL de ácido sulfúrico: se debe desarrollar un color azul intenso.

**Determinación del punto de fusión** <260>

Entre 162 y 166 °C, con descomposición.

**Pérdida por secado** <680>

Secar a 105 °C hasta peso constante: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

**Determinación del residuo de ignición** <270>

No más de 0,1 %.

### Pureza cromatográfica

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 225 nm y una columna de 10 cm  $\times$  4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3  $\mu$ m de diámetro. Mantener la columna a 35 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-25	60→10	40→90	Gradiente lineal
25-27	10	90	Isocrático

**Solución A** - Solución de acetato de amonio 0,77 g por litro y metanol (80:20).

**Solución B** - Acetonitrilo y metanol (60:40).

**Fase móvil** - Emplear mezclas variables de **Solución A** y **Solución B** según se indica en **Sistema cromatográfico**. Hacer los ajustes necesarios (ver **Aptitud del sistema** en 100. **Cromatografía**).

**Solución estándar** - Preparar una solución de Nitrate de Econazol en metanol de aproximadamente 0,01 mg por mL.

**Solución muestra** - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Nitrate de econazol, transferir a un matraz aforado de 5 mL, disolver con metanol y completar a volumen con el mismo solvente.

**Solución de resolución** - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de Nitrate de Econazol para aptitud del sistema SR-FA, transferir a un matraz aforado de 1 mL y completar a volumen con metanol.

**Aptitud del sistema** (ver 100. **Cromatografía**) - Cromatografiar la **Solución de resolución** y registrar las respuestas de los picos según se indica en **Procedimiento**: los tiempos de retención relativos al pico de econazol deben ser aproximadamente 0,2 para impureza A [(1RS)-1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol], 0,6 para impureza B [(2RS)-2-[(4-clorobenzil)oxi]-2-(2,4diclorofenil)-etanamida] y 1,1 para impureza C [1-(4-clorobenzil)-3-[(2RS)-2-[(4-clorobenzil)oxi]-2-(2,4-diclorofenil)etil]imidazolium], la relación pico-valle ( $H_p/H_v$ ) no debe ser menor de 1,5, en la cual  $H_p$  es la altura del pico de la impureza C sobre la línea de base y  $H_v$  es la altura del punto de la curva sobre la línea de base que separa el pico de la impureza C del pico de econazol.

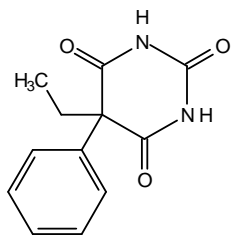
**Procedimiento** - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20  $\mu$ L) de la **Solución estándar** y la **Solución muestra**. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Para el cálculo del con-

tenido de la impureza A de Nitrato de Econazol multiplicar el área del pico de la impureza A de nitrato de econazol por 1,4. Las respuestas de los picos de las impurezas A, B y C de nitrato de econazol no deben ser mayores que la respuesta del pico principal obtenido a partir de la *Solución estándar* (0,2 %). La respuesta de ninguna otra impureza individual debe ser mayor a la mitad de la respuesta del pico principal obtenido a partir de la *Solución estándar* (0,10 %); la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor de 1,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,3 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,25 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,05 %). Ignorar el pico correspondiente al ión nitrato al comienzo del cromatograma.

### VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Nitrato de Econazol, disolver en 50 mL de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente, empleando un sistema de electrodos de vidrio-calomel. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 44,47 mg de  $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O \cdot HNO_3$ .

## FENOBARBITAL

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

PM: 232,24

50-06-6

**Definición** - Fenobarbital es 5-Etil-5-fenil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidinotrióna. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino o cristales pequeños, brillosos, blancos. Estable al aire. Soluble en etanol, éter y en soluciones de hidróxidos alcalinos y carbonatos; moderadamente soluble en cloroformo; muy poco soluble en agua. La solución saturada tiene un pH comprendido entre 5 y 6.

Presenta polimorfismo.

**Sustancia de referencia** - Fenobarbital SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: si se observan diferencias, disolver iguales porciones de la muestra y de la *Sustancia de Referencia* en volúmenes iguales de un solvente apropiado, evaporar las soluciones hasta sequedad bajo condiciones idénticas y repetir el ensayo con los productos de recristalización.]

**B** - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en tamaño y valor de R<sub>f</sub> con la mancha principal obtenida a partir de la *Solución estándar*.

#### Determinación del punto de fusión <260>

Entre 174 y 178 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 2 °C.

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,15 %.

#### Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

#### Sustancias relacionadas

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Isopropanol, cloroformo y amoníaco (9:9:2).

*Solución muestra A* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Fenobarbital en etanol para obtener una solución de aproximadamente 25 mg por mL.

*Solución muestra B* - Diluir cuantitativamente la solución muestra A para obtener una solución de aproximadamente 0,125 mg por mL.

*Solución estándar* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Fenobarbital SR-FA en etanol para obtener una solución de aproximadamente 0,125 mg por mL.

*Procedimiento* - Aplicar por separado sobre la placa 10 µL de las *Soluciones muestra A* y *B* y 10 µL de las *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire durante aproximadamente 30 minutos. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm y luego exponer a vapores de yodo: ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar* (0,5 %).

#### Impurezas orgánicas volátiles <520>

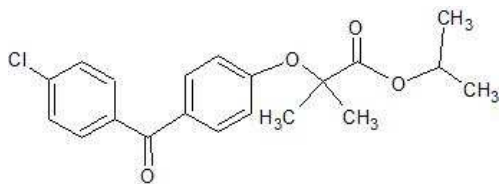
*Método III*.

*Solvente*: dimetilsulfóxido.

### VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Fenobarbital y disolver en 50 mL de una mezcla de etanol y agua libre de dióxido de carbono (2:1). Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 23,22 mg de C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

# FENOFIBRATO



$C_{20}H_{21}ClO_4$  PM: 360,83 49562-28-9

**Definición** - Fenofibrato es 1-Metiletil éster del Ácido 2-[4-(4-Clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de  $C_{20}H_{21}ClO_4$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Muy soluble en cloruro de metileno; ligeramente soluble en etanol; prácticamente insoluble en agua.

**Sustancias de referencia** - Fenofibrato SR-FA. Impureza A de Fenofibrato SR-FA: (4-clorofenil) (4-hidroxifenil)metanona. Impureza B de Fenofibrato SR-FA: ácido 2-[4-(4-clorobenzoil) fenoxi]-2-metilpropanoico. Impureza G de Fenofibrato SR-FA: 1-metiletil 2-[[2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoil]oxi]-2-metilpropanoato.

## CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

## ENSAYOS

### Identificación

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

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

### Apariencia de la solución <22>

Disolver 0,50 g de Fenofibrato en 10 mL de acetona. La solución debe ser límpida y su color no debe ser más intenso que una mezcla de 5 mL de *Líquido de comparación G* y 95 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 40).

### Acidez o alcalinidad

Disolver 1,0 g de Fenofibrato en 50 mL de etanol previamente neutralizado utilizando 0,2 mL de Fenolftaleína (SR). No debe consumir más de 0,2 mL de hidróxido de sodio 0,1 M para cambiar el color del indicador a rosa.

### Determinación del punto de fusión <260>.

*Método I.* Entre 79 °C y 82 °C.

### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

### Límite de metales pesados <590>

*Método II.* No más de 20 ppm.

### Límite de cloruro y sulfato <560>

*Solución muestra* - A 5,0 g de Fenofibrato agregar 25 mL de agua y calentar a 50 °C durante 10 minutos. Dejar enfriar, diluir con agua a 50 mL y filtrar a través de papel de filtro.

*Cloruro* - Una porción de 10 mL de la *Solución muestra* no debe presentar más cloruro que el que corresponde a 0,15 mL de ácido clorhídrico 0,020 M (0,01 %).

*Sulfato* - Una porción de 10 mL de la *Solución muestra* no debe presentar más sulfato que el que corresponde a 0,15 mL de ácido sulfúrico 0,010 M (0,01 %).

### Pureza cromatográfica

*Sistema cromatográfico, Fase móvil* - Proceder según se indica en *Valoración*.

*Solución estándar* - Pesar una cantidad apropiada y realizar diluciones cuantitativas para obtener una solución que contenga exactamente alrededor de 1 µg de Fenofibrato SR-FA, 1 µg de Impureza A de Fenofibrato SR-FA, 1 µg de Impureza B de Fenofibrato SR-FA y 2 µg de Impureza G de Fenofibrato SR-FA por mL en *Fase móvil*.

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Fenofibrato, transferir a un matraz aforado de 25 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Aptitud del sistema* (ver 100.Cromatografía) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de la impureza A y la impureza B de fenofibrato no debe ser menor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas del pico de fenofibrato no debe ser mayor de 10 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas al menos durante dos veces el tiempo de retención del pico de fenofibrato. Identificar los picos que pudieran aparecer en el cromatograma de la *Solución muestra* y calcular los porcentajes presentes en la porción de Fenofibrato en ensayo con respecto a la respuesta de los correspondientes picos obtenidos con la *Solución estándar* de acuerdo a lo indicado en la siguiente tabla.

<i>Sustancia relacionada</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Límite (%)</i>
impureza A	0,34	0,1
impureza B	0,36	0,1
impureza C	0,50	0,10
impureza D	0,65	0,10
impureza E	0,80	0,10
impureza F	0,85	0,10
fenofibrato	1,00	-
impureza G	1,35	0,2
individual desconocida	-	0,10
totales	-	0,5

#### **Pérdida por secado <680>**

Secar a 60 °C durante 4 horas a presión reducida sobre pentóxido de fósforo: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

### **VALORACIÓN**

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 286 nm y una columna de 25 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas de sílice de 5 µm de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 35 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

*Fase móvil* - Acetonitrilo y agua acidificada a pH 2,5 con ácido fosfórico (70:30). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

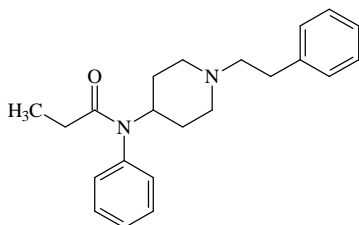
*Preparación estándar* - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Fenofibrato SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 mL, completar con *Fase móvil* y mezclar.

*Preparación muestra* - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Fenofibrato, transferir a un matraz aforado de 100 mL, completar con *Fase móvil* y mezclar.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25 µL) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>4</sub> en la porción de Fenofibrato en el ensayo.



**FENTANILO**

$C_{22}H_{28}N_2O$  PM: 336,47 437-38-7

**Definición** - Fentanilo es *N*-Fenil-*N*-[1-(2-feniletíl)-4-piperidinil]propanamida. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_{22}H_{28}N_2O$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en etanol y metanol; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

**Sustancia de referencia** - Fentanilo para aptitud del sistema SR-FA (contiene impurezas A, B, C, D y H de Fentanilo).

**CONSERVACIÓN**

En envases inactivos bien cerrados.

**ENSAYOS****Identificación**

Absorción infrarroja <460>. Proceder según en *Identificación por medio de espectros de referencia*. [NOTA: si el espectro obtenido presenta diferencias, disolver la muestra en una cantidad mínima de etanol absoluto, evaporar hasta sequedad a temperatura ambiente bajo una corriente de aire y registrar nuevamente el espectro].

**Sustancias relacionadas**

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 10 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,64 mL por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapa
0-15	90→40	10→60	Gradiente lineal
15-20	40	60	Isocrático
20-25	90	10	Retorno a la composición inicial

Equilibrar la columna durante al menos 30 minutos con acetonitrilo y luego con la composición inicial durante al menos 5 minutos.

**Solución A** - Disolver carbonato de amonio en una mezcla de agua y tetrahydrofurano (90:10) para obtener una solución al 0,5 %. Filtrar y desgasificar.

**Solución B** - Acetonitrilo. Filtrar y desgasificar.

**Fase móvil** - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B* según se indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

**Solución de aptitud del sistema** - Disolver 10 mg de Fentanilo para aptitud del sistema SR-FA en 1 mL de metanol.

**Solución muestra** - Disolver 100 mg de Fentanilo en metanol y diluir a 10 mL con el mismo solvente.

**Solución estándar** - Diluir 1 mL de la *Solución muestra* a 100 mL con metanol. Diluir 1 mL de esta solución a 10 mL con metanol.

**Aptitud del sistema** (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema*, registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento* e identificar los picos correspondientes a las impurezas A, B, C, D y H. El tiempo de retención del fentanilo debe ser aproximadamente 15 minutos; los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,1 para la impureza B [N-fenil-N-(piperidin-4-il)propanamida]; 0,3 para la impureza A [N-fenil-N-(cis,trans-1-oxido-1-(2-feniletíl)piperidin-4-il)propanamida]; 0,9 para la impureza C [N-fenil-N-(1-(2-feniletíl)piperidin-4-il)acetamida]; 1,0 para el fentanilo; 1,1 para la impureza D [N-fenil-1-(2-feniletíl)piperidin-4-amina ] y 1,2 para la impureza H [(2RS)-2-cloro-N-fenil-N-(1-(2-feniletíl) piperidin-4-il)propanamida]; la resolución *R* entre los picos de fentanilo e impureza D no debe ser menor de 3,0.

**Procedimiento** - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta para cada uno de los picos obtenidos para las impurezas A, B, C y D no debe ser mayor que 2,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,25 %); la respuesta del pico obtenido para la impureza H no debe ser mayor que 1,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,15 %), la respuesta de los picos obtenidos para cada impureza desconocida

no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,10 %), la suma de la respuesta de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor que 5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,05 %).

**Pérdida por secado** <680>

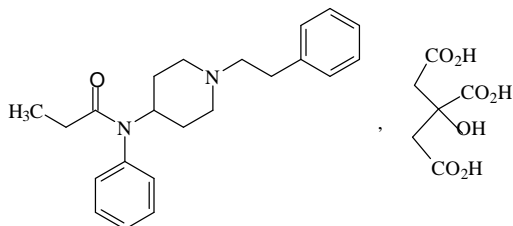
Secar al vacío a 50 °C: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

**VALORACIÓN**

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Fentanilo, disolver en 50 mL de una mezcla de metil etil cetona y ácido acético glacial (7:1) y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 33,65 mg de  $C_{22}H_{28}N_2O$ .

Actualización

## FENTANILO, CITRATO DE



$C_{28}H_{36}N_2O_8$

PM: 528,59

990-73-8

**Definición** - Citrato de Fentanilo es Citrato de *N*-Fenil-*N*-[1-(2-feniletíl)-4-piperidinil]propanamida. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_{28}H_{36}N_2O_8$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en metanol; soluble en agua; moderadamente soluble en etanol. Funde aproximadamente a 152 °C, con descomposición.

**Sustancias de referencia** - Citrato de Fentanilo SR-FA. Fentanilo para aptitud del sistema SR-FA (contiene impurezas A, B, C, D y H de Fentanilo).

### CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

**Precaución** - Manipular Citrato de Fentanilo con sumo cuidado, evitando su inhalación y el contacto con la piel.

### ENSAYOS

#### Identificación

Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

#### Aspecto de la solución

Disolver 200 mg de Citrato de Fentanilo en 20 mL de agua: la solución debe ser clara o incolora.

#### Sustancias relacionadas

*Sistema cromatográfico, Solución A, Solución B, Fase móvil, Solución de aptitud del sistema, Solución estándar y Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Sustancias relacionadas en Fentanilo*.

*Solución muestra* - Proceder según se indica en *Solución muestra* en *Sustancias relacionadas en Fentanilo*, empleando 100 mg de Citrato de Fentanilo.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Solución estándar*, y la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las res-

puestas de todos los picos: En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* la respuesta de cada uno de los picos obtenidos para las impurezas A, B, C y D no debe ser mayor que 2,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,25 %); la respuesta de los picos obtenidos para cada impureza desconocida no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,10 %), la suma de la respuesta de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor que 5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,05 %).

#### Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

#### Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Citrato de Fentanilo es estéril, debe cumplir con los requisitos.

### VALORACIÓN

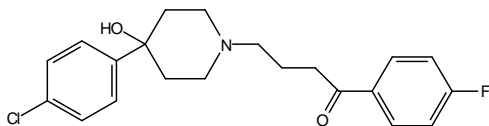
Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Citrato de Fentanilo, disolver en 50 mL de una mezcla de metil etil cetona y ácido acético glacial (7:1) y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M (SV) equivale a 52,86 mg de  $C_{28}H_{36}N_2O_8$ .

### ROTULADO

Cuando Citrato de Fentanilo esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril.

Actualización

## HALOPERIDOL



$C_{21}H_{23}ClFNO_2$  PM: 375,86 52-86-8

**Definición** - Haloperidol es 4-[4-(*p*-Clorofenil)-4-hidroxipiperidino]-4'-fluorobutirofenona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo microcristalino o amorfo, blanco a débilmente amarillento. Sus soluciones saturadas son neutras al tornasol. Soluble en cloroformo; moderadamente soluble en etanol; poco soluble en éter; prácticamente insoluble en agua.

**Sustancia de referencia** - Haloperidol SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - Absorción Infrarroja <460>. *En fase sólida.*

**B** - Absorción Ultravioleta <470>

*Solvente:* ácido clorhídrico 0,1 M y alcohol isopropílico (1 en 9).

*Concentración:* 20 µg por mL.

Las absorptividades a 245 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

#### Determinación del punto de fusión <260>

Entre 149 y 155 °C, determinado luego de secar al vacío a 60 °C durante 3 horas.

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

#### Límite de 4,4'-bis[4-(*p*-clorofenil)-4-hidroxipiperidino]-butirofenona

Transferir 50,0 mg de Haloperidol a un matraz aforado de 50 mL, disolver en una mezcla de ácido clorhídrico 0,1 M y alcohol isopropílico (1 en 9) y completar a volumen con la misma mezcla de solventes. Determinar la absorbancia de esta solución (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 335 nm, con un espectrofotómetro, empleando una mezcla de ácido clorhídrico 0,1 M y alcohol isopropílico (1 en 9) como blanco.

La absorbancia de la solución no debe ser mayor de 0,30.

#### Pureza cromatográfica

**Fase estacionaria** - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

**Fase móvil** - Cloroformo, ácido acético glacial y metanol (80:10:10).

**Diluyente** - Cloruro de metileno.

**Soluciones estándar** - Preparar una serie de soluciones de Haloperidol SR-FA en *Diluyente* según se indica a continuación:

Solución estándar	Concentración µg por mL	% con respecto a la muestra
A	100	1
B	50	0,5
C	25	0,25

**Solución muestra** - Preparar una solución de Haloperidol en *Diluyente* de aproximadamente 10 mg por mL.

**Revelador** - Iodobismutato de potasio (SR1).

**Procedimiento** - Aplicar por separado sobre la placa 10 µL de las *Soluciones estándar A, B y C* y 10 µL de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar en una corriente de aire frío. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y observar inmediatamente. Estimar la intensidad de cualquier mancha secundaria observada en el cromatograma de la *Solución muestra* comparando con las manchas principales en los cromatogramas de las *Soluciones estándar A, B y C*: ninguna mancha secundaria en el cromatograma de la *Solución muestra* debe ser de mayor intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %).

#### Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

#### Impurezas orgánicas volátiles <520>

*Método III.*

*Solvente:* dimetilsulfóxido.

### VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 125 mg de Haloperidol, disolver en 25 mL de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,05 M (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer

las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*).  
Cada mL de ácido perclórico 0,05 M equivale a  
18,79 mg de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ .

# HIDROXIETILCELULOSA

9004-62-0

**Definición** - Hidroxietilcelulosa es un poli(hidroxietil) éter de celulosa. Puede presentar distintos grados de sustitución, variando así la dispersibilidad en agua y la viscosidad. Hidroxietilcelulosa debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo o gránulos blancos, blanco amarillentos o blanco grisáceos. Soluble en agua caliente y en agua fría dando una solución coloidal; prácticamente insoluble en acetona, etanol y tolueno.

## CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

## ENSAYOS

### Identificación

**A** - Mezclar aproximadamente 1 g de Hidroxietilcelulosa en 100 mL de agua: se debe disolver completamente y debe producirse una solución coloidal que permanece transparente al calentar a 60 °C.

**B** - Transferir a una placa de vidrio 1 mL de la solución obtenida en el ensayo de *Identificación A* y dejar que el agua se evapore: debe formarse una película delgada.

**C** - A 1 mL de una solución de Hidroxietilcelulosa al 0,05 % p/v, agregar 1 mL de solución de fenol (1 en 20) y 5 mL de ácido sulfúrico. Agitar y dejar enfriar: la solución obtenida debe tornarse anaranjada.

### Determinación de la viscosidad <190>

Realizar el ensayo a la concentración y condiciones especificadas según se indica en el rótulo: no debe ser menor de 50 % ni mayor de 150 % del valor declarado en el rótulo cuando se expresa como un solo valor, o debe estar comprendido entre los valores máximo y mínimo, cuando se expresa como un intervalo de viscosidades.

### Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 10,0 % de su peso.

### Determinación del pH <250>

Entre 6,0 y 8,5; determinado sobre una solución al 1 % p/v, en agua libre de dióxido de carbono.

### Límite de metales pesados <590>

*Método II.* No más de 20 ppm.

### Determinación del residuo de ignición <270>

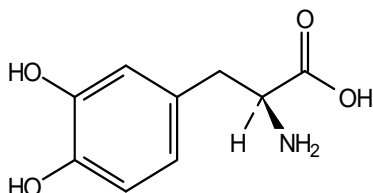
No más de 5,0 %.

### Límite de plomo <600>

No más de 10 ppm.

Actualización

## LEVODOPA



$C_9H_{11}NO_4$  PM: 197,19 59-92-7

**Definición** - Levodopa es 3-Hidroxi-*L*-tirosina. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_9H_{11}NO_4$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco o casi blanco. En presencia de humedad se oxida rápidamente por el oxígeno atmosférico y se oscurece. Fácilmente soluble en ácido clorhídrico 1 M, poco soluble en agua e insoluble en etanol.

**Sustancia de referencia** - Levodopa SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto; evitar la exposición al calor excesivo.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

**B** - Absorción ultravioleta <470>

*Solvente:* ácido clorhídrico 0,1 M.

*Concentración:* 40  $\mu$ g por mL.

Las absorbancias a 280 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

#### Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 7,0; determinado sobre una solución preparada disolviendo 0,10 g de Levodopa en 10 mL de agua libre de dióxido de carbono luego de agitar durante 15 minutos.

#### Determinación de la rotación óptica <170>

*Rotación específica:* entre  $-160^\circ$  y  $-167^\circ$ .

*Solución muestra:* pesar exactamente alrededor de 500 mg de Levodopa, transferir a un matraz aforado de 25 mL y disolver en 10 mL de ácido clorhídrico 1 M. Agregar 5 g de hexametilentetramina, agitar por rotación para disolver, completar a volumen con ácido clorhídrico 1 M y mezclar. Dejar reposar en la oscuridad a 25 °C durante 3 horas y medir la rotación.

#### Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

#### Límite de metales pesados <590>

*Método II.* No más de 0,001 %.

#### Sustancias relacionadas

[NOTA: proteger todas las soluciones de la luz, prepararlas inmediatamente antes de su uso y conservarlas a 10 °C hasta su inyección].

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 25 cm  $\times$  4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5  $\mu$ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

*Diluyente* - Preparar una solución de ácido trifluoroacético y agua (1 en 1.000).

*Fase móvil* - *Diluyente* y tetrahidrofurano (97:3). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

*Solución estándar* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Levodopa SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,004 mg por mL.

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Levodopa y transferir a un matraz aforado de 100 mL. Disolver, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

*Solución de aptitud del sistema* - Disolver cantidades exactamente pesadas de Levodopa SR-FA, 3-Metoxitirosina y *L*-Tirosina en *Diluyente* para obtener una solución que contenga aproximadamente 10  $\mu$ g de cada una por mL.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de levodopa y *L*-tirosina no debe ser menor de 3,0; el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0 para levodopa y la desviación estándar relativa determinada para levodopa, para inyecciones repetidas, no debe ser mayor de 5,0 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20  $\mu$ L) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir la respuesta de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Levodopa en ensayo multiplicando por los factores de respuesta correspondientes. Debe cumplir con los requisitos de la siguiente tabla.

<i>Sustancias relacionadas</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Factor de respuesta relativa</i>	<i>Límite (%)</i>
3-(3,4,6-trihidroxifenil)alanina	0,9	2,4	0,1
Levodopa	1,0	-	-
L-Tirosina	1,3	2,7	0,1
3-Metoxitirosina	1,6	1,2	0,5
1-Veratrilglicina	2,7	1,3	0,1
Individual desconocida	-	1,0	0,1
Totales	-	-	1,1

**Impurezas orgánicas volátiles <520>**

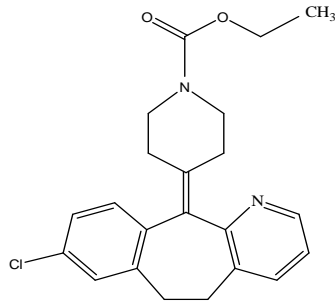
*Método II.*

**VALORACIÓN**

Pesar exactamente alrededor de 180 mg de Levodopa, disolver en 5 mL de ácido fórmico anhidro, calentando si fuera necesario, y agregar 25 mL de ácido acético glacial y 25 mL de dioxano. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 19,72 mg de  $C_9H_{11}NO_4$ .



# LORATADINA



$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  PM: 382,88 79794-75-5

**Definición** - Loratadina es el éster etílico del ácido 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-11-iliden)piperidincarbóxico. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en acetona y metanol; prácticamente insoluble en agua. Presenta polimorfismo.

**Sustancias de referencia** - Loratadina SR-FA. Impureza A de Loratadina SR-FA: [8-cloro-5,6-dihidro-11-(4-piperidiliden)-11*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridina]. Impureza B de Loratadina SR-FA: [8-cloro-5,6-dihidro-11-(*N*-metil-4-piperidiliden)-11*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridina].

## CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

## ENSAYOS

### Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

[NOTA: si se observan diferencias en los espectros, disolver la muestra y la Sustancia de Referencia en acetona, recristalizar cada solución y registrar nuevamente los espectros.]

### Determinación del punto de fusión <260>

Entre 132 y 137 °C.

### Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

### Límite de metales pesados <590>

*Método II*. No más de 0,001 %.

## Sustancias relacionadas

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 mL por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapa
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	Isocrático
45-50	30→75	70→25	Gradiente lineal

**Solución A** - Disolver 960 mg de pentanosulfonato de sodio en agua, ajustar a pH 3,00 ± 0,05 con solución de ácido fosfórico (1:10), completar a 1 litro con agua y mezclar.

**Solución B** - Acetonitrilo.

**Fase móvil** - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*, según se indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

**Solución estándar** - Preparar una solución que contenga alrededor de 100 µg de Loratadina SR-FA, 100 µg de Impureza A de Loratadina SR-FA y 100 µg de Impureza B de Loratadina SR-FA por mL en metanol. Transferir 1 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL, agregar 2 mL de *Solución A*, completar a volumen con metanol y mezclar.

**Solución muestra** - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Loratadina, transferir a un matraz aforado de 10 mL y disolver en 2 mL de metanol. Agregar 2 mL de *Solución A*, completar a volumen con metanol y mezclar.

**Aptitud del sistema** (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de la impureza A y la impureza B de loratadina no debe ser menor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas del pico de loratadina no debe ser mayor de 10 %.

**Procedimiento** - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Loratadina en

ensayo multiplicando por los factores de respuesta correspondientes. Debe cumplir con los requisitos

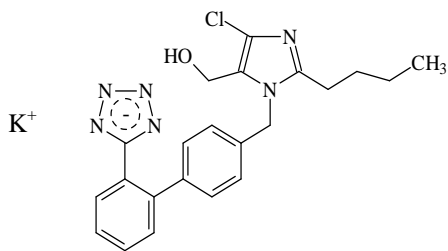
de la siguiente tabla.

<i>Sustancias relacionadas</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Factor de respuesta relativa</i>	<i>Límite (%)</i>
Impureza A de Loratadina	0,50	1,00	0,1
Impureza B de Loratadina	0,53	0,89	0,1
8-Cloro-5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[5,6]ciclohepta[1,2- <i>b</i> ]piridin-11-ona	0,70	0,60	0,1
8-Cloro-5,6-dihidro-11-hidroxi-11-(1-metilpiperidin-4-il)-11 <i>H</i> -ben-zo[5,6]ciclohepta[1,2- <i>b</i> ]piridina	0,75	0,46	0,1
Diclorobenzocicloheptapiridinona	1,23	0,92	0,1
Hidroxiloratadina	1,60	0,42	0,1
4-Cloroloratadina	1,83	1,08	0,1
Individual desconocida	-	1,00	0,10
Totales	-	-	0,3

### VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Loratadina y disolver en 50 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 38,29 mg de C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

# LOSARTÁN POTÁSICO



$C_{22}H_{22}ClKN_6O$  PM: 461,00 124750-99-8

**Definición** - Losartán Potásico es la sal potásica de 2-butil-4-cloro-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-il-fenil)bencil]imidazol-5-metanol. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ , calculado sobre la sustancia seca. Debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo blanco o casi blanco. Higroscópico. Fácilmente soluble en agua, metanol y poco soluble en acetonitrilo.

Presenta polimorfismo.

**Sustancias de referencia** - Losartán Potásico SF-FA. Impureza D de Losartán Potásico SR-FA: 2-butil-4-cloro-1H-imidazol-5-carbaldehído. Impureza G de Losartán Potásico SR-FA: trifenil-metanol.

## CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

## ENSAYOS

### Identificación

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

**B** - Una solución de Losartán Potásico debe responder a los ensayos para *Potasio* <410>.

### Sustancias relacionadas

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 25 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. Mantener la temperatura de la columna a aproximadamente 35 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,3 mL por minuto.

**Solución A** - Transferir 1,0 mL de una solución de ácido fosfórico al 85 % a un matraz aforado de 1 litro y completar a volumen con agua.

**Solución B** - Acetonitrilo.

**Fase móvil** - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapa
0-5	75	25	Isocrática
5-30	75→10	25→90	Gradiente lineal
30-40	10	90	Isocrática

**Diluyente** - Metanol.

**Solución muestra** - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Losartán Potásico, transferir a un matraz aforado de 100 mL, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

**Solución estándar A** - Transferir 1 mL de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con *Diluyente*. Transferir 1 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con *Diluyente*.

**Solución estándar B** - Disolver 3 mg de Impureza D de Losartán Potásico SR-FA en metanol y diluir a 100 mL con el mismo solvente. Transferir 1,5 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con el mismo solvente.

**Solución de aptitud del sistema** - Disolver una cantidad exactamente pesada de Impureza G de Losartán Potásico SR-FA, Impureza D de Losartán Potásico SR-FA y Losartán Potásico con *Diluyente* y diluir cuantitativamente con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 0,6 µg por mL, 0,45 µg por mL y 0,3 µg por mL, respectivamente.

**Aptitud del sistema** - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar la respuesta de los picos según se indica en el *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,9 para la impureza D de losartán potásico, 1,0 para losartán y 1,8 para la impureza G de losartán potásico; el factor de asimetría para losartán no debe ser mayor de 1,6.

**Procedimiento** - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Solución muestra*, la *Solución estándar A* y la *Solución estándar B*. Registrar los cromatogramas durante al menos 60 minutos y medir las respuestas de todos los picos. Los tiempos de retención deben ser aproximadamente 12,6 minutos para impureza D, 14 minutos para losartán y 25,2 minutos para impureza G. Identificar los picos que pudieran aparecer en el cromatograma de la *Solución muestra* de acuerdo a los tiempos de retención relativos indicados en la siguiente tabla:

Pico	Tiempo de retención relativo
impureza D	0,90
losartán	1,00
impureza J	1,40
impureza K	1,50
impureza L	1,60
impureza M	1,75
impureza G	1,80

la respuesta del pico correspondiente a la impureza D no debe ser mayor al área del pico obtenido con la *Solución estándar B* (0,15 %); la respuesta de ningún pico individual debe ser mayor a la respuesta del pico correspondiente a losartán obtenido con la *Solución estándar A* (0,10 %); la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor a tres veces la respuesta del pico correspondiente a losartán obtenido con la *Solución estándar A* (0,3 %). Descartar cualquier pico con una respuesta menor a 0,5 veces la respuesta del pico correspondiente a losartán obtenido con la *Solución estándar A* (0,05 %).

**Límite de metales pesados <590>**

*Método II.* No más de 0,001 %.

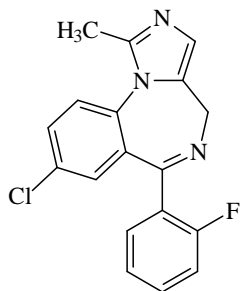
**Pérdida por secado <680>**

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

**VALORACIÓN**

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Losartán Potásico, disolver en 75 mL de ácido acético glacial y sonicar durante 10 minutos. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M (SV) equivale a 23,05 mg de  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ .

## MIDAZOLAM



$C_{18}H_{13}ClFN_3$       PM: 325,77      59467-70-8

**Definición** - Midazolam es 8-Cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de  $C_{18}H_{13}ClFN_3$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco o amarillento. Fácilmente soluble en acetona y etanol; soluble en metanol; prácticamente insoluble en agua. Se disuelve en soluciones de ácidos minerales.

**Sustancias de referencia** - Midazolam SR-FA. Impureza C de Midazolam SR-FA: ácido 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxílico.

### CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

**B** - Examinar los cromatogramas obtenidos en el ensayo de *Sustancias relacionadas*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el de la *Solución estándar*.

**C** - Mezclar 90 mg de Midazolam con 0,3 g de carbonato de sodio anhidro y someter a ignición en un crisol hasta obtener un residuo casi blanco (normalmente en menos de 5 minutos). Dejar enfriar, disolver el residuo obtenido en 5,0 mL de ácido nítrico al 12,5 % p/v y filtrar. A 1,0 mL del filtrado obtenido agregar 1,0 mL de agua: esta solución debe cumplir con el ensayo para *Cloruros* <410>.

**Determinación del punto de fusión** <260>

Entre 161 y 164 °C.

**Determinación del residuo de ignición** <270>

No más de 0,1 %; en un crisol de platino.

#### Sustancias relacionadas

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

**Solución A** - Disolver alrededor de 7,7 g de acetato de amonio y 10 mL de una solución de hidróxido de tetrabutilamonio 40,0 g% en 950 mL de agua, ajustar a pH 5,3 con ácido acético glacial y diluir a 1 litro con el mismo solvente.

**Fase móvil** - Metanol y *Solución A* (56:44). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

**Solución muestra** - Disolver una cantidad exactamente pesada de Midazolam en metanol para obtener una solución de aproximadamente 1,0 mg por mL.

**Solución muestra diluida** - Diluir 1,0 mL de la *Solución muestra* a 100 mL con metanol. Diluir 1,0 mL de esta solución a 10 mL con metanol.

**Solución estándar** - Preparar una solución de Midazolam SR-FA en metanol con una concentración de aproximadamente 0,001 mg por mL.

**Aptitud del sistema** (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento* e identificar los picos correspondientes a las impurezas de midazolam que estuvieran presentes, por sus tiempos de retención relativos según se indica en *Tabla*: el tiempo de retención del pico de midazolam debe ser aproximadamente 17 minutos; y la relación picovalle entre los picos de midazolam e impureza A de midazolam, si estuviera presente, no debe ser menor de 3,0. Cromatografiar la *Solución muestra diluida* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

**Procedimiento** - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Solución estándar*, la *Solución muestra* y *Solución muestra diluida*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular la cantidad de cada impureza multiplicando las respuestas de los picos por los factores de respuesta relativa correspondientes según se indica en *Tabla*. Descartar cualquier pico con una respuesta menor a 0,5 veces la respuesta

del pico principal obtenido con la *Solución estándar*.

**Tabla**

<i>Pico</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Factor de respuesta relativa</i>	<i>Límite (%)</i>
Impureza I de midazolam: (3a <i>RS</i> )-8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-3a,4-dihidro-3 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ][1,4]benzodiazepina (y enantiómero)	0,25	1	0,1
Impureza J de midazolam: 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-3a,4,5,6-tetrahidro-3 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ][1,4]benzodiazepina (2 picos)	0,30	1	0,1
Impureza D de midazolam: 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ][1,4]benzodiazepina, 5-oxido	0,40	1	0,1
Impureza E de midazolam: [(2 <i>RS</i> )-7-cloro-5-(2-fluorofenil)2,3-dihidro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepina-2-il]metanamina (y enantiómero)	0,50	2	0,1
Impureza F de midazolam: 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-2-ona-(1-es[(dietilamino)etil]flurazepam	0,70	1	0,1
Impureza A de midazolam: (6 <i>RS</i> )-8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ][1,4]benzodiazepina (y enantiómero)	0,90	2	0,1
Midazolam	1,0	1	-
Impureza G de midazolam: 8-cloro-1-metil-6-fenil-4 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ][1,4]benzodiazepina	1,2	1	0,1
Impureza H de midazolam: 6-cloro-4-(2-fluorofenil)-2-metilquinazolina	1,9	1,7	0,1
Impureza B de midazolam: (6 <i>RS</i> )-8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ][1,4]benzodiazepina (y enantiómero)	2,2	1	0,2
Individuales desconocidas	-	-	0,1
Totales	-	-	0,3

### Límite de Impureza C

[NOTA: podrá eximirse de la realización de este ensayo, cuando se demuestre que esta impureza no esta presente de acuerdo al origen de la materia prima].

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Acetato de etilo, metanol, agua y ácido acético glacial (80:20:15:2).

*Solución muestra* - Disolver 200 mg de Midazolam en etanol y diluir a 5 mL con el mismo solvente.

*Solución estándar A*- Disolver el contenido de un vial de Midazolam Impureza C SR-FA en 2 mL de metanol.

*Solución estándar B* - Disolver 40 mg de Midazolam en 1 mL de *Solución estándar A*.

*Procedimiento* - Aplicar por separado sobre la placa 5 µL de la *Solución muestra A* y 5 µL de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las

aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: la mancha correspondiente a impureza C en la *Solución muestra A* no debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar A* (0,1 %). El ensayo solo es válido si el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar B* presenta dos manchas completamente separadas.

### Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

### VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 120 mg de Midazolam, disolver en 30 mL de ácido acético glacial y agregar 20 mL de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente, titulando hasta el segundo punto de inflexión (ver

780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 16,29 mg de  $C_{18}H_{13}ClFN_3$ .

# NÍTRICO, ÁCIDO

HNO<sub>3</sub> PM: 63,01 7697-37-2

**Definición** - El Ácido Nítrico debe contener no menos de 69,0 por ciento y no más de 71,0 por ciento, en peso, de HNO<sub>3</sub> y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

*Precaución: evitar el contacto, ya que el Ácido Nítrico destruye rápidamente los tejidos.*

**Caracteres generales** - Líquido fumante altamente corrosivo con olor muy irritante. El punto de ebullición es aproximadamente 121 °C y la densidad relativa es aproximadamente 1,41.

## CONSERVACIÓN

En envases inactivos herméticos.

## ENSAYOS

### Identificación

Una solución de Ácido Nítrico debe responder a los ensayos para *Nitrato* <410>.

### Transparencia y color

Agitar el Ácido Nítrico en su envase original y transferir 10 mL a un tubo de ensayo de 20 mm × 150 mm. Comparar con agua en un tubo de ensayo similar: los líquidos son igualmente claros, libres de materia suspendida, y cuando se los compara longitudinalmente no exhiben diferencias apreciables en el color.

### Determinación del residuo de ignición <270>

En un crisol previamente pesado agregar 70 mL de Ácido Nítrico, equivalente a 100 g, 2 gotas de ácido sulfúrico y evaporar hasta sequedad. Incinerar durante 15 minutos: el peso del residuo no debe ser mayor de 5 ppm.

### Límite de cloruro y sulfato <560>

*Cloruro* - Una porción de 35 mL de Ácido Nítrico, equivalente a 50 g, no debe contener más cloruro que el correspondiente a 35 µL de ácido clorhídrico 0,02 M (0,5 ppm).

*Sulfato* - A 28 mL de Ácido Nítrico agregar 10 mg de carbonato de sodio. Evaporar hasta sequedad, disolver en una mezcla de 4 mL de agua y 1 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 20) y filtrar si fuera necesario. Lavar con dos porciones de agua, de 2 mL cada una, diluir con el mismo solvente hasta 10 mL, agregar 1 mL de cloruro de bario (SR) y dejar en reposo durante 10 minutos: la turbidez no debe ser mayor a la producida por 40 µL de ácido sulfúrico 0,01 M (1 ppm).

### Límite de hierro <580>

Evaporar 35 mL de Ácido Nítrico, equivalente a 50 g, hasta sequedad. Disolver el residuo en 2 mL

de ácido clorhídrico y diluir con agua a 47 mL: el límite es 0,2 ppm.

### Límite de metales pesados <590>

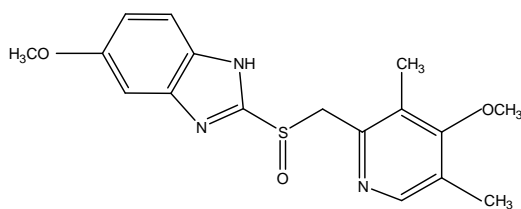
*Método I.* Agregar 10 mg de carbonato de sodio a 70 mL de Ácido Nítrico, equivalente a 100 g, en un vaso de precipitados de 250 mL y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Agregar 25 mL de agua: el límite es 0,2 ppm.

## VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 2 mL de Ácido Nítrico en un recipiente adecuado con tapón de vidrio y agregar 25 mL de agua. Agregar rojo de metilo (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 M (SV) hasta punto final color amarillo. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de sodio 1 M es equivalente a 63,01 mg de HNO<sub>3</sub>.



# OMEPRAZOL



C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S      PM: 345,42      73590-58-6

**Definición** - Omeprazol es 5-Metoxi-2-[(*RS*)-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]sulfinil]-1*H*-benzimidazol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo blanco o casi blanco. Se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Soluble en cloruro de metileno; moderadamente soluble en etanol y metanol; muy poco soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

**Sustancias de referencia** - Omeprazol SR-FA. Impureza D de Omeprazol: 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]sulfonyl]-1*H*-benzimidazol (omeprazol sulfona). Omeprazol para identificación de picos SR-FA (conteniendo Impureza E: 4-metoxi-2-[[(*RS*)-(5-metoxi-1*H*-benzimidazol-2-il)sulfinil]metil]-3,5-dimetilpiridina 1-óxido).

## CONSERVACIÓN

En envases inactivos herméticos, a una temperatura entre 2 y 8 °C.

## ENSAYOS

### Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

### Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a una presión no mayor de 5 mm Hg, a 60 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,2 % de su peso.

### Aspecto de la solución

Transferir 0,50 g de Omeprazol a un matraz aforado de 25 mL, disolver en cloruro de metileno, completar a volumen con el mismo solvente, mezclar y examinar inmediatamente: se debe obtener una solución límpida.

### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

### Límite de impurezas F y G

Determinar la absorbancia de la solución preparada en *Aspecto de la solución* a 440 nm empleando cloruro de metileno como blanco. La absorbancia no debe ser mayor de 0,10: correspondiente a no más de 350 ppm para la suma de las impurezas F (8-metoxi-1,3-dimetil-12-tioxopirido[1',2':3,4]-imidazo[1,2-a]benzimidazol-2(12*H*)-ona) y G (9-metoxi-1,3-dimetil-12-tioxopirido[1',2':3,4]-imidazo[1,2-a]benzimidazol-2(12*H*)-ona).

### Sustancias relacionadas

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,7 mL por minuto.

**Solución de fosfato** - Preparar una solución de fosfato dibásico de potasio al 1,4 %, ajustada a pH 7,6 con ácido fosfórico.

**Fase móvil** - *Solución de fosfato* y acetonitrilo. (79:21). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver 100. *Cromatografía*).

**Solución muestra** - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Omeprazol, transferir a un matraz aforado de 250 mL y completar a volumen con *Fase móvil*.

**Solución estándar A** - Pesar exactamente alrededor de 1 mg de Omeprazol SR-FA y 1 mg de Impureza D de Omeprazol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 mL, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

**Solución estándar B** - Transferir 1,0 mL de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 mL, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con el mismo solvente.

**Solución estándar C** - Disolver una cantidad exactamente pesada de Omeprazol para identificación de picos SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,15 mg por mL.

**Aptitud del sistema** (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar A* y la *Solución estándar C* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,8 para impureza D, 0,6 para impureza E y 1,0 para omeprazol; la resolución *R* entre los picos de impureza D y omeprazol no debe ser menor de 3,0. Si es necesario, ajustar el pH de la porción acuosa de la *Fase móvil* o la concentración de acetonitrilo, un aumento en el pH puede mejorar la resolución.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 40 µL) de la *Solución estándar B* y la *Solución muestra* y registrar los cromatogramas durante cinco veces el tiempo de retención del omeprazol y medir las respuestas de todos los picos. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar B* debe ser de aproximadamente 9 minutos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* la respuesta de los picos correspondientes a la impureza D y E de omeprazol no debe ser mayor que 1,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,15 %). A excepción del pico principal, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la respuesta del pico de omeprazol en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* (0,10 %) y la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor que cinco veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,5 %). Descartar cualquier pico con una respuesta 0,5 veces menor a la del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,05 %).

### VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Omeprazol, disolver en 15 mL de agua libre de dióxido de carbono y 35 mL de etanol y titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 34,54 mg de  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ .

## POTASIO, CLORURO DE

KCl PM: 74,55 7447-40-7

**Definición** - Cloruro de Potasio debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de KCl, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco o cristales incoloros. Estable al aire. Sus soluciones son neutras al tornasol. Muy soluble en agua a ebullición; fácilmente soluble en agua; insoluble en etanol.

### CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - Una solución de Cloruro de Potasio debe responder al ensayo para *Cloruro* <410>.

**B** - Transferir 10,0 g de Cloruro de Potasio a un matraz aforado de 100 mL, disolver en agua libre de dióxido de carbono y completar a volumen con el mismo solvente: esta solución debe responder al ensayo para *Potasio* <410>.

#### Acidez o alcalinidad

Disolver 5,0 g de Cloruro de Potasio en 50 mL de agua libre de dióxido de carbono, agregar 0,1 mL de azul de bromotimol (SR1): no se debe consumir más de 0,5 mL de ácido clorhídrico 0,01 M o hidróxido de sodio 0,01 M para virar el color de la solución.

#### Bario

Transferir 10,0 g de Cloruro de Potasio a un matraz aforado de 100 mL, disolver en agua libre de dióxido de carbono y completar a volumen con el mismo solvente. A 5 mL de esta solución agregar 1 mL de ácido sulfúrico 1 M y 5 mL de agua (*Solución muestra*) y a otra porción igual agregar 6 mL de agua (*Solución blanco*). Luego de 15 minutos, las soluciones deben ser igualmente claras.

#### Límite de bromuro

*Solución de cloramina T* - Preparar una solución de aproximadamente 0,1 mg de cloramina T por mL.

*Solución estándar* - Preparar una solución de 3 mg de bromuro de potasio por litro. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL, agregar 2,0 mL de rojo de fenol (SR1) y 1,0 mL de *Solución de cloramina T* y mezclar. Luego de 2 minutos agregar 0,15 mL de tiosulfato de sodio 0,1 M, completar a volumen y mezclar.

*Solución muestra* - Transferir 10,0 g de Cloruro de Potasio a un matraz aforado de 100 mL, diluir en agua libre de dióxido de carbono y completar a volumen con el mismo solvente. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL y completar a volumen con agua. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL agregar 2,0 mL de rojo de fenol (SR1) y 1,0 mL de *Solución de cloramina T* y mezclar inmediatamente. Luego de 2 minutos agregar 0,15 mL de tiosulfato de sodio 0,1 M, completar a volumen con agua y mezclar.

*Procedimiento* - Determinar la absorbancia de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* con un espectrofotómetro a 590 nm, empleando agua como blanco: la absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución estándar*.

#### Ioduro

Humedecer 5,0 g de Cloruro de Potasio mediante el agregado, gota a gota, de 0,15 mL de una solución recientemente preparada de nitrito de sodio al 10 %, 2 mL de ácido sulfúrico 0,5 M, 25 mL de almidón libre de ioduro y 25 mL de agua. Dejar reposar durante 5 minutos y examinar a la luz natural: no debe observarse coloración azul.

#### Determinación de aluminio <140>

Cuando en el rótulo se indique que Cloruro de Potasio esté destinado a la preparación de soluciones para diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración, proceder directamente empleando 2,0 g de Cloruro de Potasio para preparar la *Solución muestra*: el límite es de 1 µg por g.

#### Límite de magnesio y metales alcalinos térreos

*Solución reguladora* - Transferir 5,4 g de cloruro de amonio a un matraz aforado de 100 mL, disolver con 20 mL de agua, agregar 35 mL de hidróxido de amonio 10 M y completar a volumen con agua. El pH de la solución debe ser 10,0.

*Procedimiento* - A 200 mL de agua agregar 0,1 g de clorhidrato de hidroxilamina, 10 mL de *Solución reguladora*, 1 mL de sulfato de cinc 0,1 M y aproximadamente 0,2 g de negro de eriocromo T, calentar aproximadamente a 40 °C y titular con edetato disódico 0,01 M (SV) hasta que el color violeta vire al azul oscuro. Agregar 10,0 g de Cloruro de Potasio, previamente disuelto en 100 mL de agua y si el color de la solución vira a violeta, titular con edetato disódico 0,01 M (SV) hasta punto final color azul oscuro: no se deben consumir más de 5,0 mL de edetato disódico (0,02 %, calculado como calcio).

### **Límite de hierro**

*Solución muestra* - Transferir 10,0 g de Cloruro de Potasio a un matraz aforado de 100 mL, disolver en agua libre de dióxido de carbono y completar a volumen con el mismo solvente. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua.

*Procedimiento* - A 10 mL de *Solución muestra* agregar 2 mL de una solución de 0,2 g de ácido cítrico por mL y 0,1 mL de ácido tioglicólico. Mezclar, alcalinizar con amoníaco y diluir a 20 mL con agua. Proceder del mismo modo con 10 mL de *Solución estándar de hierro* (ver 580. *Límite de hierro*) 1 en 10 para obtener una solución control. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta color rosa, este no debe ser más intenso que el del control (20 µg por g).

### **Límite de sulfato**

*Solución muestra* - Transferir 2,0 g de Cloruro de Potasio a un matraz aforado de 20 mL, disolver en agua libre de dióxido de carbono y completar a volumen con el mismo solvente. Diluir 5 mL de esta solución a 15 mL con agua.

*Procedimiento* - A 4,5 mL de *Solución de sulfato* (10 ppm) (SL1) agregar 3 mL de solución de cloruro de bario al 25 %, agitar y dejar reposar durante 1 minuto. A 2,5 mL de esta solución agregar 15 mL de *Solución muestra* y 0,5 mL de ácido acético 5 M y mezclar. Proceder de igual modo con 15 mL de *Solución de sulfato* (10 ppm) (SL) en lugar de *Solución muestra* para obtener una solución control. Luego de 5 minutos, si la solución muestra presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (300 ppm).

### **Límite de sodio**

[NOTA: cuando en el rótulo se indique que Cloruro de Potasio esté destinado a la preparación de soluciones para diálisis de uso peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración, debe cumplir con este requisito.]

*Solución estándar* - Disolver 0,5084 g de cloruro de sodio en agua, previamente secado entre 100 y 105 °C, durante 3 horas, diluir con el mismo solvente para obtener 1 litro y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 200 µg de sodio por mL. Diluir cuantitativamente para obtener no menos de tres soluciones de concentraciones que se encuentren en el orden de la concentración de la muestra.

*Solución muestra* - Transferir 1,0 g de Cloruro de Potasio a un matraz aforado de 100 mL, disolver en agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

*Procedimiento* - Medir la intensidad de emisión de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* al menos tres veces, en un espectrofotómetro de absorción atómica con corriente de aire de acetileno a 589 nm (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica*). Realizar una curva de calibración con las respuestas obtenidas a partir de la *Solución estándar*, trazar la recta que mejor se ajuste y determinar la concentración de sodio de la *Solución muestra*: no debe contener más de 0,1 %.

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

*Método IV*. Emplear 12 mL de una solución de Cloruro de Potasio de aproximadamente 100 mg por ml en agua libre de dióxido de carbono como *Solución muestra* y preparar la *Solución estándar* empleando *Solución estándar de plomo* (1 ppm). El límite es 10 ppm.

### **Pérdida por secado <680>**

Secar entre 100 y 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

### **Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>**

Cuando en el rótulo se indique que Cloruro de Potasio esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables: no debe contener más de 8,8 Unidades de Endotoxinas por miliequivalente.

## **VALORACIÓN**

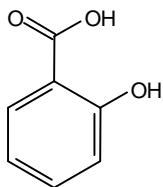
Transferir 1,300 g de Cloruro de Potasio a un matraz aforado de 100 mL, disolver en agua y completar a volumen con el mismo solvente. A 10 mL de esta solución agregar 50 mL de agua, 5 mL de ácido nítrico al 12,5 %, 25 mL de nitrato de plata 0,1 M (SV), 2 mL de ftalato de dibutilo y agitar. Titular con tiocianato de amonio 0,1 M (SV) empleando 2 mL de sulfato férrico amónico al 10 % como indicador y agitando vigorosamente cerca del punto final. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de nitrato de plata 0,1 M equivale a 7,46 mg de KCl.

## **ROTULADO**

Indicar en el rótulo cuando Cloruro de Potasio esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, soluciones para diálisis, hemodiálisis o hemofiltración.

Actualización

## SALICÍLICO, ÁCIDO



$C_7H_6O_3$

PM: 138,12

69-72-7

**Definición** - Ácido Salicílico es Ácido 2-hidroxibenzoico. Debe contener no menos de 99,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_7H_6O_3$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Cristales aciculares blancos o polvo cristalino. Estable al aire. La forma sintética es blanca e inodora. Fácilmente soluble en etanol y éter; soluble en agua a ebullición; moderadamente soluble en cloroformo; poco soluble en agua.

### CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - Debe responder a los ensayos para *Salicilato* <410>.

**B** - Determinación del punto de fusión <260>. Entre 158 y 161 °C.

#### Sustancias relacionadas

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 270 nm y una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,5 mL por minuto.

**Fase móvil** - Agua, metanol y ácido acético glacial (60:40:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

**Solución estándar A** - Preparar una solución de fenol en *Fase móvil* de aproximadamente 0,1 mg por mL.

**Solución estándar B** - Preparar una solución de ácido 4-hidroxiisoftálico en *Fase móvil* de aproximadamente 0,25 mg por mL.

**Solución estándar C** - Preparar una solución de 4-hidroxibenzoico en *Fase móvil* de aproximadamente

0,5 mg por mL.

**Solución estándar D** - Diluir 1,0 mL de la *Solución estándar A* a 10,0 mL con *Fase móvil*.

**Solución estándar E** - Diluir una mezcla de 1,0 mL de cada una de las *Soluciones estándar A, B y C* a 10,0 mL con *Fase móvil*.

**Solución estándar F** - Diluir una mezcla de 0,1 mL de cada una de las *Soluciones estándar A, B y C* a 10,0 mL con *Fase móvil*.

**Solución muestra** - Preparar una solución de Ácido Salicílico en *Fase móvil* de aproximadamente 5 mg por mL.

**Aptitud del sistema** (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar 10 µL de la *Solución estándar D* y 10 µL de la *Solución estándar E*, registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos al fenol deben ser aproximadamente 0,62 para el ácido 4-hidroxibenzoico y 0,90 para el ácido 4-hidroxiisoftálico; la resolución *R* entre los picos de ácido 4-hidroxiisoftálico y fenol debe ser mayor o igual a 1,0. De ser necesario, ajustar la proporción de ácido acético en la *Fase móvil*. El ensayo no es válido a menos que en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar E*, el tercer pico se corresponda al pico de fenol en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar D*.

**Procedimiento** - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar F*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. En el cromatograma obtenido con la *Solución muestra* las respuestas de los picos debidos al ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxiisoftálico y fenol no deben ser mayores que las respuestas de los picos correspondientes en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar F* (0,1 % para el ácido 4-hidroxibenzoico, 0,05 % para el ácido 4-hidroxiisoftálico y 0,02 % para el fenol). La respuesta de cualquier otro pico no debe ser mayor que la respuesta del pico del ácido 4-hidroxiisoftálico en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar F* (0,05 %); y a excepción del pico principal, la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor de dos veces la respuesta del pico del ácido 4-hidroxibenzoico en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar F* (0,2 %).

#### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,05 %.

#### Sulfato

Disolver 1,0 g de Ácido Salicílico en 5 mL de dimetilformamida, agregar 4 mL de agua y mezclar. Agregar 0,2 mL de ácido clorhídrico diluido y 0,5 mL de una solución de cloruro de bario (1 en 4). Luego

de 15 minutos, cualquier opalescencia de la solución no debe ser más intensa que la de una solución estándar preparada del siguiente modo: a 2 mL de una solución patrón de sulfato de potasio con una concentración de 181 µg por mL, equivalente a 100 µg de sulfato por mL, agregar 0,2 mL de ácido clorhídrico diluido, 0,5 mL de solución de cloruro de bario (1 en 4), 3 mL de agua y 5 mL de dimetilformamida (0,02 %).

**Límite de cloruro y sulfato <560>**

*Cloruro* - Calentar 1,5 g de Ácido Salicílico con 75 mL de agua hasta disolución, enfriar, agregar agua para restaurar el volumen original y filtrar: una porción de 25 mL del filtrado no debe presentar más cloruro que el correspondiente a 0,10 mL de ácido clorhídrico 0,020 M (0,014 %).

**Límite de metales pesados <590>**

Disolver 1,0 g de Ácido Salicílico en 25 mL de acetona y agregar 2 mL de agua. Agregar 1,2 mL de glicerina-tioacetamida básica (SR) y 2 mL de *Solución reguladora de acetato pH 3,5*. Dejar en reposo durante 5 minutos: cualquier color producido no debe ser más oscuro que el de una solución control preparada con 25 mL de acetona y 2 mL de *Solución estándar de plomo (10 ppm)* tratada de la misma manera: no debe contener más de 20 µg por g.

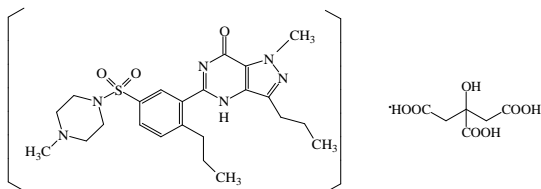
**Pérdida por secado <680>**

Secar sobre gel de sílice durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

**VALORACIÓN**

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Ácido Salicílico y disolver en 25 mL de etanol diluido. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 13,81 mg de  $C_7H_6O_3$ .

# SILDENAFIL, CITRATO DE



$C_{28}H_{38}N_6O_{11}S$  PM: 666,70 171599-83-0

**Definición** - Citrato de Sildenafil es 5-[2-Etoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil]-1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona dihidrogeno 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de  $C_{28}H_{38}N_6O_{11}S$ , calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Ligeramente higroscópico. Poco soluble en agua y metanol; prácticamente insoluble en hexano.

**Sustancias de referencia** - Citrato de Sildenafil SR-FA. Impureza A de Citrato de Sildenafil SR-FA: 5-[2-Etoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil]-1-metil-3-(2-metoxipropil)-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona.

## CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

## ENSAYOS

### Identificación

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

**B** - Debe responder a los ensayos para *Citrato <410>*.

### Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

### Determinación de agua <120>

*Titulación volumétrica directa.* No más de 2,5 %.

### Límite de imidazol

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Cloruro de metileno, acetato de etilo, alcohol y amoníaco concentrado (50:30:20:1).

*Diluyente* - Metanol, agua y amoníaco concentrado (75:25:5).

*Solución estándar A* - Disolver 7,0 mg de imidazol en 20 mL de *Diluyente*. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con *Diluyente*.

*Solución estándar B* - Transferir 5,0 mL de la *Solución estándar A* a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con *Diluyente*.

*Solución muestra* - Disolver 35,0 mg de Citrato de Sildenafil en 2 mL de *Diluyente*. Sonicar si fuera necesario.

*Solución de resolución* - Mezclar 1,0 mL de *Solución muestra* y 1,0 mL de *Solución estándar A*.

*Revelador* - Vapores de yodo.

*Procedimiento* - Aplicar por separado sobre la placa 10  $\mu$ L de la *Solución muestra*, 10  $\mu$ L de la *Solución estándar B* y 10  $\mu$ L de la *Solución de resolución*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar a 100 °C durante 15 minutos. Exponer la placa a vapores de yodo hasta obtener una coloración marrón claro y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: la mancha correspondiente a imidazol en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (0,1 %). El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido a partir de la *Solución de resolución* presenta dos manchas completamente separadas.

### Pureza cromatográfica

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 290 nm y una columna de 15 cm  $\times$  3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5  $\mu$ m de diámetro. Mantener la columna a 30°C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

*Solución reguladora de pH 3,0* - Agregar 7 mL de trietilamina a 900 mL de agua, ajustar a pH 3,0 con ácido fosfórico y diluir a 1 litro con agua.

*Fase móvil* - *Solución reguladora de pH 3,0*, metanol y acetonitrilo (58:25:17). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

*Solución de aptitud del sistema* - Disolver 70 mg de Citrato de Sildenafil en 1 mL de una mezcla de ácido fórmico anhidro y peróxido de hidrógeno al 30 % (SR1) (2:1). Dejar reposar durante no menos de 10 minutos y diluir a 250 mL con *Fase móvil*. Esta solución contiene citrato de sildenafil e impureza B de citrato de sildenafil.

*Solución estándar A* - Preparar una solución que contenga aproximadamente 1,4 µg de Citrato de Sildenafil SR-FA por mL de *Fase móvil*.

*Solución estándar B* - Preparar una solución que contenga aproximadamente 7,5 µg de Impureza A de Citrato de Sildenafil SR-FA por mL de *Fase móvil*.

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 35 mg de Citrato de Sildenafil, transferir a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,2 para impureza B y 1,0 para sildenafil; la resolución *R* entre los picos de impureza B y sildenafil no debe ser menor de 2,5. Cromatografiar la *Solución estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 10,0 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Solución estándar A*, de la *Solución estándar B* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante al menos tres veces el tiempo de retención del pico principal y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta del pico impureza A no debe ser mayor a 1,5 veces la respuesta del pico correspondiente a sildenafil obtenido con la *Solución estándar A* (0,3 %); la respuesta de ningún pico debe ser mayor a la mitad de la respuesta del pico correspondiente a sildenafil obtenido con la *Solución estándar A* (0,1 %); la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico correspondiente a impureza A, no debe ser mayor a 1,5 veces la respuesta del pico correspondiente a sildenafil obtenido con la *Solución estándar A* (0,3 %); la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor a 2,5 veces la respuesta del pico correspondiente a sildenafil obtenido con la *Solución estándar A* (0,5 %).

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

*Método VI*. No más de 0,002 %. Preparar la solución de referencia empleando 2 mL de Solución de plomo (10 ppm) (SL).

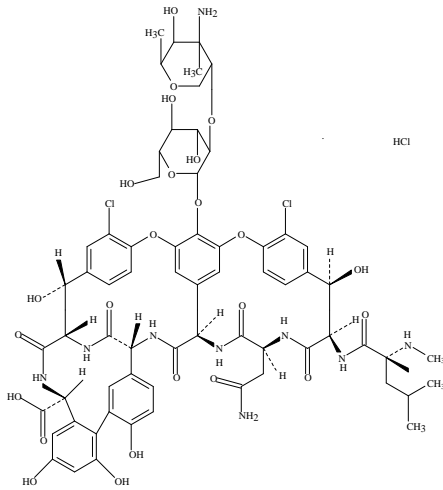
### **VALORACIÓN**

Pesar exactamente alrededor de 600 mg de Citrato de Sildenafil y disolver en 70 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con

un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 66,67 mg de  $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$ .



# VANCOMICINA, CLORHIDRATO DE



$C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$ . HCl PM: 1485,71 1404-93-9

**Definición** - Clorhidrato de Vancomicina es Monoclorhidrato de (S<sub>a</sub>)-(3S,6R,7R,22R,23S,26S,36R,38aR)-44 [[2-O-(3-amino-2,3,6-trideoxi-3-C-metil-α-L-lixo-hexapiranosil)-β-D-glucopiranosil]oxi]-10,19-dicloro-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetradecahidro-7,22,28,30,32-pentahidroxi-6-[(2R)-4-metil-2-(metilamino)]valeramido]-2,5,24,38,39-pentaoxo-22H-8,11:18,21-dieteno-23,36-(iminometano)-13,16:31,35-dimeteno.1H,16H-[1,6,9]oxadiazaciclohexadecino[4,5-m][10,2,16]benzoxadiazacicotetracosina-26-ácido carboxílico. Es la sal (Clorhidrato) de una clase de Vancomicina, sustancia producida por el crecimiento de *Streptomyces orientalis* (Fam. Streptomycetaeae), o una mezcla de dos o más de tales sales. Debe tener una potencia equivalente a no menos de 900 µg de vancomicina por mg, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo blanco, casi blanco o tostado a marrón, que fluye con facilidad. Fácilmente soluble en agua; insoluble en éter y en cloroformo.

**Sustancias de referencia** - Clorhidrato de Vancomicina SR-FA. Vancomicina B con Monodesclorovancomicina SR-FA.

## CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

## ENSAYOS

### Identificación

Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

### Determinación del pH <250>

Entre 2,5 y 4,5; determinado sobre una solución de aproximadamente 50 mg por mL.

### Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 5,0 %.

### Límite de Monodesclorovancomicina

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto.

**Fase móvil** - Disolver 2,2 g de heptanosulfonato ácido de sodio en 500 mL de agua, agregar 125 mL de acetonitrilo, 10 mL de ácido acético, y diluir a 1 litro con agua.

**Solución de lavado** - 10 % de acetonitrilo en agua. (Utilizar para el lavado de la aguja y la columna).

**Solución de resolución** - Preparar una solución de Vancomicina B con Monodesclorovancomicina SR-FA que contenga 1 mg de Vancomicina B por mL en agua.

**Solución estándar** - Preparar una solución a partir de la *Solución de resolución* que contenga 50 µg por mL de Vancomicina B.

**Solución muestra** - Preparar una solución que contenga 1 mg de Clorhidrato de Vancomicina por mL en agua.

**Solución blanco** - Agua.

[NOTA 1: la *Solución de resolución*, la *Solución estándar* y la *Solución muestra* deben ser refrigeradas inmediatamente luego de su preparación y durante el análisis. Estas soluciones son estables por 4 días cuando son refrigeradas].

[NOTA 2: el procedimiento es sensible a cambios en la temperatura. Deberá colocarse en el horno de la columna un tubo de suficiente longitud para asegurar que las muestras hayan alcanzado 60°C antes de la separación].

**Aptitud del sistema** (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución blanco*, el cromatograma del *Solución blanco* no debe contener picos que interfieran con Vancomicina B o Monodesclorovancomicina. Cromatografiar la *Solución de resolución* y la *Solución estándar*; los tiempos de retención relativos para Vancomicina B y Monodesclorovancomicina son 1,0 y 1,1 respectivamente; los tiempos de retención de monodesclorovancomicina

en la *Solución muestra* y el promedio de los picos de monodesclorovancomicina en la *Solución estándar* no deben diferir en más de un 3,0 %; la resolución *R* entre Vancomicina B y monodesclorovancomicina no debe ser menor de 1,5. Cromatografiar la *Solución estándar*; la desviación estándar relativa no debe ser mayor de 2,0 % en la *Solución estándar*. Los tiempos de corrida son aproximadamente 90 minutos para la *Solución blanco* y la *Solución estándar* y aproximadamente 120 minutos para la *Solución de resolución* y la *Solución muestra*.

**Procedimiento** - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de monodesclorovancomicina en la porción de Clorhidrato de Vancomicina. No debe contener más de 4,7 % de monodesclorovancomicina.

### Composición de Vancomicina

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 mL por minuto.

**Solución de A** - Agregar 4 mL de trietilamina a 2 litros de agua y ajustar a pH 3,2.

**Solución B** - *Solución A*, acetonitrilo y tetrahidrofurano (92:7:1). Desgasificar.

**Solución C** - *Solución A*, acetonitrilo y tetrahidrofurano (70:29:1). Desgasificar.

**Fase móvil** - Emplear mezclas variables de *Solución B* y *Solución C*, programando el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (Minutos)	<i>Solución B</i> (%)	<i>Solución C</i> (%)	Etapas
0-12	100	0	Isocrático
12-20	100→0	0→100	Gradiente lineal
20-22	0	100	Isocrático
22-23	0→100	100→0	Gradiente lineal
23-30	100	0	Isocrático

Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*). Si fuera necesario cambiar la proporción de acetonitrilo en la *Solución B* para obtener un tiempo de retención entre 7,5 y 10,5 minutos para el pico principal de vancomicina.

**Solución de resolución** - Preparar una solución de Vancomicina en agua que contenga 0,5 mg por mL, calentar a 65°C durante 48 horas y dejar enfriar.

**Solución muestra** - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Vancomicina en *Solución B* para obtener una solución de aproximadamente 10 mg por mL.

**Solución muestra diluida** - Transferir 2,0 mL de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con *Solución B* y mezclar.

**Aptitud del sistema** (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el orden de elución debe ser impureza 1, vancomicina B e impureza 2. La resolución *R* entre los picos de impureza 1 y vancomicina B no debe ser menor de 3,0; la eficiencia de la columna, calculada a partir del pico de vancomicina B, no debe ser menor de 1.500 platos teóricos. La impureza 2 debe eluir entre 3 y 6 minutos después de que comience la etapa de incremento del porcentaje de *Solución C* de 0 a 100 %.

**Procedimiento** - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Solución muestra* y la *Solución muestra diluida*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. [NOTA: corregir cualquier pico observado en los cromatogramas obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución muestra diluida* sustrayendo la respuesta de cualquier pico obtenido en el cromatograma de la *Solución B* al correspondiente tiempo de elución]. El pico principal puede presentar un hombro de deformación frontal correspondiente a la monodesclorovancomicina: no se debe integrar por separado. Calcular el porcentaje de Vancomicina B, por la fórmula siguiente:

$$2500r_{Md}/(25r_{Md} + r_M)$$

en la cual  $r_{Md}$  es la respuesta corregida del pico principal obtenido a partir de la *Solución muestra diluida*, y  $r_M$  es la suma de las respuestas corregidas de todos los picos obtenidos a partir de la *Solución muestra*: no debe contener menos de 85,0 % de Vancomicina B. Calcular el porcentaje de cada uno de los otros picos individuales, por la fórmula siguiente:

$$100r_i/(25r_{Md} + r_M)$$

en la cual  $r_i$  es la respuesta corregida de cualquier pico individual distinto del pico principal, obtenido a partir de la *Solución muestra*: no debe contener más de 5,0 %.

### Límite de metales pesados <590>

**Método II.** No más de 30 ppm.

**Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>**

Cuando en el rótulo se indique que la Vancomicina es estéril o esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, no debe contener más de 0,33 Unidades de Endotoxina por mg de Vancomicina.

**Ensayos de esterilidad <370>**

Cuando en el rótulo se indique que la Vancomicina es estéril, debe cumplir con los requisitos.

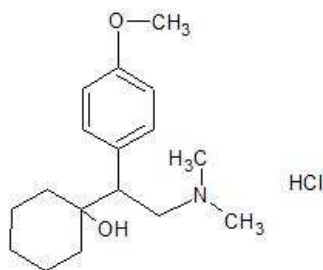
**VALORACIÓN**

Proceder según se indica para *Vancomicina* en *Valoración microbiológica de antibióticos* en <770>.

**ROTULADO**

Cuando Clorhidrato de Vancomicina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, indicar en el rótulo que es estéril.

# VENLAFAXINA, CLORHIDRATO DE



$C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$  PM: 313,87 99300-78-4

**Definición** - Clorhidrato de Venlafaxina es Clorhidrato de 1-[2-(Dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua y metanol; soluble en etanol absoluto y prácticamente insoluble en acetona.

Presenta polimorfismo.

**Sustancias de referencia** - Clorhidrato de Venlafaxina SR-FA. Mezcla de Resolución de Venlafaxina SR-FA, conteniendo impurezas D [1-[(1*RS*)-1-(4-metoxifenil)-2-(metilamino)etil]ciclohexanol] e impureza F [(2*RS*)-2-(ciclohex-1-enil)-2-(4-metoxifenil)-*N,N*-dimetiletanamina].

## CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

## ENSAYOS

### Identificación

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

[NOTA: si el espectro obtenido en fase sólida presenta diferencias con respecto al estándar, disolver por separado la sustancia en ensayo y la sustancia de referencia en 2-propanol, evaporar hasta sequedad y registrar nuevamente los espectros].

**B** - Debe responder a los ensayos para Cloruro <410>.

### Acidez o alcalinidad

Disolver 200 mg de Clorhidrato de Venlafaxina en agua libre de dióxido de carbono y diluir hasta 10 mL con el mismo solvente. Agregar 0,05 mL de Rojo de metilo (SR 1) y 0,1 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. La solución debe ser rosada. No debe consumir más de 0,2 mL de hidróxido de sodio 0,1 M para que la solución vire al amarillo.

## Sustancias relacionadas

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 225 nm y una columna de 25 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 mL por minuto.

**Solución de fosfato pH 4,4** - Disolver 17 g de fosfato dihidrógeno de amonio en 1.490 mL de agua, ajustar a pH 4,4 utilizando ácido fosfórico y mezclar.

**Fase móvil** - Acetonitrilo y **Solución de fosfato pH 4,4** (510:1490). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

**Solución de resolución** - Disolver el contenido de un vial de Mezcla de Resolución de Venlafaxina SR-FA en 1,0 mL de **Fase móvil** y mezclar.

**Solución estándar** - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Venlafaxina SR-FA en **Fase móvil** para obtener una solución de aproximadamente 0,001 mg por mL.

**Solución muestra** - Pesar exactamente alrededor de 25,0 mg de Clorhidrato de Venlafaxina, transferir a un matraz aforado de 25 mL, completar a volumen con **Fase móvil** y mezclar.

**Aptitud del sistema** (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la **Solución de resolución** y registrar las respuestas de los picos según se indica en **Procedimiento**: el tiempo de retención del pico de venlafaxina debe ser aproximadamente 9 minutos y la resolución *R* entre los picos de impureza D y la venlafaxina no debe ser menor de 1,5.

**Procedimiento** - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la **Solución muestra** y la **Solución estándar**, registrar los cromatogramas durante al menos diez veces el tiempo de retención del pico de venlafaxina y medir las respuestas de todos los picos. Identificar los picos que pudieran aparecer en el cromatograma de la **Solución muestra** y calcular los porcentajes presentes en la porción de Clorhidrato de Venlafaxina en ensayo con respecto a la respuesta del pico principal obtenido con la **Solución estándar**. Debe cumplir con los requisitos de la siguiente tabla:

Sustancia relacionada	Tiempo de retención relativo	Límite (%)
impureza D	0,9	0,1
venlafaxina	1,0	
impureza F	3,4	0,1
individual desconocida	-	0,10
totales	-	0,2

**Determinación del residuo de ignición <270>**

No más de 0,1 %.

**Límite de metales pesados <590>**

*Método I.* No más de 20 ppm.

**Pérdida por secado <680>**

Secar a 80 °C y a presión reducida durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

**VALORACIÓN**

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Clorhidrato de Venlafaxina y disolver en una mezcla de 50 mL de etanol y 5 mL de ácido clorhídrico 0,01 M. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV) determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Leer el volumen agregado entre los dos puntos de inflexión. Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 31,39 mg de  $C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ .

**MONOGRAFÍAS**  
**PRODUCTO TERMINADO**

# ASPIRINA

## COMPRIMIDOS

**Definición** - Los Comprimidos de Aspirina deben contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de la cantidad declarada de  $C_9H_8O_4$  y deben cumplir con las siguientes especificaciones.

**Sustancias de referencia** - Aspirina SR-FA.  
Ácido Salicílico SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

Pesar 500 mg del polvo fino obtenido en *Valoración* y suspender en 10 mL de hidróxido de sodio 5 M. Calentar a ebullición durante 2 a 3 minutos, enfriar y agregar un exceso de ácido sulfúrico 1 M. Deberá producirse un precipitado cristalino. Disolver el precipitado en agua y agregar unas gotas de cloruro férrico (SR): se debe desarrollar color violeta.

#### Ensayo de disolución <320>

*Aparato 1*: 50 rpm.

*Medio*: solución reguladora de acetato 0,05 M, preparada mezclando 2,99 g de acetato de sodio trihidrato y 1,66 mL de ácido acético glacial con agua para obtener 1 litro de una solución de pH  $4,50 \pm 0,05$ ; 500 mL.

*Tiempo*: 45 minutos.

Cumplido el tiempo especificado, extraer una alícuota de cada vaso, filtrar y diluir con *Medio*, si fuera necesario, y determinar la cantidad de  $C_9H_8O_4$  disuelta, a partir de las absorbancias en el ultravioleta a  $265 \pm 2$  nm, comparando con una *Solución estándar* de concentración conocida de Aspirina SR-FA, en el mismo medio.

*Tolerancia* - No menos de 75 % ( $Q$ ) de la cantidad declarada de  $C_9H_8O_4$  se debe disolver en 45 minutos.

#### Uniformidad de unidades de dosificación <740>

Debe cumplir con los requisitos.

#### Límite de ácido salicílico libre

*Sistema cromatográfico, Fase móvil y Diluyente* - Proceder según se indica en *Valoración*.

*Solución estándar* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Ácido Salicílico SR-FA y Aspirina SR-FA en *Diluyente*, para obtener una solución de aproximadamente 0,015 mg de ácido salicílico y 0,5 mg de aspirina por mililitro.

*Solución muestra* - Emplear la *Preparación madre de la muestra* preparada según se indica en *Valoración*.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,7 para ácido salicílico y 1,0 para aspirina; la resolución  $R$  entre el ácido salicílico y la aspirina no debe ser menor de 2,0; y la desviación estándar relativa de las respuestas del pico del ácido salicílico no debe ser mayor de 4,0 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10  $\mu$ L) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de ácido salicílico ( $C_7H_6O_3$ ) en la porción de Comprimidos de Aspirina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$2000 (C/Q_A) (r_M/r_E)$$

en donde  $C$  es la concentración, en mg por mL, de Ácido Salicílico SR-FA en la *Solución estándar*;  $Q_A$  es la cantidad, en mg, de aspirina ( $C_9H_8O_4$ ) en la porción de comprimidos, obtenida en *Valoración*, y  $r_M$  y  $r_E$  son las respuestas de los picos de ácido salicílico obtenidas con la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, respectivamente: no debe contener más de 0,3 %. En comprimidos recubiertos, no debe contener más de 3,0 %.

#### Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración oral.

### VALORACIÓN

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 30 cm x 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 mL por minuto.

*Fase móvil* - Disolver 2 g de 1-heptanosulfonato en una mezcla de 850 mL de agua y 150 mL de acetonitrilo y ajustar a pH 3,4 con ácido acético glacial. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

*Diluyente* - Preparar una mezcla de acetonitrilo y ácido fórmico (99:1).

*Preparación estándar* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Aspirina SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por mililitro.

*Preparación madre de la muestra* – Pesar y reducir a polvo fino no menos de 20 Comprimidos de Aspirina, pesar exactamente una cantidad equivalente a 100 mg de Aspirina y agregar 20,0 mL de *Diluyente* y alrededor de 10 cuentas de vidrio. Agitar vigorosamente durante 10 minutos y centrifugar.

*Preparación muestra* – Diluir cuantitativamente un volumen de la *Preparación madre de la muestra* con 9 volúmenes de *Diluyente*.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría no debe ser mayor a 2,0; y la desviación estándar relativa no debe ser mayor al 2,0 %.

*Procedimiento* – Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10  $\mu\text{L}$ ) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$  en los Comprimidos de Aspirina, en base a la cantidad declarada.



# BENZNIDAZOL

## COMPRIMIDOS

**Definición** - Los Comprimidos de Benznidazol deben contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{12}N_4O_3$  y deben cumplir con las siguientes especificaciones.

**Sustancia de referencia** - Benznidazol SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados, a una temperatura que no exceda los 30 °C.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

#### Sustancias relacionadas

*Sistema cromatográfico, Fase móvil y Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Valoración*.

*Solución estándar* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Benznidazol SR-FA en etanol absoluto para obtener una solución de aproximadamente 0,01 mg por mL. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL y completar a volumen con *Fase móvil*.

*Solución muestra* - Pesar una cantidad equivalente a 100 mg de benznidazol a partir del polvo fino obtenido en la *Preparación muestra* en *Valoración*, transferir a un matraz aforado de 100 mL, agregar etanol absoluto, sonicar y agitar hasta disolución total. Completar a volumen con el mismo solvente, mezclar y dejar decantar. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 40  $\mu$ L) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas durante al menos cuatro veces el tiempo de retención de benznidazol y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor a la respuesta del pico correspondiente a benznidazol obtenido con la *Solución estándar* (0,2 %); la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor a diez veces la respuesta del pico correspondiente a benznidazol obtenido con la *Solución estándar* (2,0 %).

#### Ensayo de disolución <320>

*Aparato* 2: 75 rpm.

*Medio*: ácido clorhídrico 0,1 M; 900 mL.

*Tiempo*: 30 minutos.

Cumplido el tiempo especificado, extraer una alícuota de cada vaso, filtrar y determinar la cantidad de  $C_{12}H_{12}N_4O_3$  disuelta, empleando la siguiente técnica.

*Sistema cromatográfico, Fase móvil y Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Valoración*.

*Solución estándar* - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Benznidazol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 mL, disolver y completar a volumen con etanol absoluto. Sonicar y agitar hasta disolución total. Diluir cuantitativamente con *Medio* para obtener una solución de aproximadamente 0,05 mg de benznidazol por mL.

*Solución muestra* - Diluir cuantitativamente con *Medio* un volumen exactamente medido de cada alícuota filtrada hasta obtener una solución de aproximadamente 0,05 mg de benznidazol por mL.

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

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20  $\mu$ L) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales.

*Tolerancia* - No menos de 80 % (*Q*) de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{12}N_4O_3$  se debe disolver en 30 minutos.

#### Uniformidad de unidades de dosificación <740>

Debe cumplir con los requisitos.

#### Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración oral.

### VALORACIÓN

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 316 nm y una columna de 15 cm  $\times$  4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5  $\mu$ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

*Fase móvil* - Agua y acetonitrilo (70:30). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

*Preparación estándar* - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Benznidazol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 mL, disolver y completar a volumen con etanol absoluto. Sonicar y agitar hasta disolución total. Diluir cuantitativamente con *Medio* para obtener una solución de aproximadamente 0,05 mg de Benznidazol por mL.

*Preparación muestra* - Pesar y reducir a polvo fino no menos de veinte Comprimidos de Benznidazol. Pesar una cantidad equivalente a 100 mg de benznidazol, transferir a un matraz aforado de 100 mL, agregar etanol absoluto, sonicar y agitar hasta disolución total. Completar a volumen con el mismo solvente, mezclar y dejar decantar. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil*, mezclar y filtrar.

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

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20  $\mu$ L) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{12}N_4O_3$  en los Comprimidos de Benznidazol, de acuerdo a la cantidad declarada.

# CARBAMAZEPINA

## COMPRIMIDOS

**Definición** - Los Comprimidos de Carbamazepina deben contener no menos de 92,0 por ciento y no más de 108,0 por ciento de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{12}N_2O$  y deben cumplir con las siguientes especificaciones.

**Sustancia de referencia** - Carbamazepina SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

**B** - Pesar una cantidad equivalente a 250 mg de carbamazepina a partir del polvo fino obtenido en *Preparación muestra* en *Valoración*. Transferir a un vaso de precipitados de 50 mL, calentar a ebullición con 15 mL de acetona durante 5 minutos. Filtrar la solución en caliente a un segundo vaso de precipitados con la ayuda de dos porciones de 5 mL de acetona caliente. Evaporar con ayuda de nitrógeno hasta 5 mL y enfriar en un baño de hielo hasta que se formen cristales. Filtrar, lavar con 3 mL de acetona fría y secar al vacío a 70 °C durante 30 minutos: los cristales obtenidos deben responder al ensayo de *Identificación A de Carbamazepina*.

#### Ensayo de disolución <320>

*Aparato 2*: 75 rpm.

*Medio*: agua conteniendo lauril sulfato de sodio al 1 %; 900 mL.

*Tiempo*: 15 minutos; 60 minutos.

Cumplido cada tiempo especificado, extraer una alícuota de cada vaso, filtrarlas y si fuera necesario diluirlas con *Medio*. Determinar la cantidad de  $C_{15}H_{12}N_2O$  disuelta, a partir de las absorbancias medidas en el ultravioleta a la longitud de onda de máxima absorción, 288 nm, comparando con una *Solución estándar* de concentración conocida de Carbamazepina SR-FA en el mismo *Medio*.

**Tolerancias** - Entre el 45 % y 75 % de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{12}N_2O$  se disuelve en 15 minutos y no menos de 75 % (*Q*) de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{12}N_2O$  se debe disolver en 60 minutos. Emplear la *Tabla de Aceptación 1* en 530. *Liberación de principios activos*, con las siguientes excepciones: a los 15 minutos, en  $N_2$  ningún valor individual debe ser diferente en más de un 5 % del contenido declarado de los intervalos establecidos; y en  $N_3$  no más de dos de los 24 valores individuales

podrán ser diferentes en más de un 5 % y ningún valor individual podrá ser diferente en más de un 10 % del contenido declarado de los intervalos establecidos. A los 60 minutos, en  $N_2$ , ninguna unidad debe liberar menos de  $Q - 5$  %; en  $N_3$ , ninguna unidad debe liberar menos de  $Q - 10$  % y no más de 2 de las 24 unidades deben liberar menos de  $Q - 5$  %.

**Uniformidad de unidades de dosificación** <740>

Debe cumplir con los requisitos.

#### Pérdida por secado <680>

Reducir a polvo fino veinte comprimidos de Carbamazepina y pesar exactamente alrededor de 1,5 g. Secar a 120 °C durante 2 horas: no debe perder más de 5,0 % de su peso.

**Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles** <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración oral.

### VALORACIÓN

*Sistema cromatográfico, Fase móvil, Diluyente, Solución de resolución y Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Valoración de Carbamazepina*.

*Preparación estándar* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Carbamazepina SR-FA en metanol y diluir cuantitativamente con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por mL. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL y completar a volumen con *Diluyente*.

*Preparación muestra* - Pesar y reducir a polvo fino no menos de veinte comprimidos de Carbamazepina. Pesar exactamente una cantidad equivalente a 25 mg de carbamazepina, transferir a un matraz aforado de 50 mL, agregar aproximadamente 40 mL de metanol, sonicar durante aproximadamente 15 minutos y dejar en reposo hasta alcanzar temperatura ambiente. Completar a volumen con metanol, mezclar y filtrar, descartando los primeros 10 mL de filtrado. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con *Diluyente*, mezclar.

*Procedimiento* - Proceder según se indica en *Procedimiento en Valoración en Carbamazepina*. Calcular la cantidad de  $C_{15}H_{12}N_2O$  en los Comprimidos de Carbamazepina, en base a la cantidad declarada.

# FENOBARBITAL

## COMPRIMIDOS

**Definición** - Los Comprimidos de Fenobarbital deben contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  y deben cumplir con las siguientes especificaciones.

**Sustancia de referencia** - Fenobarbital SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - Pesar una cantidad equivalente a 60 mg de fenobarbital a partir del polvo fino obtenido en la *Preparación muestra* en *Valoración*, suspender con 50 mL de cloroformo y filtrar. Evaporar el filtrado hasta sequedad y secar a 105 °C durante 2 horas: el residuo obtenido debe responder al ensayo de *Identificación A* en *Fenobarbital*.

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

#### Ensayo de disolución <320>

*Aparato* 2: 50 rpm.

*Medio*: agua; 900 mL.

*Tiempo*: 45 minutos.

Cumplido el tiempo especificado, extraer una alícuota de cada vaso, filtrar y diluir las mismas con *Solución reguladora alcalina de borato de pH 9,6* (ver *Soluciones Reguladoras estándar* en *Reactivos y Soluciones*), si fuera necesario, y determinar la cantidad de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  disuelta a partir de las absorbancias medidas en el ultravioleta a la longitud de onda de máxima absorción, 240 nm, comparando con una *Solución estándar* de concentración conocida de Fenobarbital SR-FA en el mismo medio.

**Tolerancia** - No menos de 75 % (*Q*) de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  se debe disolver en 45 minutos.

#### Uniformidad de unidades de dosificación <740>

Debe cumplir con los requisitos.

#### Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración oral.

## VALORACIÓN

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 mL por minuto.

**Solución reguladora de pH 4,5** - Disolver 6,6 g de acetato de sodio trihidratado y 3,0 ml de ácido acético glacial en 1 litro de agua y ajustar, si fuera necesario, a pH 4,5 ± 0,1 con ácido acético glacial.

**Fase móvil** - *Solución reguladora de pH 4,5* y metanol (3:2). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en *100. Cromatografía*).

**Solución del estándar interno** - Disolver una cantidad de *Cafeína* en una mezcla de metanol y *Solución reguladora de pH 4,5* (1:1) para obtener una solución de aproximadamente 125 μg por mL.

**Preparación estándar** - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Fenobarbital SR-FA y disolver en 15,0 mL de *Solución del estándar interno*. Sonicar si fuera necesario.

**Preparación muestra** - Pesar y reducir a polvo fino no menos de veinte Comprimidos de Fenobarbital. Pesar exactamente una cantidad equivalente a 20 mg de fenobarbital, agregar 15 mL de *Solución del estándar interno*, mezclar y sonicar durante 15 minutos. Filtrar antes de su uso.

**Aptitud del sistema** (ver *100. Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar la respuesta de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,6 para cafeína y 1,0 para fenobarbital; la resolución *R* entre el pico de fenobarbital y cafeína no debe ser menor de 1,2; el factor de asimetría para el pico de fenobarbital y de cafeína no debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

**Procedimiento** - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μL) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  en los Comprimidos de Fenobarbital, de acuerdo a la cantidad declarada.

# FENOBARBITAL SÓDICO

## SOLUCIÓN INYECTABLE

**Definición** - La Solución Inyectable de Fenobarbital Sódico es una solución estéril de *Fenobarbital Sódico* en un solvente apropiado. El Fenobarbital puede sustituir a una cantidad equivalente de Fenobarbital Sódico para ajustar el pH. La Solución Inyectable de Fenobarbital Sódico debe contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$  y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Sustancia de referencia** - Fenobarbital SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases monodosis o multidosis, de vidrio Tipo I.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

Transferir a una ampolla de decantación un volumen de la Solución Inyectable de Fenobarbital Sódico, equivalente a 50 mg de fenobarbital sódico, agregar 15,0 mL de agua, agregar 2,0 mL de ácido clorhídrico, agitar y extraer el fenobarbital liberado con cuatro porciones de 25 mL de cloroformo. Filtrar los extractos combinados y transferir a un vaso de precipitados. Lavar la ampolla de decantación y el filtro con varias porciones pequeñas de cloroformo. Evaporar una porción de 50 mL de la solución clorofórmica de fenobarbital en un baño de vapor. Agregar 10,0 mL de éter, evaporar nuevamente y secar el residuo a 105 °C durante 2 horas: el espectro de absorción infrarroja de una dispersión en bromuro de potasio del residuo así obtenido debe presentar máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar de Fenobarbital SR-FA.

**B** - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*, ambos relativos al estándar interno.

**Determinación del pH** <250>

Entre 9,2 y 10,2.

**Determinación del contenido extraíble del envase** <210>

Debe cumplir con los requisitos.

**Ensayo de endotoxinas bacterianas** <330>

Debe contener menos de 0,3 Unidades de Endotoxina por mg de Fenobarbital Sódico.

**Ensayos de esterilidad** <370>

Debe cumplir con los requisitos.

**Partículas en inyectables** <650>

Debe cumplir con los requisitos.

### VALORACIÓN

*Sistema cromatográfico, Solución reguladora de pH 4,5, Fase móvil, Solución del estándar interno y Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Valoración en Comprimidos de Fenobarbital*.

*Preparación estándar* - Pesar exactamente alrededor de 15,0 mg de Fenobarbital SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 mL, agregar 25 mL de *Fase móvil* y sonicar hasta disolver. Agregar 15,0 mL de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,3 mg por mL.

*Preparación muestra* - Transferir un volumen exactamente medido de la Solución Inyectable de Fenobarbital Sódico, equivalente a 65,0 mg de fenobarbital sódico, a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 25,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL, agregar 15,0 mL de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

*Procedimiento* - Proceder según se indica en *Procedimiento en Valoración en Comprimidos de Fenobarbital*. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$  en la Solución Inyectable de Fenobarbital Sódico, de acuerdo a la cantidad declarada.

### ROTULADO

Indicar en el rótulo que la Solución Inyectable de Fenobarbital Sódico no se debe emplear si contiene un precipitado.

# FENOXIMETILPENICILINA

## COMPRIMIDOS

**Definición** - Los Comprimidos de Fenoximetilpenicilina deben contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 120,0 por ciento de Unidades de Fenoximetilpenicilina declarado y deben cumplir con las siguientes especificaciones.

**Sustancia de referencia** - Fenoximetilpenicilina Potásica SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

#### Ensayo de disolución <320>

*Aparato* 2: 50 rpm.

*Medio*: agua; 900 mL.

*Tiempo*: 45 minutos.

Cumplido el tiempo especificado, extraer una alícuota de cada vaso, filtrar y diluir las mismas con *Medio*, si fuera necesario, y determinar la cantidad de  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$  disuelta a partir de las absorbancias medidas en el ultravioleta a la longitud de onda de máxima absorción, comparando con una *Solución estándar* de concentración conocida de Fenoximetilpenicilina Potásica SR-FA en el mismo medio.

*Tolerancia* - No menos del 75 % (*Q*) de la cantidad declarada de  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$  se debe disolver en 45 minutos.

#### Uniformidad de unidades de dosificación <740>

Debe cumplir con los requisitos.

#### Determinación de agua <120>

*Titulación volumétrica directa*. No más de 3,0 %.

#### Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración oral.

### VALORACIÓN

*Sistema cromatográfico, Fase móvil, Preparación estándar, Solución de resolución y Aptitud del sistema*- Proceder según se indica en *Valoración en Fenoximetilpenicilina*.

*Preparación muestra* - Pesar y reducir a polvo fino no menos de veinte comprimidos de Fenoximetilpenicilina. Pesar exactamente una cantidad equivalente a 400.000 Unidades de fenoximetilpenicilina, transferir a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Fase móvil*, agitar durante 5 minutos y filtrar.

*Procedimiento* - Proceder según se indica en *Valoración en Fenoximetilpenicilina*. Calcular la cantidad de Unidades de Fenoximetilpenicilina en los Comprimidos de Fenoximetilpenicilina, de acuerdo a la cantidad declarada.

### ROTULADO

Indicar en el rótulo el contenido de Fenoximetilpenicilina en mg y/o en Unidades considerando que 1.600 Unidades de Fenoximetilpenicilina equivalen a 1 mg de Fenoximetilpenicilina o ambas.

# FLUTAMIDA

## COMPRIMIDOS

**Definición** - Los Comprimidos de Flutamida deben contener no menos de 93,0 por ciento y no más de 107,0 por ciento de la cantidad declarada de  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$  y deben cumplir con las siguientes especificaciones.

**Sustancia de referencia** - Flutamida SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

**Precauciones** - Todos los ensayos deben realizarse bajo campana de extracción. Evitar la inhalación del polvo o el contacto de la solución con la piel o mucosas.

### ENSAYOS

#### Identificación

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

**B** - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

**Fase estacionaria** - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

**Fase móvil** - Cloroformo y acetato de etilo (3:1).

**Diluyente** - Cloroformo y metanol (5:1).

**Solución estándar** - Preparar una solución de Flutamida SR-FA en *Diluyente* de aproximadamente 3,0 mg de flutamida por mL.

**Solución muestra** - Pesar y reducir a polvo fino no menos de diez Comprimidos de Flutamida, pesar una cantidad equivalente a 75 mg de flutamida, transferir a un matraz aforado de 25 mL y disolver en *Diluyente*. Completar a volumen con el mismo solvente, mezclar y filtrar si fuera necesario.

**Procedimiento** - Aplicar por separado sobre la placa 20  $\mu$ L de la *Solución muestra* y 20  $\mu$ L de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que el solvente se evapore. Examinar la placa a 254 nm: la mancha principal obtenida a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder en valor de  $R_f$ , tamaño e intensidad con los de la *Solución estándar*.

#### Ensayo de disolución <320>

**Aparato 2:** 75 rpm.

**Medio:** lauril sulfato de sodio al 2 %; 1.000 mL.

**Tiempo:** 60 minutos.

Cumplido el tiempo especificado, extraer una alícuota de cada vaso, filtrar y determinar la cantidad disuelta de Flutamida por el método siguiente.

**Solución estándar** - Pesar exactamente alrededor de 12,5 mg de Flutamida SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver, completar a volumen con *Medio* y mezclar. Transferir 3,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 25 mL, completar a volumen con *Medio* y mezclar.

**Solución muestra** - Transferir de cada porción filtrada, una cantidad equivalente a 750  $\mu$ g de flutamida, a un matraz aforado de 25 mL, completar a volumen con *Medio* y mezclar.

**Procedimiento** - Determinar las absorbancias de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* en el ultravioleta, a la longitud de onda de máxima absorción, 306 nm, empleando *Medio* como blanco. Calcular la cantidad de  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$  disuelta, en base a la cantidad declarada.

**Tolerancia** - No menos de 75 % (*Q*) de la cantidad declarada de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  se debe disolver en 60 minutos.

#### Uniformidad de unidades de dosificación <740>

Debe cumplir con los requisitos.

**Procedimiento para uniformidad de contenido**

**Diluyente** - Metanol y agua (95:5).

**Solución estándar** - Pesar exactamente alrededor de 12,5 mg de Flutamida SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. Transferir 3,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 25 mL, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

**Solución muestra** - Transferir individualmente los Comprimidos de Flutamida a sendos matraces aforados empleando *Diluyente* para obtener una concentración final similar a la de la *Solución estándar*.

**Procedimiento** - Determinar las absorbancias de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* en el ultravioleta a la longitud de onda de máxima absorción, 299 nm, empleando *Diluyente* como blanco. Calcular la cantidad de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  en cada Comprimido de Flutamida.

#### Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración oral.

## VALORACIÓN

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

*Fase móvil* - Metanol y fosfato monobásico de potasio 0,05 M (7:4). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

*Diluyente* - Metanol y agua (95:5).

*Solución de aptitud del sistema* - Pesar aproximadamente 18 mg de Flutamida SR-FA y 9,0 mg de testosterona, transferir a un matraz aforado de 100 mL, disolver, completar a volumen con metanol y mezclar. Esta solución contiene 0,18 mg de flutamida y 0,09 mg de testosterona por mL.

*Preparación estándar* - Pesar exactamente alrededor de 9,0 mg de Flutamida SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver, completar a volumen con metanol y mezclar.

*Preparación muestra* - Pesar y reducir a polvo fino no menos de veinte Comprimidos de Flutamida. Pesar exactamente una cantidad equivalente a 150 mg de flutamida, transferir a un matraz aforado de 50 mL, agregar 40 mL de *Diluyente*, agitar durante 30 minutos. Completar a volumen con *Diluyente*, mezclar y filtrar. Transferir 3,0 mL a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con metanol y mezclar.

*Aptitud del sistema* (ver *100. Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de flutamida y testosterona no debe ser menor de 2,0; los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,2 para testosterona y 1,0 para flutamida; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$  en los Comprimidos de Flutamida, de acuerdo a la cantidad declarada.



# GLUCOSA

## SOLUCIÓN INYECTABLE

**Sinonimia** - Solución Inyectable de Dextrosa.

**Definición** - La Solución Inyectable de Glucosa es una solución estéril de *Glucosa* en *Agua para Inyectables* en envases monodosis no mayores a 1 litro, esterilizada en su envase final. No debe contener conservantes ni otras sustancias agregadas. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de la cantidad declarada de glucosa anhidra o glucosa monohidrato según corresponda y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

### CONSERVACIÓN

En envases de plástico o de vidrio tipo I o II.

### ENSAYOS

#### Identificación

Debe responder a los *Ensayos de Identificación* en *Glucosa*.

#### Determinación del pH <250>

Entre 3,2 y 6,5; determinado sobre una alícuota a la cual se han agregado 0,30 mL de solución saturada de cloruro de potasio cada 100 mL y que previamente se ha diluido con agua, si fuera necesario, a una concentración de no más de 5 % p/v de glucosa.

#### Límite de metales pesados <590>

*Método I.* Transferir un volumen de Solución Inyectable de Glucosa, equivalente a 4,0 g de glucosa a un recipiente apropiado, y ajustar el volumen a 25 mL por evaporación o agregado de agua, si fuera necesario. No debe contener más de 0,0005C %, donde C es la cantidad declarada en g de glucosa por mL de solución.

#### 5-Hidroximetilfurfural y sustancias relacionadas

Transferir un volumen exactamente medido de Solución Inyectable de Glucosa, equivalente a 1,0 g de glucosa, a un matraz aforado de 250,0 mL y completar a volumen con agua. Determinar la absorbancia de esta solución (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) en una celda de 1 cm, a 284 nm, empleando agua como blanco. La absorbancia de esta solución no debe ser mayor de 0,25.

#### Partículas en inyectables <650>

Debe cumplir con los requisitos.

#### Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

[NOTA: previo al análisis, diluir las soluciones inyectables conteniendo más de 10 % p/v de glucosa a una concentración de 10 % p/v de glucosa.]

Cuando la concentración de glucosa es menor de 5 % p/v no debe contener más de 0,5 Unidades de Endotoxina por mL. Para soluciones comprendidas entre el 5 y el 70 % de glucosa, no debe contener más de 10,0 Unidades de Endotoxina por g de glucosa.

#### Ensayos de esterilidad <370>

Debe cumplir con los requisitos.

### VALORACIÓN

Transferir un volumen exactamente medido de Solución Inyectable de Glucosa, que contenga entre 2 y 5 g de glucosa anhidra, a un matraz aforado de 100 mL. Agregar 0,2 mL de hidróxido de amonio 6 M, completar a volumen con agua y mezclar. Determinar la rotación angular (ver 170. *Determinación de la rotación óptica*), a 25 °C. Calcular el peso en g de glucosa anhidra o monohidrato en la porción de Solución Inyectable de Glucosa en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$fAa$$

en la cual *f* es el 0,9477 para glucosa anhidra y 1,0425 para glucosa monohidrato; *A* es el cociente entre 200 y la longitud en mm del tubo polarimétrico empleado y *a* es la rotación observada en grados.

### ROTULADO

Indicar si la Solución Inyectable de Glucosa contiene glucosa anhidra o monohidrato y la concentración teórica en % p/v. Indicar en el rótulo la concentración osmolar ideal expresada en miliosmoles por litro (mosm/L). Cuando el volumen es menor a 100 mL o cuando en el rótulo se indique que la solución no se debe administrar sin diluir, la concentración osmolar ideal puede expresarse en miliosmoles por ml (mosm/mL).

# GLUCOSA Y CLORURO DE SODIO

## SOLUCIÓN INYECTABLE

**Sinonimia** - Solución Inyectable de Dextrosa y Cloruro de Sodio.

**Definición** - La Solución Inyectable de Glucosa y Cloruro de Sodio es una solución estéril de *Glucosa* y *Cloruro de Sodio* en *Agua para Inyectables* en envases monodosis no mayores a 1 litro, esterilizada en su envase final. No debe contener conservantes ni otras sustancias agregadas. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de la cantidad declarada de glucosa anhidra o glucosa monohidrato, según corresponda, y cloruro de sodio. Debe cumplir con las siguientes especificaciones.

### CONSERVACIÓN

En envases de plástico o de vidrio tipo I o II.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - Debe responder a los ensayos de *Identificación* en *Glucosa*.

**B** - Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

**C** - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

#### Determinación del pH <250>

Entre 3,2 y 6,5; determinado sobre una alícuota de la Solución Inyectable de Glucosa y Cloruro de Sodio que previamente se ha diluido con agua, si fuera necesario, para obtener una solución de no más de 5 % de glucosa.

#### Límite de metales pesados <590>

**Método I.** Transferir un volumen de Solución Inyectable de Glucosa y Cloruro de Sodio, equivalente a 4,0 g de glucosa a un recipiente apropiado, y ajustar el volumen a 25 mL por evaporación o agregado de agua, según sea necesario. No debe contener más de 0,0005C %, donde *C* es la cantidad declarada en el rótulo en g de glucosa por mL de solución.

#### 5-Hidroximetilfurfural y sustancias relacionadas

Transferir un volumen exactamente medido de Solución Inyectable de Glucosa y Cloruro de Sodio, equivalente a 1,0 g de glucosa, a un matraz aforado de 250,0 mL y completar a volumen con agua. Determinar la absorbancia de esta solución (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) en una celda de 1 cm, a 284 nm, empleando agua como

blanco. La absorbancia de esta solución no debe ser mayor de 0,25.

#### Partículas en inyectables <650>

Debe cumplir con los requisitos.

#### Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando la concentración de glucosa es menor de 5 % no debe contener más de 0,5 Unidades de Endotoxina por mL. Para soluciones comprendidas entre el 5 y el 70 % de glucosa, no debe contener más de 10,0 Unidades de Endotoxina por g de glucosa.

#### Ensayos de esterilidad <370>

Debe cumplir con los requisitos.

### VALORACIÓN

#### PARA GLUCOSA

Transferir un volumen exactamente medido de Solución Inyectable de Glucosa y Cloruro de Sodio, que contenga entre 2 y 5 g de glucosa anhidra, a un matraz aforado de 100 mL. Agregar 0,2 mL de hidróxido de amonio 6 M, completar a volumen con agua y mezclar. Determinar la rotación angular (ver 170. *Determinación de la rotación óptica*), a 25 °C. Calcular el peso en g de glucosa anhidra o monohidrato en la porción de Solución Inyectable de Glucosa en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$fAa$$

en la cual *f* es el 0,9477 para glucosa anhidra y 1,0425 para glucosa monohidrato; *A* es el cociente entre 200 y la longitud en mm del tubo polarimétrico empleado y *a* es la rotación observada en grados.

#### PARA CLORURO DE SODIO

Transferir un volumen exactamente medido de Solución Inyectable de Glucosa y Cloruro de Sodio, equivalente aproximadamente a 50 mg de Cloruro de Sodio a un erlenmeyer. Agregar agua, si fuera necesario, hasta aproximadamente 50 mL. Titular con nitrato de plata 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de nitrato de plata 0,1 M equivale a 5,844 mg de NaCl.

### ROTULADO

Indicar en el rótulo si la Solución Inyectable de Glucosa y Cloruro de Sodio contiene glucosa anhidra o monohidrato. Indicar en el rótulo la concentración osmolar ideal expresada en miliosmoles por litro (mosm/l). Cuando el volumen es menor a 100 mL o cuando en el rótulo se indique que la solución no se debe administrar sin diluir, la concentración osmolar ideal puede expresarse en miliosmoles por mL (mosm/mL).



# METRONIDAZOL, BENZOATO DE SUSPENSION ORAL

**Definición** - La Suspensión Oral de Benzoato de Metronidazol debe contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de metronidazol ( $C_6H_9N_3O_3$ ) en un vehículo apropiado y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Sustancia de referencia** - Benzoato de Metronidazol SR-FA.

## CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

## ENSAYOS

### Identificación

**A** - Examinar los espectros obtenidos en *Valoración*. El espectro ultravioleta obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

**B** - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver *100. Cromatografía*) recubierta con gel de sílice con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Benceno y metanol (70:30).

*Diluyente* - Acetona y metanol (1:1).

*Solución estándar* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Benzoato de Metronidazol SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 1,25 mg de metronidazol por mL.

*Solución muestra* - Transferir un volumen exactamente medido de la Suspensión Oral de Benzoato de Metronidazol previamente agitada, equivalente a 125 mg de metronidazol, a un matraz aforado de 100 mL, agregar 50 mL de *Diluyente*, agitar durante 15 minutos, completar a volumen con el mismo solvente, mezclar y filtrar.

*Procedimiento* - Aplicar por separado sobre la placa 100  $\mu$ L de la *Solución estándar* y 100  $\mu$ L de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Examinar los cromatogramas bajo luz ultravioleta, a 254 nm: el valor de  $R_f$  de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el de la *Solución estándar*.

**Determinación del contenido extraíble del envase** <210>

Debe cumplir con los requisitos.

**Determinación del pH** <250>

Entre 4,5 y 7,0.

**Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles** <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración oral.

## VALORACIÓN

*Preparación estándar* - Pesar exactamente una cantidad de Benzoato de Metronidazol SR-FA, equivalente a 12,5 mg de metronidazol. Transferir a un matraz aforado de 100 mL, disolver, completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con metanol y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 12,5  $\mu$ g de metronidazol por mL.

*Preparación muestra* - Transferir un volumen exactamente medido de la Suspensión Oral de Benzoato de Metronidazol previamente agitada, equivalente a 125 mg de metronidazol, a un matraz aforado de 100 mL, agregar 70 mL de metanol, agitar durante 15 minutos, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir un volumen de esta solución a un tubo de centrifuga y centrifugar durante 10 minutos. Transferir 1,0 mL del sobrenadante a un matraz aforado de 10 mL, completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con metanol y mezclar.

*Procedimiento* - Determinar las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* a la longitud de onda de máxima absorción, 310 nm, empleando metanol como blanco. Calcular la cantidad de metronidazol ( $C_6H_9N_3O_3$ ) en la Suspensión Oral de Benzoato de Metronidazol, de acuerdo a la cantidad declarada.

# MORFINA, CLORHIDRATO DE SOLUCIÓN INYECTABLE

**Definición** - La Solución Inyectable de Clorhidrato de Morfina es una solución estéril de *Clorhidrato de Morfina en Agua para Inyectables*. Debe contener no menos de 93,0 por ciento y no más de 107,0 por ciento de la cantidad declarada de  $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$  y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Sustancias de referencia** - Clorhidrato de Morfina SR-FA.

## CONSERVACIÓN

En envases inactivos monodosis o multidosis, de vidrio Tipo I.

## ENSAYOS

### Identificación

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

**B** - Absorción ultravioleta <470>

*Solución muestra* - Transferir un volumen de Solución Inyectable de Clorhidrato de Morfina, equivalente a 0,04 g de clorhidrato de morfina, a un matraz aforado de 25 mL, completar a volumen con agua y mezclar.

*Procedimiento* - Transferir 5 mL de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con agua y mezclar. Determinar el espectro de absorción de esta solución: debe presentar un máximo de absorbancia entre 283 y 287 nm. Transferir 5 mL de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con hidróxido de sodio (SR) y mezclar. Determinar el espectro de absorción: debe presentar un máximo de absorbancia entre 296 y 300 nm.

**Determinación del contenido extraíble del envase** <210>

Debe cumplir con los requisitos.

**Determinación del pH** <250>

Entre 2,5 y 5,0.

**Ensayos de esterilidad** <370>

Debe cumplir con los requisitos.

**Partículas en inyectables** <650>

Debe cumplir con los requisitos.

## VALORACIÓN

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 285 nm y una columna de 25 cm x 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de aproximadamente 5  $\mu$ m de diámetro. Mantener la columna a 40°C. El caudal debe ajustarse de manera que el tiempo de retención de la Morfina sea de aproximadamente 10 minutos.

*Fase móvil* - Disolver 1,0 g de laurilsulfato de sodio en 500 mL de ácido fosfórico diluido (1 en 1000) y ajustar a pH 3,0 con hidróxido de sodio (SR). A 240 mL de esta solución agregar 70 mL de tetrahidrofurano y mezclar.

*Solución del estándar interno* - Preparar una solución de Clorhidrato de Etilefrina 1 en 500.

*Preparación estándar* - Pesar exactamente alrededor de 0,025 g de Clorhidrato de Morfina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 mL, agregar 10 mL de *Solución de estándar interno* y completar a volumen con agua y mezclar.

*Preparación muestra* - Transferir un volumen exactamente medido de la Solución Inyectable de Clorhidrato de Morfina, equivalente aproximadamente a 0,08 g de clorhidrato de morfina, a un recipiente apropiado y diluir a 20 mL con agua. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL, agregar exactamente 10 mL de *Solución de estándar interno*, completar a volumen con agua y mezclar.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de morfina y estándar interno no debe ser menor de 3,0.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20  $\mu$ L) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de  $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$  en la Solución Inyectable de Clorhidrato de Morfina, de acuerdo a la cantidad declarada.

# NALOXONA, CLORHIDRATO DE SOLUCIÓN INYECTABLE

**Definición** - La Solución Inyectable de Clorhidrato de Naloxona es una solución estéril isotónica de *Clorhidrato de Naloxona en Agua para Inyectables*. Debe contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de  $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ . Puede contener conservantes apropiados y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Sustancia de referencia** - Naloxona SR-FA.

## CONSERVACIÓN

En envases inactivos monodosis o multidosis de vidrio Tipo I.

## ENSAYOS

### Identificación

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

### Límite de 2,2'-bisnaloxona

*Sistema cromatográfico, Fase móvil, Diluyente, Preparación estándar y Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Valoración*.

*Solución de cloruro férrico* - Transferir 4 mL de cloruro férrico (SR) a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con agua y mezclar.

*Solución de identificación* - Disolver 10 mg de *Clorhidrato de Naloxona* en 100 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Transferir 10,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL y agregar 0,5 mL de la *Solución de cloruro férrico*. Calentar en un baño de vapor durante 10 minutos, enfriar, completar a volumen con agua y mezclar.

*Solución estándar* - Transferir 2,0 mL de la *Preparación estándar* a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

*Solución muestra* - Emplear la *Preparación muestra* preparada en *Valoración*.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 100  $\mu$ L) de la *Solución de identificación*, la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de naloxona y 2,2'-bisnaloxona. Los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,0 para naloxona y 2,8 para el dímero de naloxona (2,2'-bisnaloxona). A partir de la respuesta del pico

principal obtenido con la *Solución estándar* y la respuesta del pico correspondiente a 2,2'-bisnaloxona en la *Solución muestra*, calcular el porcentaje de 2,2'-bisnaloxona en la porción de Solución Inyectable de Clorhidrato de Naloxona en ensayo, dividiendo la respuesta del pico de 2,2'-bisnaloxona obtenido a partir de la *Solución muestra* por 1,8; no debe contener más de 4,0 %.

**Determinación del contenido extraíble del envase <210>**

Debe cumplir con los requisitos.

**Determinación del pH <250>**

Entre 3,0 y 6,5.

**Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>**

Debe contener menos de 500 Unidades de Endotoxina por mg de Clorhidrato de Naloxona.

**Ensayos de esterilidad <370>**

Debe cumplir con los requisitos.

**Partículas en inyectables <650>**

Debe cumplir con los requisitos.

## VALORACIÓN

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 229 nm y una columna de 25 cm  $\times$  4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10  $\mu$ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 mL por minuto.

*Fase móvil* - Preparar una mezcla que contenga 1,36 g de 1-octanosulfonato de sodio anhidro, 1,0 g de cloruro de sodio, 580 mL de agua, 420 mL de metanol y 1,0 mL de ácido fosfórico. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en Cromatografía*).

*Diluyente* - Pesar 150 mg de edetato disódico, transferir a un matraz aforado de 2 litros y agregar 0,9 mL de ácido clorhídrico. Completar a volumen con agua y mezclar.

*Preparación estándar* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Naloxona SR-FA en *Diluyente* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 10  $\mu$ g por mL.

*Preparación muestra* - Mezclar el contenido de no menos de cinco ampollas de Solución Inyectable de Clorhidrato de Naloxona y transferir un volumen exactamente medido a un matraz aforado de capacidad adecuada. Diluir cuantitativamente y en etapas con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 10  $\mu$ g de clorhidrato de naloxona por mL.

*Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar

las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría no debe ser mayor a 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 100 µL) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de  $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl$  en la Solución Inyectable de Clorhidrato de Naloxona en ensayo, en base a la cantidad declarada.

# NEOSTIGMINA, METILSULFATO DE SOLUCIÓN INYECTABLE

**Definición** - La Solución Inyectable de Metilsulfato de Neostigmina es una solución estéril de *Metilsulfato de Neostigmina en Agua para Inyectables*. Debe contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de  $C_{13}H_{22}N_2O_6S$  y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Sustancia de referencia** - Metilsulfato de Neostigmina SR-FA.

## CONSERVACIÓN

En envases inactínicos monodosis o multidosis, de vidrio Tipo I

## ENSAYOS

### Identificación

**A** - Proceder según se indica en *Valoración*. El espectro de absorción ultravioleta obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

**B** - Transferir un volumen de Solución Inyectable de Sulfato de Neostigmina, equivalente a 1 mg de metilsulfato de neostigmina, a una cápsula de porcelana pequeña. Evaporar hasta 2 mL, si fuera necesario, agregar 0,5 mL de solución de hidróxido de sodio (2 en 5) y proceder según se indica en el ensayo de *Identificación B* en *Metilsulfato de Neostigmina*, comenzando donde dice: "*evaporar en un baño de vapor...*".

**Determinación del contenido extraíble del envase** <210>

Debe cumplir con los requisitos.

**Determinación del pH** <250>

Entre 5,0 y 6,5.

**Ensayos de esterilidad** <370>

Debe cumplir con los requisitos.

**Partículas en inyectables** <650>

Debe cumplir con los requisitos.

## VALORACIÓN

*Preparación muestra* - Transferir un volumen exactamente medido de la Solución Inyectable de Metilsulfato de Neostigmina, equivalente a 25 mg de metilsulfato de neostigmina, a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con agua y mezclar.

*Preparación estándar* - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Metilsulfato de Neostigmina SR-FA, transferir a un matraz aforado

de 50 mL, completar a volumen con agua y mezclar.

*Procedimiento* - Determinar las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, en celdas de 1 cm, a 260 nm, con un espectrofotómetro apropiado (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*). Calcular la cantidad de  $C_{13}H_{22}N_2O_6S$  la Solución Inyectable de Metilsulfato de Neostigmina, de acuerdo a la cantidad declarada.



# PREDNISONA

## COMPRIMIDOS

**Definición** - Los comprimidos de Prednisona deben contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de  $C_{21}H_{26}O_5$  y deben cumplir con las siguientes especificaciones.

**Sustancia de referencia** - Prednisona SR-FA.

### CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - Pesar una cantidad equivalente a 10 mg de prednisona a partir del polvo fino obtenido en *Preparación muestra* en *Valoración*, transferir a un vaso de precipitados de 50 mL, agregar 10 mL de agua y mezclar para formar una suspensión. Transferir a una columna de 13 cm  $\times$  3 cm con fase estacionaria constituida por tierra de diatomeas y dejar absorber aproximadamente 10 minutos. Eluir la columna con 60 mL de éter lavado con agua, evaporar el eluato en un baño de vapor hasta sequedad. Enjuagar el residuo con tres porciones de 20 mL de heptano y filtrar. Secar el residuo a 105 °C durante 30 minutos: los cristales deben responder a los *Ensayos de Identificación A y B* en *Prednisona*.

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

#### Ensayo de disolución <320>

*Aparato 2*: 50 rpm.

*Medio*: agua; emplear 500 mL de medio para comprimidos cuyo valor declarado sea de 10 mg o menos de prednisona, y 900 mL de medio para más de 10 mg de prednisona.

*Tiempo*: 30 minutos.

Cumplido el tiempo especificado, extraer una alícuota de cada vaso, filtrar y diluir las mismas con *Medio*, si fuera necesario, y determinar la cantidad de  $C_{21}H_{26}O_5$  disuelta a partir de las absorbancias medidas en el ultravioleta a la longitud de onda de máxima absorción, 242 nm, comparando con una *Solución estándar* de concentración conocida de Prednisona SR-FA en el mismo medio. [NOTA: la *Solución estándar* puede ser preparada disolviendo la *Sustancia de referencia* en un volumen de etanol que no exceda el 5 % del volumen final de la solución.]

*Tolerancia* - No menos de 80 % (*Q*) de la cantidad declarada de  $C_{21}H_{26}O_5$  se debe disolver en 30 minutos.

#### Uniformidad de unidades de dosificación <740>

Debe cumplir con los requisitos.

*Procedimiento para uniformidad de contenido*

*Sistema cromatográfico, Fase móvil, Diluyente, Solución del estándar interno, Preparación estándar y Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Valoración* en *Prednisona*.

*Solución muestra* - Transferir un Comprimido de Prednisona a un matraz aforado apropiado. Agregar 5 mL de agua, agitar y sonicar durante 1 minuto. Agregar un volumen de metanol igual a la mitad de la capacidad del matraz aforado y sonicar nuevamente durante 1 minuto. Completar a volumen con agua y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,2 mg por mL. Transferir 5,0 mL de esta solución y 5,0 mL de la *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. Filtrar y descartar los primeros 20 mL del filtrado.

*Procedimiento* - Proceder según se indica en *Valoración* en *Prednisona*. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{26}O_5$  en cada Comprimido de Prednisona, en base a la cantidad declarada.

#### Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos para productos terminados de administración oral.

### VALORACIÓN

*Sistema cromatográfico, Fase móvil, Diluyente, Solución del estándar interno, Preparación estándar y Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Valoración* en *Prednisona*.

*Preparación muestra* - Pesar y reducir a polvo fino no menos de veinte Comprimidos de Prednisona. Pesar exactamente una cantidad equivalente a 20 mg de prednisona, transferir a un matraz aforado de 100 mL, agregar 5 mL de agua, sonicar durante 1 minuto, agregar 50 mL de metanol, sonicar durante 1 minuto, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5,0 mL de esta solución y 5,0 mL de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. Filtrar y descartar los primeros 20 mL del filtrado.

*Procedimiento* - Proceder según se indica en *Valoración* en *Prednisona*. Calcular la cantidad de  $C_{21}H_{26}O_5$  en los Comprimidos de Prednisona, de acuerdo a la cantidad declarada.

# SODIO, CLORURO DE SOLUCIÓN INYECTABLE

**Definición** - La Solución Inyectable de Cloruro de Sodio es una solución estéril de *Cloruro de Sodio en Agua para Inyectables*, esterilizada en su envase final y envasada en envases monodosis no mayores a 1 litro. No debe contener conservantes ni otras sustancias agregadas. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de la cantidad declarada de NaCl y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

## CONSERVACIÓN

En envases monodosis de plástico (ver 420. *Envases primarios de plástico*) o de vidrio tipo I o II.

## ENSAYOS

### Identificación

Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410> y *Cloruro* <410>.

### Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 7,0.

### Límite de hierro <580>

Diluir 5,0 mL de Solución Inyectable de Cloruro de Sodio a 45 mL con agua y agregar 2 mL de ácido clorhídrico. El límite es 2 ppm.

### Límite de metales pesados <590>

Transferir un volumen de Solución Inyectable de Cloruro de Sodio, equivalente a 1,0 g de cloruro de sodio, en un vaso de precipitados y evaporar hasta un volumen de aproximadamente 20 mL, si fuera necesario. Agregar 2 mL de ácido acético 1 M y diluir a 25 mL con agua. Proceder según se indica en *Método I*, excepto que se debe emplear 1 mL de *solución estándar de plomo* (10 ppm) en la preparación estándar y en la preparación control. El límite es 0,001 %, en base a la cantidad de cloruro de sodio.

### Partículas en inyectables <650>

Debe cumplir con los requisitos.

### Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Debe cumplir con los requisitos. Cuando la concentración de la Solución Inyectable de Cloruro de Sodio esté comprendida entre 0,5 y 0,9 % de cloruro de sodio no debe contener más de 0,5 Unidades de Endotoxina por mL. Cuando la concentración de la Solución Inyectable de Cloruro de Sodio esté comprendida entre 3,0 y 24,3 % de cloruro de sodio no debe contener más de 3,6 Unidades de Endotoxina por mL.

### Ensayos de esterilidad <370>

Debe cumplir con los requisitos.

## VALORACIÓN

Transferir un volumen de Solución Inyectable de Cloruro de Sodio, equivalente a 50 mg de cloruro de sodio, a un erlenmeyer y agregar agua hasta aproximadamente 50 mL, si fuera necesario. Titular con nitrato de plata 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de nitrato de plata 0,1 M equivale a 5,844 mg de NaCl.

## ROTULADO

Indicar la concentración osmolar ideal expresada en miliosmoles por litro (mosm/L). Cuando el volumen es menor a 100 mL o cuando en el rótulo se indique que la solución no se debe administrar sin diluir, la concentración osmolar ideal puede expresarse en miliosmoles por mL (mosm/mL).

Expresar la concentración teórica en % p/v.

# **SODIO, CLORURO DE SOLUCIÓN ISOTÓNICA ESTÉRIL PARA IRRIGACIÓN**

**Definición** - La Solución Isotónica Estéril para Irrigación de Cloruro de Sodio es una solución estéril de *Cloruro de Sodio* al 0,9 % p/v en *Agua para Inyectables*, envasada y esterilizada en su envase final monodosis que puede contener más de 1 litro. No debe contener conservantes ni otras sustancias agregadas. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de la cantidad declarada de NaCl y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

## **CONSERVACIÓN**

En envases monodosis de plástico (ver 420. *Envases primarios de plástico*) o de vidrio tipo I o II. [NOTA: el diseño del envase debe permitir el vaciado rápido].

## **ENSAYOS**

### **Identificación**

Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410> y *Cloruro* <410>.

### **Determinación del pH** <250>

Entre 4,5 y 7,0.

### **Límite de hierro** <580>

Proceder según se indica en *Solución Inyectable de Cloruro de Sodio*.

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

Proceder según se indica en *Solución Inyectable de Cloruro de Sodio*.

### **Ensayo de endotoxinas bacterianas** <330 >

No debe contener más de 0,5 Unidades de Endotoxinas por mL de Solución Isotónica Estéril para Irrigación de Cloruro de Sodio.

### **Ensayos de esterilidad** <370>

Debe cumplir con los requisitos.

## **VALORACIÓN**

Proceder según se indica en *Solución Inyectable de Cloruro de Sodio*.

## **ROTULADO**

En el rótulo deben figurar las leyendas: “*No emplear como inyectable*”; “*Usar solo para irrigación*”.

# **SODIO, CLORURO DE SOLUCIÓN ISOTÓNICA ESTÉRIL PARA NEBULIZAR**

**Definición** - La Solución Isotónica Estéril para Nebulizar de Cloruro de Sodio es una solución estéril de *Cloruro de Sodio* al 0,9 % p/v en *Agua Purificada*, esterilizada y envasada en envases monodosis no mayores de 20 mL. No debe contener conservantes ni otras sustancias agregadas. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de la cantidad declarada de NaCl y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

## **CONSERVACIÓN**

En envases monodosis de plástico (ver 420. *Envases primarios de plástico*) o de vidrio tipo I o II.

## **ENSAYOS**

### **Identificación**

Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410> y *Cloruro* <410>.

### **Determinación del pH** <250 >

Entre 4,5 y 7,0.

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

Proceder según se indica en *Solución Inyectable de Cloruro de Sodio*.

### **Ensayos de esterilidad** <370>

Debe cumplir con los requisitos.

## **VALORACIÓN**

Proceder según se indica en *Solución Inyectable de Cloruro de Sodio*.

## **ROTULADO**

En el rótulo deben figurar las siguientes leyendas: “*No emplear como inyectable*”; “*Usar solo para nebulizar*”; “*Una vez abierta, desechar el remanente*”.

# VANCOMICINA, CLORHIDRATO DE PARA INYECCIÓN

**Definición** - Clorhidrato de Vancomicina para Inyección debe contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 115,0 por ciento de la cantidad declarada de  $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$  y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Sustancia de referencia** - Clorhidrato de Vancomicina SR-FA.

## CONSERVACIÓN

En envases de vidrio Tipo I.

## ENSAYOS

### Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

### Composición de Vancomicina

*Sistema cromatográfico, Solución A, Solución B, Solución C, Fase móvil, Solución de resolución y Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Composición de Vancomicina en Clorhidrato de Vancomicina.*

*Solución muestra* - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Vancomicina para Inyección en *Solución B* para obtener una solución de aproximadamente 10 mg por mL.

*Solución muestra diluida* - Transferir 2,0 mL de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con *Solución B* y mezclar.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20  $\mu$ L) de la *Solución muestra* y la *Solución muestra diluida*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. [NOTA: corregir cualquier pico observado en los cromatogramas obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución muestra diluida* sustrayendo cualquier pico obtenido en el cromatograma de la *Solución B* al correspondiente tiempo de elución]. El pico principal puede presentar un hombro de deformación frontal correspondiente a la monodesclorovancomicina: no se debe integrar por separado. Calcular el porcentaje de Vancomicina B por la fórmula siguiente:

$$2.500r_{MD}/(25r_{MD} + r_M)$$

en la cual  $r_{MD}$  es la respuesta corregida del pico principal obtenido a partir de la *Solución muestra diluida*, y  $r_M$  es la suma de las respuestas corregidas de todos los picos obtenidos a partir de la *Solución muestra*: no debe contener menos de 80,0 % de Vancomicina B. Calcular el porcentaje de cada uno

de los otros picos individuales, por la fórmula siguiente:

$$100r_i/(25r_{MD} + r_M)$$

en la cual  $r_i$  es la respuesta corregida de cualquier pico individual, a excepción del pico de vancomicina B, obtenido a partir de la *Solución muestra diluida*: no debe contener más de 9,0 %.

### Determinación del contenido extraíble del envase <210>

Debe cumplir con los requisitos.

### Determinación del pH <250>

Entre 2,5 y 4,5; determinado sobre una solución de aproximadamente 50 mg por mL.

### Determinación de agua <120>

*Titulación volumétrica directa.* No más de 5,0 %.

### Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Debe contener menos de 0,33 Unidades de Endotoxina por mg de vancomicina.

### Ensayos de esterilidad <370>

Debe cumplir con los requisitos, según se indica en *Método de filtración por membrana*, excepto que se debe emplear agua, en lugar de la *Solución A*, para la dilución.

### Partículas en inyectables <650>

Debe cumplir con los requisitos.

## VALORACIÓN

*Preparación estándar* - Proceder según se indica en *Preparación del estándar en 770. Valoraciones microbiológicas de antibióticos*, empleando Clorhidrato de Vancomicina SR-FA.

*Preparación muestra* - Reconstituir diez frascos con cantidad suficiente de agua para obtener una solución madre de aproximadamente 1 mg por mL.

*Procedimiento* - Proceder según se indica para *Clorhidrato de Vancomicina en 770. Valoraciones microbiológicas de antibióticos*. Calcular la cantidad de  $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$  en el Clorhidrato de Vancomicina para Inyección, en base a la cantidad declarada.

# **MEDICAMENTOS HERBARIOS**

## CÁSCARA SAGRADA, Corteza

**Definición** - Cáscara Sagrada es la corteza desecada de *Frangula purshiana* (DC.) A. Gray (Rhamnaceae), recogida por lo menos un año antes de ser empleada con fines medicinales. Debe contener no menos de 7,0 por ciento de derivados hidroxiantracénicos totales, calculados como cascarósido, de los cuales no menos de 60 por ciento está constituido por cascarósido, calculados como cascarósido A y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

### CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados, almacenados en un sitio fresco y seco.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A - Características macroscópicas** - Se presenta en piezas aplanadas o transversalmente curvas, ocasionalmente en rollos de longitud variable, con espesor de 1 a 5 mm. La superficie externa es de color pardo o pardo rojizo, con costillas alargadas longitudinales, con o sin placas de líquenes grisáceas o blancuzcas, en ocasiones con lenticelas transversalmente alargadas y eventualmente con musgo y hepáticas adheridos. La superficie interna se presenta longitudinalmente estriada y de color pardo amarillento. La fractura es breve con proyecciones de haces de fibras floemáticas en la parte interna.

**B - Características microscópicas** - El corte transversal de la corteza muestra externamente tejido suberoso de color pardo amarillento a pardo rojizo de 10 o más capas de células pequeñas, rectangulares y de paredes levemente espesas; en la región media de la corteza se encuentran grupos de 20 a 50 esclereidas (células pétreas), tangencialmente alargadas, rodeados por una vaina parenquimática con prismas monoclinicos o drusas de oxalato de calcio; radios floemáticos de 1 a 4 células de ancho y 15 a 25 células de longitud, con frecuencia dispuestos en forma diagonal o curvada y convergen en la región del floema externo; fibras floemáticas en haces pequeños, rodeadas por una vaina parenquimática con prismas monoclinicos de oxalato de calcio, ubicados entre los radios del floema. El parénquima, con paredes de color pardo, contiene granos de almidón y cristales de oxalato de calcio.

**C - Droga en polvo** - Varía entre el color pardo amarillento claro a anaranjado amarillento oscuro. Muestra fibras floemáticas de 950 a 1.100  $\mu\text{m}$  de largo por 16 a 24  $\mu\text{m}$  de ancho que se presentan en

haces fragmentados acompañados de vainas parenquimáticas, que contienen prismas monoclinicos de oxalato de calcio; células pétreas de paredes gruesas formando pequeños grupos; fragmentos de súber con coloración entre pardo rojizo y amarillo; masas de parénquima y células de radios del floema que se colorean de pardo rojizo a anaranjado al agregar una solución alcalina fuerte; granos de almidón esferoidales, de hasta 8  $\mu\text{m}$  de diámetro; oxalato de calcio en prismas monoclinicos o drusas de 6 a 20  $\mu\text{m}$  de diámetro, ocasionalmente hasta de 45  $\mu\text{m}$  de diámetro. Se pueden encontrar ocasionalmente restos de musgos y hepáticas.

**D** - Mezclar 100 mg de Cáscara Sagrada reducida a polvo con 10 mL de agua a 80 °C aproximadamente, agitar la mezcla ocasionalmente hasta que se enfríe. Filtrar. Diluir el filtrado con agua hasta 10 mL y agregar 10 mL de hidróxido de amonio 6 M. Se debe observar un color naranja o amarillo naranja.

**E** - Calentar 200 mg de Cáscara Sagrada reducida a polvo con 50 mL de agua, a baño de vapor durante 15 minutos. Dejar enfriar y filtrar. Preparar una solución de ácido clorhídrico 25 %. Transferir 10 mL del filtrado, agregar 20 mL de la solución de ácido clorhídrico 25 % y calentar a baño de vapor durante 15 minutos. Dejar enfriar la solución y transferir a una ampolla de decantación; extraer con 3 porciones de 20 mL cada una de cloruro de metileno. Conservar la fase acuosa (*Solución A*). Reunir las tres fases orgánicas y agitar con 10 mL de amoníaco 2 M. Se debe observar coloración rojo violeta en la fase acuosa. Transferir la *Solución A* a un erlenmeyer, agregar 5 g de cloruro férrico y calentar a baño de vapor durante 30 minutos. Dejar enfriar. Transferir la solución a una ampolla de decantación y agitar con 15 mL de cloruro de metileno. Separar la fase orgánica, lavar con 10 mL de agua y descartar la fase acuosa y agregar 5 mL de amoníaco 2 M: se debe observar un color rojo en la fase acuosa.

**F** - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica:

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Acetato de etilo, metanol y agua (100:17:13).

*Solución estándar* - Disolver 5 mg de barbaloina en 5 mL de etanol al 70 % v/v.

*Solución muestra* - Calentar 500 mg de Cáscara Sagrada reducida a polvo, a ebullición, con 5 mL de metanol, dejar enfriar y centrifugar. Emplear el sobrenadante dentro de los 30 minutos siguientes.

*Revelador A* - Solución 1% de difenilborinato de 2-aminoetilo en metanol.

*Revelador B* - Solución 5 % de polietilenglicol 400 en metanol.

*Procedimiento* - Aplicar sobre la placa, en bandas y por separado, 10 µL de la *Solución muestra* y 5 µL de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente. Rociar la placa con la *Revelador A*, dejar secar al aire, rociar la placa con la *Revelador B*. Dejar secar nuevamente al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 366 nm: el cromatograma de la *Solución estándar* presenta una banda de fluorescencia amarilla correspondiente a barbaloína con un valor de  $R_f$  de aproximadamente 0,50. El cromatograma de la *Solución muestra* debe presentar dos pares de bandas de fluorescencia amarilla, correspondientes a cascarósidos A y B con un valor de  $R_f$  entre 0,10 y 0,15 y a cascarósidos C y D con un valor de  $R_f$  entre 0,20 y 0,25; una banda de coloración menos intensa y con fluorescencia amarilla similar a la del cromatograma de la *Solución estándar* correspondiente a barbaloína y una banda de fluorescencia roja a la altura del frente del solvente debida a aglicones. El cromatograma de la *Solución muestra* debe presentar, además, muchas bandas fluorescentes azul gris situadas por debajo y por encima de la zona que corresponde a la barbaloína con un  $R_f$  entre 0,35 y 0,75.

En el esquema siguiente se muestra la secuencia de las bandas presentes en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*. Otras bandas pueden estar presentes.

	Banda de fluorescencia roja: aglicones
	Bandas de fluorescencia azul gris
Banda de fluorescencia amarilla: barbaloína	Banda de fluorescencia amarilla menos intensa: barbaloína
	Bandas de fluorescencia azul gris
	2 Bandas de fluorescencia amarilla: Cascarósidos C y D
	2 Bandas de fluorescencia amarilla: Cascarósidos A y B
Solución estándar	Solución muestra

**Cenizas totales** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*)

No debe contener más de 7,0 %, determinado sobre 1,0 g de droga finamente pulverizada.

**Control microbiológico** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*)

Debe cumplir con los requisitos.

**Determinación de aflatoxinas <110>**

Debe cumplir con los requisitos.

**Materia extraña** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*)

No debe contener más de 1 %.

**Pérdida por secado** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*)

Secar entre 100 y 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 10,0% de su peso, determinado sobre 1,0 g de droga reducida a polvo.

## VALORACIÓN

[NOTA: llevar a cabo la *Valoración* al abrigo de la luz.]

*Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Cáscara Sagrada reducida a polvo y mezclar con 100 mL de agua en ebullición. Llevar a



ebullición durante 15 minutos con agitación constante. Dejar enfriar, transferir a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con agua, agitar, filtrar y descartar los primeros 20 mL de filtrado. Transferir 10,0 mL del filtrado a una ampolla de decantación, agregar 0,1 mL de solución de ácido clorhídrico 1 M y lavar con dos porciones de 20 mL cada una de una mezcla de hexano y éter etílico (3:1). Reservar la fase acuosa. Reunir las fases orgánicas en otra ampolla de decantación y lavar con 5,0 mL de agua; descartar la fase orgánica y mezclar el agua de lavado con la fase acuosa reservada. Extraer la fase acuosa con 4 porciones de 30 mL de acetato de etilo recientemente saturado con agua (a 150 mL de acetato de etilo agregar 15 mL de agua; destilada agitar durante 3 minutos, dejar reposar y separar la fase de acetato de etilo). Entre cada extracción, dejar reposar hasta que la fase orgánica se observe clara. Reunir las fracciones de acetato de etilo. Emplear la fase acuosa para la valoración de cascarósidos y la orgánica para valoración de heterósidos hidroxiantracénicos no cascarósidos.

*Procedimiento -*

*A - Heterósidos hidroxiantracénicos no cascarósidos*

Transferir la fase orgánica a un recipiente adecuado y eliminar el acetato de etilo casi a sequedad. Disolver el residuo en 0,3-0,5 mL de metanol y transferir la solución a un matraz aforado de 50,0 mL, enjuagando el primer recipiente con 3 porciones de 10 mL de agua tibia y agregando el agua de lavado a la solución metanólica. Dejar enfriar y completar a volumen con agua. Transferir 20,0 mL de esta solución a un balón de 100 mL, que contenga 2,0 g de cloruro férrico y 12 mL de ácido clorhídrico concentrado; calentar a reflujo durante 4 horas, en un baño de agua. Dejar enfriar. Transferir la solución a una ampolla de decantación y lavar el balón sucesivamente con 3-4 mL de una solución de hidróxido de sodio 1 M y una porción de 3-4 mL de agua, transfiriendo los líquidos de lavado a la ampolla. Extraer con tres porciones de 30 mL cada una de una mezcla de hexano y éter etílico (3:1). Reunir las fracciones orgánicas en otra ampolla de decantación, lavar con dos porciones de agua de

10 mL cada una y descartar los líquidos de lavado. Colocar la fase orgánica en un matraz aforado de 100,0 mL y completar a volumen con una de una mezcla de hexano y éter etílico (3:1). Llevar a sequedad 20,0 mL de la solución y evaporar cuidadosamente en baño de vapor a una temperatura de aproximadamente 60 °C. Disolver el residuo en 10,0 mL de una solución de acetato de magnesio 0,5 % p/v en metanol. Medir la absorbancia en un espectrofotómetro a 515 nm y a 440 nm utilizando metanol como blanco (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*); la relación entre la absorbancia determinada a 515 nm y a 440 nm no debe ser menor a 2,4. Si es menor a 2,4 es ensayo es inválido y se deberá repetir.

Calcular el contenido en porcentaje de heterósidos hidroxiantracénicos no cascarósidos, expresado como cascarósido A (absortividad específica =180), empleando la fórmula siguiente:

$$\frac{6,950 A}{m}$$

en la cual A es la absorbancia obtenida a 515 nm y m es el peso de Cáscara Sagrada en mg.

*B - Cascarósidos*

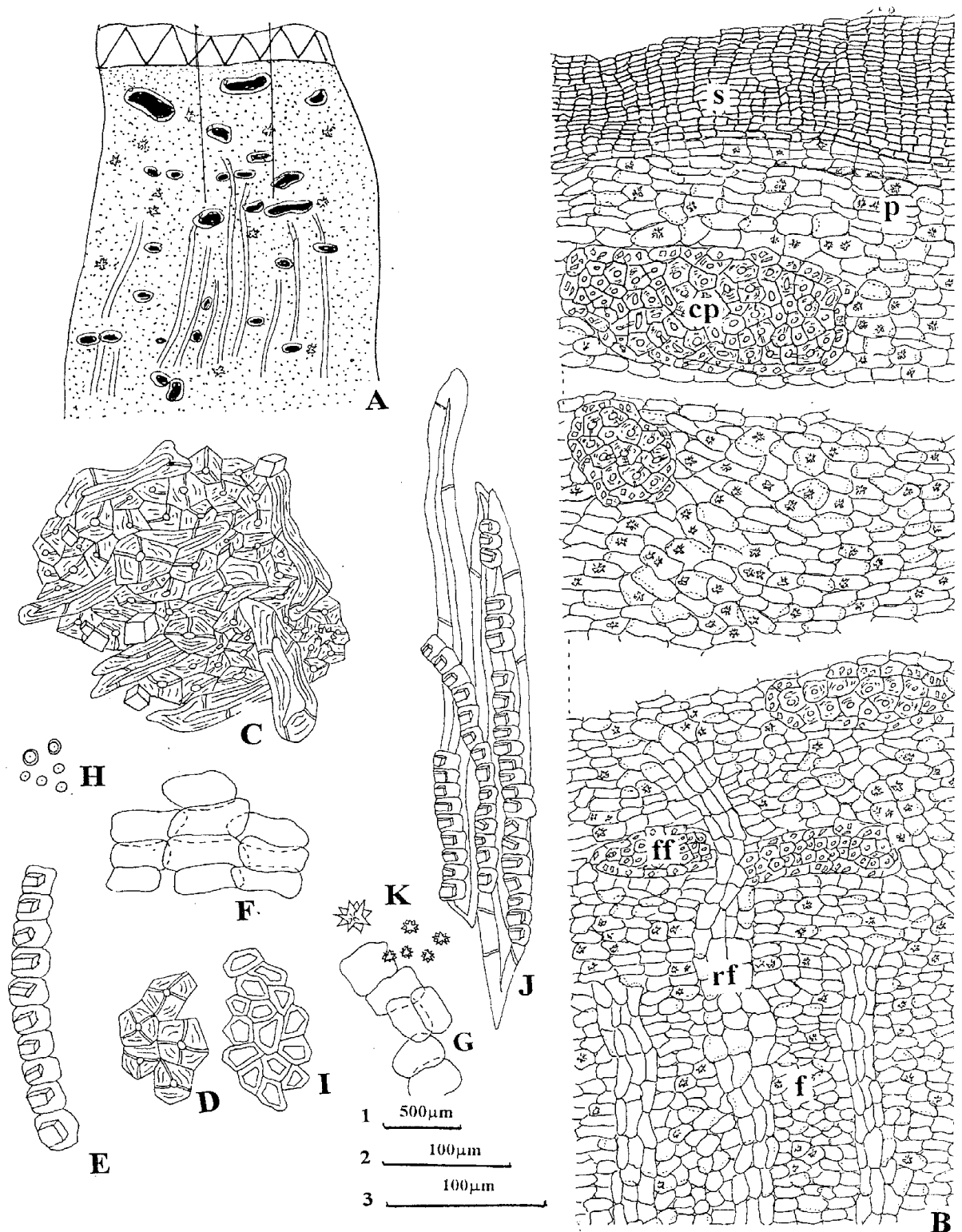
Transferir la fase acuosa a un matraz aforado de 50,0 mL y completar a volumen con agua. Tomar 20,0 mL de esta solución y proceder según se indica en *Valoración, A - Heterósidos hidroxiantracénicos no cascarósidos* comenzando desde "Transferir 20 mL de esta solución a un balón...".

Medir la absorbancia en un espectrofotómetro a 515 nm y a 440 nm utilizando metanol como blanco (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*); la relación entre la absorbancia determinada a 515 nm y a 440 nm no debe ser menor a 2,4. Si es menor a 2,4 el ensayo es inválido y se deberá repetir.

Calcular el contenido en porcentaje de cascarósidos, expresado como cascarósido A, (absortividad específica =180), empleando la fórmula siguiente:

$$\frac{6,950A}{m}$$

en la cual A es la absorbancia obtenida a 515 nm y m es el peso de Cáscara Sagrada en mg.



*Frangula purshiana* (DC.) A. Gray (Rhamnaceae), A-K: A, B, sección transversal de la corteza. A, esquema representativo. B, detalle de lo indicado en A. C, D, células pétreas. E, vaina parenquimática cristalífera. F, G, parénquima. H, almidón simple. I, súber. J, fibras floemáticas con vaina. K, oxalato de calcio. s, súber; p, parénquima; cp, células pétreas; ff, fibras floemáticas; f, floema; rf, radios del floema. Las reglillas corresponden a: 1 a A; 2 a B; 3, a C-K.

## HAMAMELIS, hoja

**Definición** - Hamamelis está constituida por la hoja desecada de *Hamamelis virginiana* L. (Hamamelidaceae). Debe contener no menos de 3,0 por ciento de taninos, expresados como pirogalol, calculados sobre la droga desecada.

### CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados, almacenados en un sitio fresco y seco.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A - Características macroscópicas** - La hoja es verde o pardo verdosa, a menudo fragmentada, arrugada y comprimida en masas más o menos compactas. El limbo es generalmente ovado u obovado, de 5 a 12 cm de largo por 3 a 8 cm de ancho; la base es oblicua y asimétrica y el ápice agudo o, raramente, obtuso. Los márgenes del limbo son gruesamente crenados o dentados. La nervadura es pinnada y prominente en la cara abaxial.

**B - Características microscópicas** - En vista superficial la epidermis superior está compuesta por células ligeramente elongadas con paredes rectas o ligeramente sinuosas y con escasos pelos estrellados sobre las nervaduras. La epidermis inferior presenta células poligonales con paredes más delgadas y más uniformes que la epidermis superior, estomas paracíticos numerosos y tricomas estrellados característicos compuestos por 4 a 12 ramas unicelulares rectas o curvadas de gruesas paredes unidas por sus porciones basales. En la sección transversal se observa la epidermis superior constituida por una única capa de células, parénquima en empalizada uniestratificado, parénquima esponjoso de 3 a 6 capas de células, con esclereidas ramificadas irregulares dispersas; en la nervadura media se observa colénquima angular en relación con ambas epidermis; el nervio medio está constituido por xilema y floema dispuestos en forma circular, acompañado superiormente por un arco de tejido vascular y ambos rodeados por una vaina fibrosa; exteriormente a ésta se disponen células parenquimáticas que contienen prismas y drusas de oxalato de calcio; la epidermis inferior, también uniestratificada, presenta numerosos pelos estrellados.

**C - Droga en polvo** - El polvo es verde pardusco. Presenta fragmentos de la epidermis superior con células de paredes anticlinales onduladas; epidermis inferior con estomas principalmente paracíticos; pelos tectores estrellados, enteros o fragmentados, compuestos por

4 a 12 brazos unicelulares; fibras lignificadas, de paredes gruesas, aisladas o en grupos, acompañadas por una vaina de células con cristales prismáticos de oxalato de calcio; células del parénquima en empalizada pequeñas; células irregulares del parénquima esponjoso; esclereidas ramificadas irregulares de 150 a 180  $\mu\text{m}$  de largo, enteras o fragmentadas; fragmentos de vasos espiralados o anillados; prismas aislados y drusas de oxalato de calcio.

**D - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.**

**Fase estacionaria** - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. Cromatografía) recubierta con gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor.

**Fase móvil** - Emplear una mezcla recientemente preparada de formiato de etilo, ácido fórmico anhidro y agua (80:10:10).

**Solución estándar A** - Disolver 30 mg de ácido tánico en 5,0 mL de etanol al 60 % v/v.

**Solución estándar B** - Disolver 5 mg de ácido gálico en 5,0 mL de etanol al 60 % v/v.

**Solución muestra** - Extraer 1,0 g de Hamamelis reducida a polvo con 10,0 mL de etanol al 60 % v/v, agitar durante 15 minutos y filtrar.

**Revelador** - Cloruro férrico (SR).

**Procedimiento** - Aplicar por separado en bandas, 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución muestra*, 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución estándar A*, y 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución estándar B*. Desarrollar y dejar secar durante 5 minutos bajo una corriente de aire. Rociar el cromatograma con el *Revelador* hasta que aparezcan bandas azul grisáceas (compuestos fenólicos). El cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe presentar, en su tercio inferior, una banda principal similar en posición a la obtenida con la *Solución estándar A*; en su parte superior, una banda delgada similar en posición a la obtenida con la *Solución estándar B* y en la parte central, numerosas bandas ligeramente coloreadas.

Frente del solvente		
	Ácido gálico: banda delgada de color azul-grisácea	Banda delgada de color azul-grisácea
Ácido Tánico: banda de color azul-grisácea		Varias bandas ligeramente coloreadas azul-grisáceas
		Banda de color azul-grisácea
Solución estándar A	Solución estándar B	Solución muestra

**Cenizas insolubles en ácido** (ver 630. *Métodos de farmacognosia*)

No debe contener más de 2,0 %.

**Cenizas totales** (ver 630. *Métodos de farmacognosia*)

No debe contener más de 7,0 %.

**Control microbiológico** (ver 630. *Métodos de farmacognosia*)

Debe cumplir con los requisitos.

**Determinación de aflatoxinas <110>**

Debe cumplir con los requisitos según el destino.

**Límite de metales pesados <590>**

*Método I.* No debe contener más de más de 0,001 %.

**Materia extraña** (ver 630. *Métodos de farmacognosia*)

No debe contener más de 7 % de tallos ni más de 2 % de materias extrañas; determinado sobre 50 g de Hamamelis.

**Pérdida por secado** (ver 630. *Métodos de farmacognosia*)

Secar 2,0 g de sustancia reducida a polvo entre 100 y 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 10,0 % de su peso.

**Residuo de pesticidas** (ver 630. *Métodos de farmacognosia*)

Debe cumplir con los requisitos.

## VALORACIÓN

### Determinación de Taninos

[NOTA: efectuar la valoración protegiendo de la luz intensa. Emplear agua libre de dióxido de carbono para todas las operaciones.]

*Preparación muestra* - Pesar exactamente alrededor de 0,75 g de Hamamelis reducida a polvo (malla 18), transferir a un erlenmeyer y agregar 150 mL de agua libre de dióxido de carbono. Calentar hasta ebullición y mantener en un baño de agua durante 30 minutos. Enfriar bajo corriente de agua. Transferir la mezcla a un matraz aforado de 250 mL y completar a volumen con agua libre de dióxido de carbono. Decantar y filtrar el líquido a través de un papel de filtro. Descartar los primeros 50 mL del filtrado.

### Determinación de polifenoles totales

Transferir 5,0 mL de la *Preparación muestra* obtenida en *Determinación de taninos* a un matraz aforado de 25,0 mL y completar a volumen con agua libre de dióxido de carbono en un matraz aforado. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL y mezclar con 2,0 mL de ácido fosfotúngstico (SR) y completar a volumen con carbonato de sodio (SR). Después de 3 minutos del agregado del último reactivo, medir la absorbancia a 715 nm ( $A_1$ ), empleando agua como blanco.

### Determinación de polifenoles no absorbibles por polvo de cuero

A 20,0 mL de la *Preparación muestra* obtenida en *Determinación de taninos* agregar 200 mg de polvo de cuero, agitar vigorosamente durante 60 minutos y filtrar. Transferir 5,0 mL del filtrado a un matraz aforado de 25,0 mL y completar a volumen con agua libre de dióxido de carbono. Mezclar 5,0 mL de esta solución con 2,0 mL de ácido fosfotúngstico (SR) y diluir hasta 50,0 mL con carbonato de sodio (SR). Después de 3 minutos del agregado del último reactivo, medir la absorbancia a 715 nm ( $A_2$ ), empleando agua como blanco.

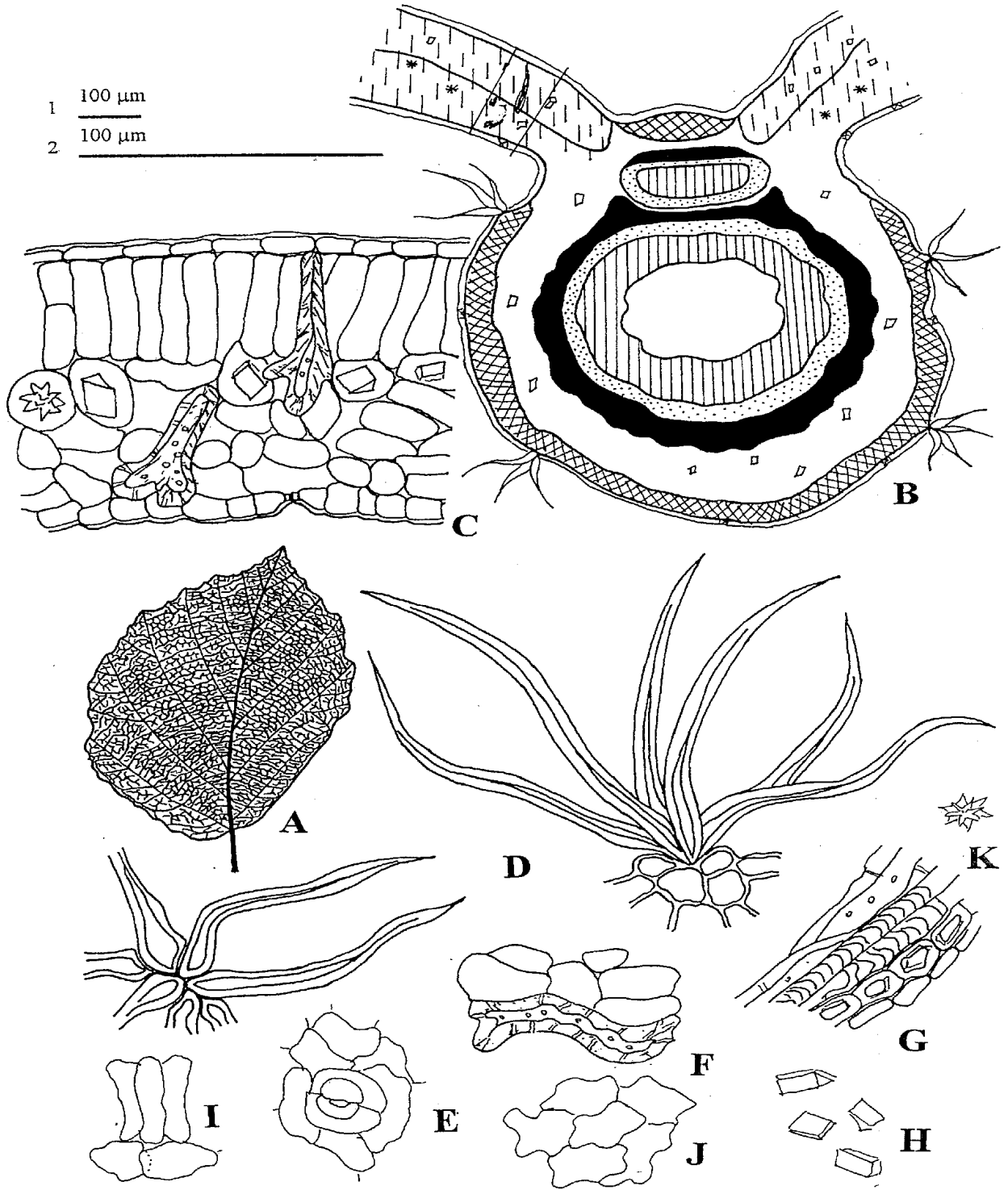
*Preparación estándar* - Disolver 50,0 mg de pirogalol en agua libre de dióxido de carbono, transferir a un matraz de 100 mL y completar a volumen con agua libre de dióxido de carbono. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con agua libre de dióxido de carbono. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL, mezclar con 2,0 mL de ácido fosfotúngstico (SR) y

completar a volumen con carbonato de sodio (SR). Después de 3 minutos del agregado del último reactivo, medir la absorbancia a 715 nm ( $A_3$ ), empleando agua como blanco.

Calcular la cantidad en porcentaje de taninos, por la fórmula siguiente:

$$\frac{13,12(A_2 - A_1)}{A_3 m}$$

en la cual  $m$  es la masa del material vegetal en ensayo, en gramos, y  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  son los términos definidos anteriormente.



*Hamamelis virginiana* L. A-K, A, morfología; B-C: sección transversal de la lámina: B, nervio medio, esquema; C, detalle del semilímbo según lo indicado en B. D-J: droga en polvo: D, pelos estrellado, enteros y fragmentados; E, epidermis superior con estoma paracítico; F, esclereida con extremos algo ensanchados, G, vasos helicados acompañados por fibras de paredes gruesas y parénquima cristalífero; H, cristales prismáticos de oxalato de calcio; I, porción de células en empalizada; J, epidermis superior con paredes anticlinales onduladas; K, drusa de oxalato de calcio. Las reglillas corresponden 1 a B; 2 a C-K.

## MARCELA, inflorescencias

**Definición** - Marcela está constituida por las flores desecadas, de los capítulos de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (Asteraceae), acompañadas de los pedúnculos florales, delgados, tomentosos, de aproximadamente 3 cm de largo, correspondiendo a no más de 1 % del peso seco del conjunto. Debe contener no menos de 0,5 % de quercetina y no menos de 0,3 % de quercetina-3-metil éter.

### CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados en un sitio seco y fresco.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A - Características macroscópicas** - Flores reunidas en capítulos paucifloros, de 4 a 8 flores, agrupados en densos glomérulos en el extremo de las ramas superiores. Cada capítulo lleva un involucreo cilíndrico de color amarillo a amarillo rojizo, constituido por 9 a 15 filarias dispuestas en 3 a 4 series, escariosas, hialinas, engrosadas en la mitad inferior, lanceoladas-agudas. Cada filaria presenta forma navicular, ápice acuminado y base truncada. Las externas de 2,5 a 3 mm de largo, las del medio de 3,5 a 5,7 mm de largo; ambas con pubescencia lanosa densa con pocos pelos glandulares, las internas de 3,5 a 4,5 mm de largo solo con pelos glandulares en la porción basal de la cara inferior. Receptáculo plano, sin paleas. Las flores del radio son pistiladas en número de 4 a 5, con corola filiforme, dentada o partida en el ápice, con tricomas glandulares en la porción apical abaxial. Ovario ínfero, glabro, levemente comprimido, estilo filiforme con 2 estigmas truncados papilosos, que llevan una corona de pelos en el ápice. Pappus uniseriado de cerca de 20 cerdas blancas, ásperas, libres entre sí en la base y que alcanzan la altura de la corola. Flores del disco generalmente perfectas, con corola tubulosa estrecha, pentadentada, con pelos glandulares, androceo de 5 estambres, con anteras sagitadas en la base, ovario similar al descrito para las flores del radio. Los granos de polen son esféricos, tricolporados con exina espinosa, miden hasta 35  $\mu\text{m}$  de diámetro. Fruto aquenio, pardo, elipsoidal, levemente comprimido, glabro, de superficie papilosa. Pedúnculos florales delgados y tomentosos.

Las flores son de color amarillo oro, olor aromático agradable, sabor levemente amargo y aromático.

**B - Características microscópicas** - En el material diafanizado se observa en vista superficial

flores del radio, filarias involucrales con dos tipos de pelos eglandulares pluricelulares uniseriados de 600 a 800  $\mu\text{m}$  de largo, constituidos por un pie pluricelular y un cuerpo formado por 2 a 7 células y una célula terminal recurvada de longitud variable y pelos glandulares, sésiles, biseriados de 150 a 170  $\mu\text{m}$  de largo, constituidos por dos células basales, el cuerpo formado por dos series de 4 células cada una, las células terminales presentan una cutícula vesicular que rodea a las dos últimas células de la serie.

Los pedúnculos florales en sección transversal muestran costillas en número variable, los estomas se encuentran sobreelevados y los pelos son eglandulares pluricelulares largos y glandulares, el cilindro vascular presenta numerosos haces vasculares colaterales abiertos.

**C - Droga en polvo** - Es de color amarillo. Se encuentran granos de polen, abundantes fragmentos de corolas de las flores del disco, filamentos, anteras, porciones de pedúnculos florales; cerdas del pappus o sus fragmentos con células proyectadas lateralmente, filarias enteras y fragmentadas, fragmentos de frutos.

**D - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.**

**Fase estacionaria** - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

**Fase móvil** - Tolueno, acetato de etilo y ácido acético glacial (9:1:3).

**Solución estándar** - Preparar una solución de eugenol en tolueno (1:30).

**Solución muestra** - Extraer 2 g de Marcela por maceración en *n*-hexano durante 40 minutos con agitación magnética. Filtrar por gravedad y llevar a sequedad en evaporador rotatorio a presión reducida a una temperatura no mayor de 40 °C. Reconstituir con 2 mL de *n*-hexano.

**Revelador** - Anisaldehído sulfúrico (SR).

**Procedimiento** - Aplicar por separado y en bandas 15  $\mu\text{L}$  de la *Solución muestra* y 3  $\mu\text{L}$  de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que el solvente se evapore. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y colocar en estufa a 105 °C durante 5 minutos. El cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe presentar una banda de color violeta con un valor de  $R_f$  aproximado 0,45 ( $R_x$  0,80 respecto del eugenol). Además, debe presentar una banda parduzca de  $R_f$  0,65 ( $R_x$  1,25 respecto del eugenol), debajo de

ésta, una banda anaranjada y por debajo, una banda rosada de menor concentración.

**Materia extraña** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*)

No debe contener más de 2,0 %.

**Cenizas totales** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*)

No debe contener más de 8,0 %.

**Determinación de agua** <120>

*Destilación Azeotrópica.* No debe contener más de 10,0 %, determinado sobre 20 g de Marcela triturada.

**Control higiénico** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*)

Debe cumplir con los requisitos.

**Determinación de aflatoxinas** <110>

Debe cumplir con los requisitos.

**Residuos de pesticidas** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*)

Debe cumplir con los requisitos.

## VALORACIÓN

*Sistema cromatográfico* – Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 362 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,6 mL por minuto.

*Fase móvil* – Metanol y solución de ácido fosfórico 1 % p/v (53:47).

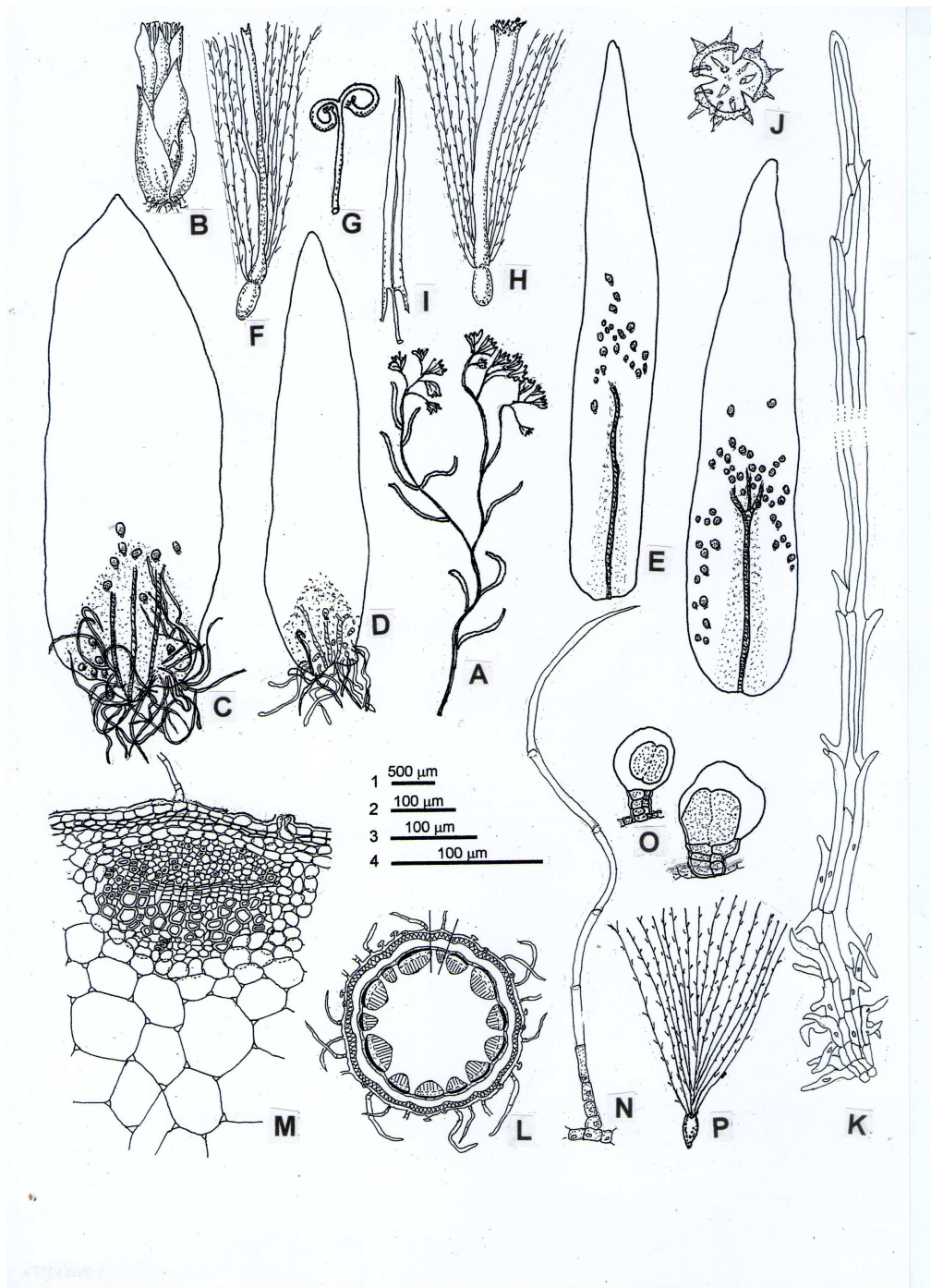
*Preparaciones estándar* - Pesar, por separado, exactamente alrededor de 5,0 mg de quercetina y quercetina-3-metil éter y transferir a sendos matraces aforados de 100 mL. Agregar a cada matraz 30 mL de metanol, agitar hasta disolver y completar a volumen con el mismo solvente. Diluir estas soluciones con *Fase móvil* cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, para obtener concentraciones de 8,0 µg por mL.

*Preparación muestra* – Pesar exactamente alrededor de 5,0 g de droga seca y triturada y extraer a reflujo con 150 mL de etanol al 80 % durante 3 horas. Filtrar, lavar el marco con etanol al 80 %, reunir los extractos y descartar el marco. Evaporar a sequedad el filtrado obtenido en evaporador rotatorio y tomar el residuo cuantitativamente con etanol al 80 %, transfiriéndolo a un matraz aforado de 50 mL. Completar a volumen con el mismo solvente, sonicar durante 5 minutos y filtrar por papel. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz

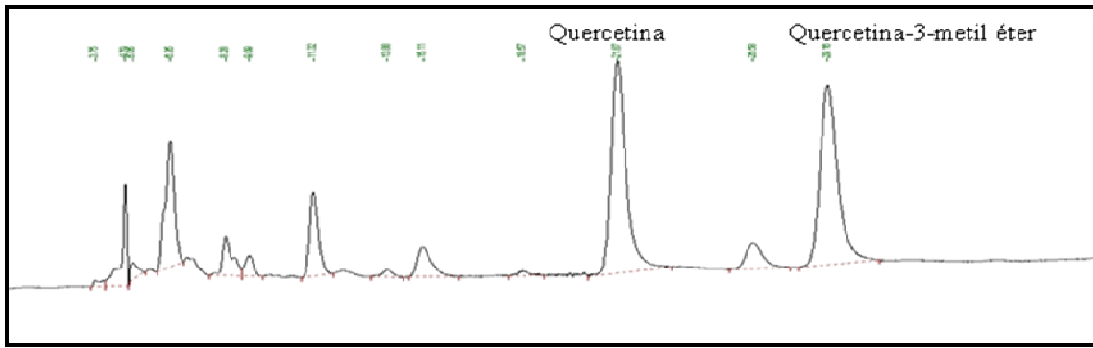
aforado de 25 mL y completar a volumen con el mismo solvente. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con *Fase móvil*. Filtrar a través de membrana de 0,45 µm.

*Procedimiento* - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de cada *Preparación estándar* y de la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a quercetina y quercetina-3-metil éter. Calcular la cantidad en porcentaje de quercetina y quercetina-3-metil éter en la cantidad de material vegetal en ensayo.





*Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Flor. A, rama florida, morfología externa. B, capítulo. C-E, filarias: C, externas. D, medias. E, internas. F, flor del radio pistilada. G, rama estigmática con estigmas truncados con corona de pelos. H, flores del disco perfectas. I, antera sagitada. J, grano de polen esférico con exina espinosa. K, cerda del pappus. L-M: sección transversal del pedúnculo floral. L, esquema. M, detalle de lo indicado en L. N-O: pelos. N, eglandulares, pluricelulares uniseriados. O, glandulares. P, fruto con vilano. Las reglillas corresponden a: 1 a C, D, E, K, L; 2 a M; 3 a O; 4 a J, N.



Perfil cromatográfico (HPLC) del extracto de *Achyrocline satureioides*.

## MENTA, hoja

**Definición** - Menta es la hoja desecada de *Mentha x piperita* L. (Lamiaceae) o sus variedades. La droga entera y la droga fragmentada deben contener no menos de 1,2 por ciento y 0,9 por ciento de aceite esencial, respectivamente, calculado sobre la droga seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

### CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados, almacenados en un sitio fresco y seco.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A - Características macroscópicas** - La hoja es de forma ovado - oblonga a oblongo - lanceolada, de 1,5 a 9 cm de longitud, de ápice agudo, base angosta o redondeada y márgenes aserrados; de color verde claro a verde oscuro; el haz es prácticamente liso y el envés es pubescente. El pecíolo es de 4 a 15 mm de longitud, pubescente.

La droga tiene olor aromático característico, sabor penetrante y produce una sensación refrescante en la boca.

**B - Características microscópicas** - En vista superficial, tanto la epidermis superior como la inferior constan de células de paredes onduladas con estomas diacíticos. Presenta pelos glandulares y no glandulares. Los pelos no glandulares son uniseriados, uni a pluricelulares verrucosos. Los pelos glandulares son de dos tipos: los más grandes se presentan hundidos en depresiones de la epidermis y constan de un pie de una a dos células y una cabeza secretora formada por unas ocho células dispuestas en forma de corona. Los más pequeños constan de un pie de una a dos células con una cabeza secretora de una sola célula.

En sección transversal, ambas epidermis son uniestratificadas. El mesófilo presenta una sola capa de parénquima en empalizada y 3 a 4 capas de células de parénquima esponjoso. La nervadura central consiste en un haz vascular colateral.

**C - Droga en polvo** - Es de color verde claro a verde oliva. Presenta fragmentos de la epidermis con las características y elementos mencionados en *Características microscópicas*; fragmentos del mesófilo y fragmentos de las nervaduras.

**D - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica:**

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

cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

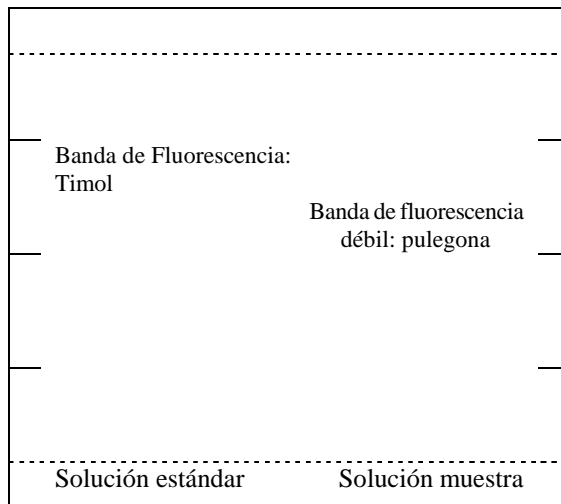
**Fase móvil** - Tolueno y acetato de etilo (95:5).

**Solución estándar** - Disolver 50 mg de mentol, 20 µL de 1,8-cineol, 10 mg de timol y 10 µL de acetato de mentilo en tolueno y diluir hasta 10 mL con el mismo solvente.

**Solución muestra** - A 200 mg de Menta recientemente pulverizada agregar 2 mL de cloruro de metileno, agitar durante algunos minutos y filtrar. Evaporar el filtrado aproximadamente a 40 °C hasta sequedad y disolver el residuo en 0,1 mL de tolueno.

**Revelador** - Anisaldehído sulfúrico.

**Procedimiento** - Aplicar sobre la placa, en bandas y por separado, 10 µL de la *Solución estándar* y 20 µL de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que el solvente se evapore. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm. El cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe presentar una banda de fluorescencia débil, inmediatamente debajo de la banda correspondiente al timol en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar*, correspondiente a pulegona. En el esquema siguiente se muestra la secuencia de bandas presentes en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*. Pueden estar presentes otras bandas.



Pulverizar sobre la placa con el *Revelador* y calentar 5 a 10 minutos entre 100 y 105 °C. Examinar la placa bajo luz visible. El cromatograma obtenido con la *Solución estándar* debe presentar una banda de color azul oscuro a violeta correspondiente al mentol con un valor de  $R_f$  aproximadamente de 0,30; una banda de color azul violeta a marrón correspondiente

al 1,8-cineol con un valor de  $R_f$  aproximadamente de 0,40; una banda rosa correspondiente al timol con un valor de  $R_f$  aproximadamente de 0,48 y una banda violeta azul correspondiente al acetato de mentilo con un valor de  $R_f$  aproximadamente de 0,75. El cromatograma de la *Solución muestra* debe presentar una banda intensa correspondiente al mentol y una banda débil correspondiente al 1,8-cineol. Entre las bandas de 1,8-cineol y de mentol puede presentar una banda naranja correspondiente a piperitona y por encima de la banda de 1,8-cineol, bandas verde azul o verde gris correspondientes a pulegona e isomentona y una banda intensa de color violeta rojo correspondiente a hidrocarburos cerca del frente del solvente. En el esquema siguiente se muestra la secuencia de bandas presentes en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* y la *Solución muestra*. Pueden estar presentes otras bandas.

	Banda violeta rojo intensa: hidrocarburos
Banda violeta azul Acetato de mentilo:	Banda violeta azul: Acetato de mentilo Banda verde azul: mentona
Banda rosa: Timol	Bandas verde azul o verde gris: pulegona e Isomentona
Banda violeta azul a marrón: 1,8-cineol	Banda débil: 1,8-cineol
Banda azul oscuro a violeta: mentol	Banda naranja: piperitona Banda intensa: mentol
Solución estándar	Solución muestra

**Cenizas insolubles en ácido** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*)

No debe contener más de 1,5 %.

**Cenizas totales** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*)

No debe contener más de 15 %.

**Control higiénico** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*)

Debe cumplir con los requisitos.

**Tallos de menta u otras materias extrañas** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*)

La cantidad de tallos cuadrangulares de Menta no debe ser mayor de 5 %; el diámetro de los tallos no debe ser mayor de 1,5 mm; no debe contener más de 2 % de otras materias extrañas y la cantidad de hojas que presenten bandas pardas de *Puccinia menthae* no debe ser mayor de 8 %.

**Determinación de aflatoxinas <110>**

Debe cumplir con los requisitos.

**Determinación de agua <120>**

No debe contener más de 11 %; determinado por destilación sobre 20 g de Menta.

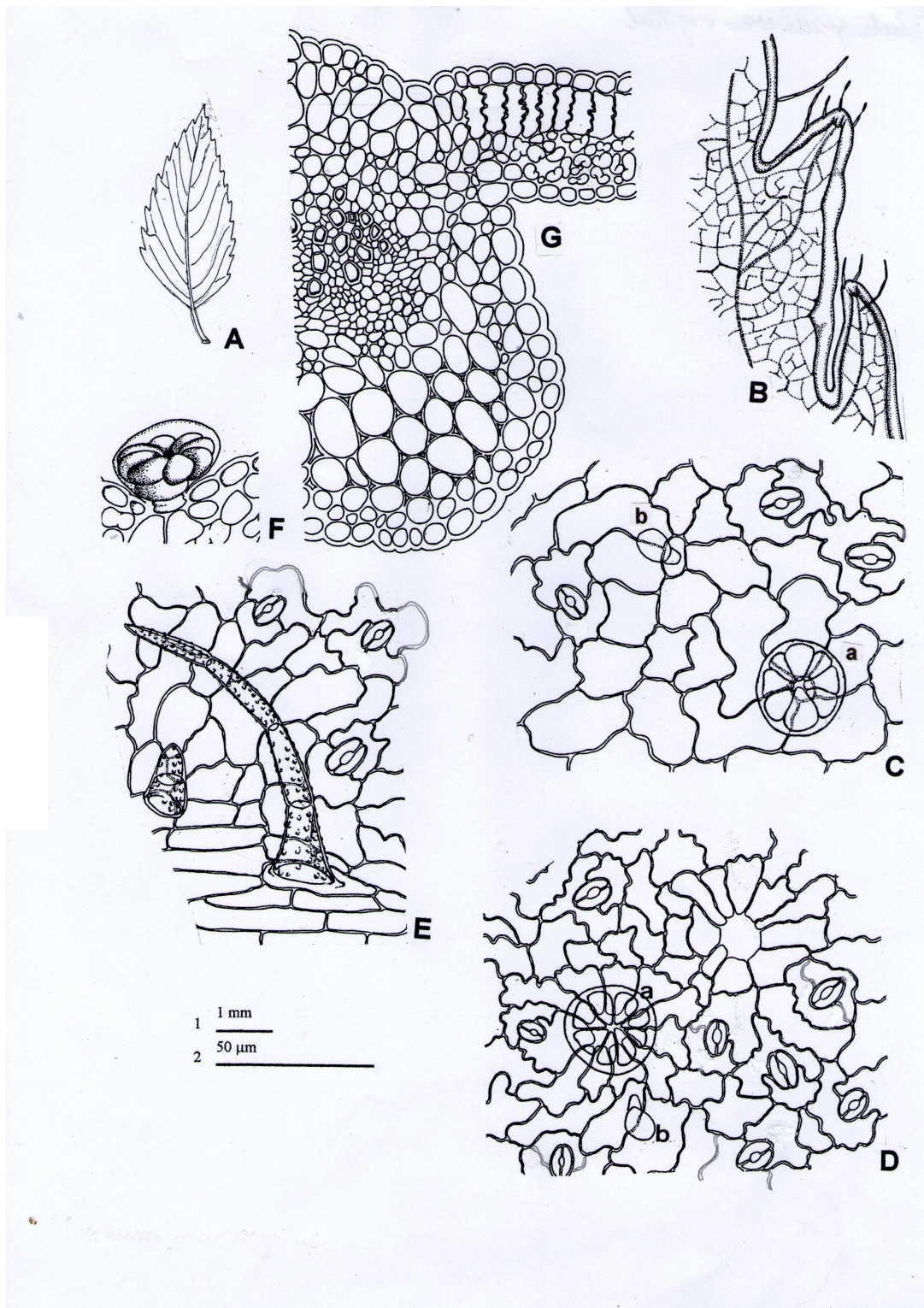
**Impurezas orgánicas volátiles <520>**

Debe cumplir con los requisitos.

## VALORACIÓN

*Aceite volátil*

Realizar la determinación de aceites esenciales (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*). Pesar 20,0 g de Menta recientemente triturada y transferir a un matraz de 500 mL. Destilar con 200 mL de agua y 0,5 mL de xileno en el tubo graduado, a una velocidad de 3 a 4 mL por minuto durante 2 horas.



***Mentha x piperita* L.** A-G: hoja. A-B, morfología externa: A, hoja; B, detalle del margen foliar. C-F: vista superficial de las epidermis: C, epidermis superior con estomas diacíticos y pelos glandulares de pie y cabeza unicelular y de pie unicelular y cabeza de ocho células. D, epidermis inferior con estomas y pelos glandulares similares a los de la epidermis superior. E, con estomas diacíticos y pelo simple pluricelular verrucosos. F, pelo glandular de pie unicelular y cabeza de ocho células. G, sección transversal de la lámina, en la zona del nervio medio con porción de semilimbo, detalle. a, pelo con cabeza de ocho células, b con cabeza unicelular. Las reglillas corresponden, 1 a A; 2 a B-G.

## PASIONARIA, hierba

**Definición** - Pasionaria está constituida por las partes aéreas desecadas, recolectadas durante el período de floración, de *Passiflora caerulea* L. (Passifloraceae). Debe contener no menos de 1,5 por ciento de flavonoides totales expresados como isovitexina calculados sobre la droga desecada.

**Caracteres organolépticos** - Inodora y de sabor amargo.

**Sustancia de referencia** – Isovitecina SR-FA, homoorientina SR FA.

### CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados, almacenados en un sitio fresco, seco y al abrigo de la luz.

### ENSAYOS

#### Identificación

**A** - *Características macroscópicas*. Tallos generalmente delgados, cilíndricos, provistos de zarcillos; hojas simples, 3 a 6 palmatipartidas, acompañadas de 2 estípulas subreniformes, con pecíolo de 8 a 65 mm de largo con 2 a 4 glándulas estipitadas (nectarios). Lámina papirácea a coriácea, de color verde oscuro en la cara superior y verde claro en la inferior, de contorno subovado, glabra, de 20 a 135 mm de largo y 20 a 180 mm de ancho, cada lóbulo es mucronado, con borde entero. Las flores son solitarias de 5 a 10 cm de diámetro, con sépalos subcoriáceos, pétalos membranáceos, de color blanco, blanco verdoso; corona azulada, blanca o morada, estambres con filamentos y anteras verdosas, ovario esférico a elipsoide de color verde claro. Estambres y ovario sostenidos por una columna (androginecóforo).

**B** - *Características microscópicas*. La lámina de la hoja, glabra, en vista superficial muestra ambas epidermis con células poligonales de paredes rectas, sólo en la epidermis inferior se observan estomas anomocíticos y anisocíticos. La sección transversal presenta ambas epidermis con células rectangulares aplanadas tangencialmente, con cutícula lisa y delgada. El mesófilo es dorsiventral con 1 hilera de células en empalizada y 2 a 3 de parénquima esponjoso. En la región del nervio medio se encuentra colénquima laminar en relación con ambas epidermis, el nervio medio está constituido por un haz vascular colateral. El pecíolo en sección transversal es plano convexo, con epidermis similar a la de la lámina, en posición subepidérmica se observa colénquima laminar, los haces vasculares se disponen en círculo. Todos los parénquimas poseen drusas de oxalato de calcio. La epidermis

del tallo es uniestratificada y con características similares a la de la hoja; en posición subepidérmica se observa colénquima laminar, el parénquima cortical está constituido por 7 a 8 estratos de células. Los haces vasculares son colaterales abiertos, la médula es parenquimática y en la porción central las células se lisan. Todos los parénquimas presentan drusas de oxalato de calcio. Los tallos disociados muestran traqueidas y miembros de vasos punteados, éstos últimos con placa terminal oblicua, perforación simple con prolongaciones, miden entre 280 y 300  $\mu\text{m}$  de largo y 80  $\mu\text{m}$  de ancho; fibras que miden entre 800 y 1200  $\mu\text{m}$  de largo y parénquima del xilema. La sección transversal del zarcillo es circular, con estructura caulinar primaria. Los granos de polen son esferoidales, colpados y la exina es reticulada gruesa.

**C** - *Descripción del polvo*: El polvo es de color verde pálido. Se observan fragmentos de ambas epidermis, restos de parénquimas clorofilianos, fragmentos de nervaduras, granos de polen y drusas de oxalato de calcio.

**D** - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver <100> *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Emplear una mezcla recientemente preparada de acetato de etilo, ácido acético, ácido fórmico y agua (100:11:11:26).

*Solución estándar A* – Disolver calentando 1,0 mg de isovitexina en 5,0 mL de metanol.

*Solución estándar B* – Disolver calentando 1,0 mg de homoorientina en 5,0 mL de metanol.

*Solución muestra* – Extraer 5,0 g de Pasionaria pulverizada con 50,0 mL de metanol a reflujo durante 10 min. Enfriar y filtrar.

*Revelador* - Solución de difenilborinato de 2-aminoetilo al 1 % en metanol (A) y solución de polietilenglicol 4000 al 5 % en etanol (B).

*Procedimiento* - Aplicar por separado en bandas, 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución muestra*, 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución estándar A*, y 10  $\mu\text{L}$  de la *Solución estándar B*. Desarrollar y dejar secar durante 5 minutos bajo una corriente de aire. Rociar el cromatograma con el *Revelador*. El cromatograma de la *Solución muestra* debe presentar dos bandas, una amarilla principal con un valor de  $R_f$  de aproximadamente 0,60 y otra amarillenta con un valor de  $R_f$  de aproximadamente 0,70 que se corresponden en posición y color con las bandas correspondiente a homoorientina e isovitexina de las *Soluciones estándar A* y *B*, respectivamente. También se observan siete bandas más atenuadas en

el rango de  $R_f$  de 0,25 a 0,5 (amarillo-anaranjada, amarillo-anaranjada, anaranjada, verdosa, amarillenta, celeste-verdosa y anaranjada). Las tres bandas de  $R_f$  entre 0,40 y 0,50 no se observan en *Passiflora incarnata*. En el esquema siguiente se muestra la secuencia de bandas presentes en los cromatogramas obtenidos. Otras bandas pueden estar presentes.

Frente del solvente		
Isovitexina banda de color amarillo	Homoorientina banda de color amarillo	banda de color amarillo  banda intensa de color amarillo  banda de color anaranjado banda de color celeste verdoso banda de color amarillo banda de color verdoso banda de color anaranjado banda de color amarillo anaranjado
<i>Solución estándar A</i>	<i>Solución estándar B</i>	<i>Solución muestra</i>

**Materia extraña** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*).

No debe contener más de 2 %.

**Cenizas totales** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*)

No debe contener más de 13,0 %.

**Control microbiológico** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*).

Debe cumplir con los requisitos.

**Determinación de aflatoxinas** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*).

Debe cumplir con los requisitos.

**Pérdida por secado** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*).

No debe perder más de 10,0 % de su peso, determinado sobre 1,0 g de droga pulverizada

mediante desecación en estufa a una temperatura entre 100 y 105 °C, durante 2 horas.

**Residuos de pesticidas** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*).

Debe cumplir con los requisitos.

**Sustancia orgánica extraña** (ver 630. *Métodos de Farmacognosia*).

No más de 2,0 %.

## VALORACIÓN

*Solución de ácido bórico y ácido oxálico* - Disolver 2,5 g de ácido bórico y 2,0 g de ácido oxálico en 100 mL de ácido fórmico anhidro.

*Solución madre de la muestra* - Transferir aproximadamente 0,20 g exactamente pesados de Pasionaria pulverizada a un balón de 100 mL y agregar 40,0 mL de etanol al 60 %. Calentar a reflujo en un baño de agua a 60 °C durante 30 minutos. Agitar frecuentemente. Dejar enfriar y filtrar la mezcla a través de una torunda de algodón a un erlenmeyer de 100 mL. Colocar el algodón con el residuo de la droga en el balón, añadir 40,0 mL de etanol al 60 % y calentar reflujo nuevamente en un baño de agua a 60 °C a durante 10 minutos. Dejar enfriar y filtrar. Reunir los filtrados y filtrar, a través de un filtro de papel a un matraz aforado de 100 mL. Completar a volumen con el mismo solvente, lavando el erlenmeyer, el balón y el filtro.

*Solución muestra* - Transferir 5,0 mL de la *Solución madre de la muestra* a un balón. Evaporar a sequedad a presión reducida y suspender el residuo con 10,0 mL de una mezcla de metanol y ácido acético glacial (10:100). Transferir a un matraz aforado de 25 mL, agregar 10 mL de *Solución de ácido bórico y ácido oxálico*, enjuagar el balón con porciones de ácido acético anhidro, transferir los lavados al matraz y diluir volumen con el mismo solvente. Dejar reposar la solución durante 30 minutos.

*Solución de compensación* - Transferir 5,0 mL de la *Solución madre de la muestra* a un balón. Evaporar a sequedad a presión reducida y suspender el residuo con 10,0 mL de una mezcla de metanol y ácido acético glacial (10:100). Transferir a un matraz aforado de 25 mL, agregar 10 mL de ácido fórmico anhidro enjuagar el balón con porciones de ácido acético anhidro, transferir los lavados al matraz y diluir volumen con el mismo solvente. Dejar reposar la solución durante 30 minutos.

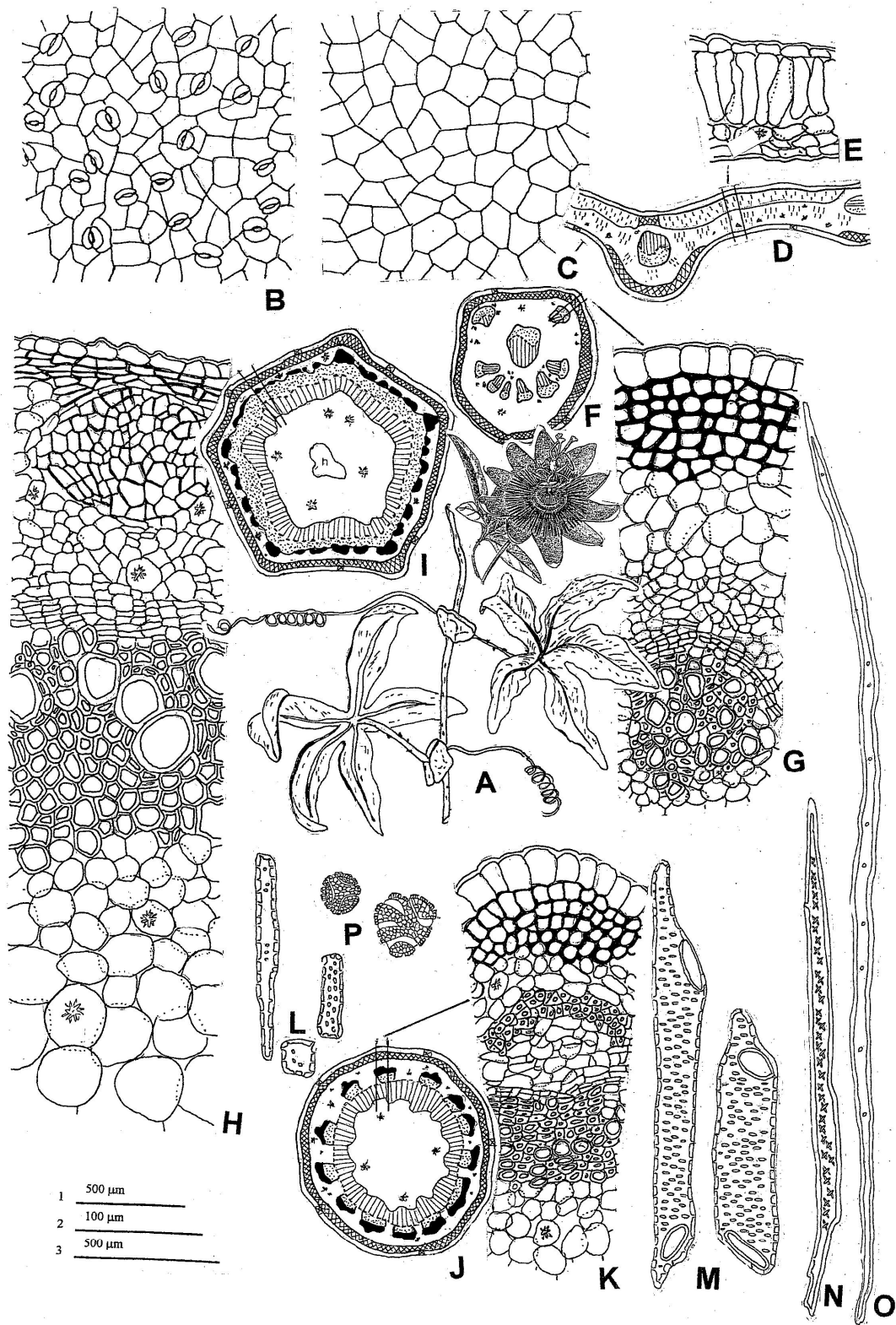
*Procedimiento* - Medir la absorbancia de la *Solución muestra* a 401 nm empleando la *Solución de compensación* para corregir la lectura. Calcular el contenido en porcentaje de flavonoides totales,

expresado como isovitexina ( $E(1\%;1\text{ cm})=628$ ), a partir de la fórmula siguiente:

$$\frac{0,8A}{m}$$

en la cual  $A$  es la absorbancia de la *Solución muestra* corregida,  $m$  la masa de la porción en ensayo en gramos y 0,8 es un factor de corrección que incluye 628 como valor del coeficiente de extinción específico.





*Passiflora caerulea* L. Hierba.

A, vástago y flor morfología externa. B-C, vista superficial de las epidermis, B, superior; C, inferior. D-E, sección transversal lámina; D, representación esquemática. E, detalle de lo indicado en D. F-G: sección transversal del pecíolo. F, representación esquemática; G, detalle de lo indicado en F. H-I sección transversal del tallo. I, representación esquemática. H, detalle de lo indicado en I. J-K, sección transversal del zarcillo. J, representación esquemática; K, detalle de lo indicado en J. L-O: tallo disociado. L, células del parénquima del xilema. M, miembros de vasos. N, traqueida. O, fibra. P, granos de polen. Las reglillas corresponden a 1 a G; 2 a B, C, E, G, H, L-P; 3 a D, F, I.

# **REACTIVOS Y SOLUCIONES**

# REACTIVOS Y SOLUCIONES

## Consideraciones generales

En esta sección se describen los reactivos y las soluciones necesarias para realizar los ensayos y valoraciones de la Farmacopea.

Cuando tales especificaciones no existan y siempre que se indique emplear un grado analítico apropiado, se empleará un reactivo de calidad apropiada disponible comercialmente, preferiblemente que cumpla con normas de calidad reconocidas internacionalmente. Ocasionalmente, uno o varios ensayos adicionales, indicados en el texto, restringen la designación de grado apropiado. En el caso de aquellos reactivos que no son enumerados en esta sección, se pueden obtener especificaciones apropiadas en obras de referencia.

Cuando el nombre de un reactivo especificado en un ensayo o valoración es el mismo que el título de una monografía, y no aparece en las siguientes *Especificaciones de reactivos*, se empleará una sustancia que cumpla los requisitos de la monografía correspondiente.

Los reactivos y soluciones deben conservarse en envases de cierre perfecto, de vidrio resistente u otro material apropiado. Se deben observar cuidadosamente las instrucciones para el almacenamiento en envases inactivos.

La espectrofotometría de absorción y emisión atómica requieren el empleo de varias soluciones estándar de iones metálicos. Mientras las monografías correspondientes proporcionan generalmente instrucciones para la preparación de estas soluciones, se permite el empleo de soluciones estandarizadas de iones preparadas comercialmente, siempre que el analista confirme la aptitud de las soluciones y posea datos que avalen su uso.

## Definiciones

**REACTIVOS** - Son sustancias empleadas como tales o como elementos constitutivos de soluciones y se emplean para la realización de los ensayos y valoraciones del Compendio.

**INDICADORES** - Son reactivos empleados para determinar el punto final en una reacción química, para medir la concentración de ion hidrógeno (pH) o para indicar un cambio de pH. Se enumeran junto con los indicadores y los papeles.

**SOLUCIONES REGULADORAS** - Son soluciones reguladoras del pH.

**SOLUCIONES COLORIMÉTRICAS** - Son soluciones empleadas en la preparación de estándar colorimétricos para comparación. Se abrevian (SC).

**SOLUCIONES DE REACTIVOS** - Son soluciones de reactivos en solventes y concentraciones definidas, apropiadas para los fines especificados. Se abrevian (SR).

**SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS** - Son soluciones de reactivos de concentración conocida empleadas principalmente en determinaciones volumétricas. Las concentraciones se expresan generalmente en función de la normalidad. Se abrevian (SV).

**SOLUCIONES para ENSAYOS LIMITE** - Son soluciones de reactivos en solventes con concentraciones definidas empleadas para ensayos límites y apropiadas para los fines especificados. Se abrevian (SL).

**AGUA** - Como en el resto de la Farmacopea, cuando se menciona *Agua* sin otra calificación, se debe emplear *Agua purificada*. El *Agua libre de dióxido de carbono* es agua purificada calentada a ebullición durante 5 minutos o más y enfriada, protegiéndola de la absorción de dióxido de carbono de la atmósfera.

El *Agua desaireada* empleada para otros propósitos que no sean el ensayo de disolución o de liberación de principios activos, es agua purificada que ha sido tratada de manera de reducir el contenido de aire disuelto por métodos apropiados, por ej., ebullición vigorosa durante 5 minutos y enfriando o aplicando ultrasonido.

**SOLVENTES CROMATOGRÁFICOS y GASES TRANSPORTADORES** - Los procedimientos cromatográficos establecidos en este Compendio pueden requerir el empleo de solventes y gases especialmente purificados para tal uso. Cuando en un procedimiento cromatográfico se emplean solventes y gases, es responsabilidad del analista asegurar la aptitud del solvente o del gas para un uso específico. Las especificaciones de los solventes y gases que aparecen aquí, se refieren a usos analíticos generales y no para uso cromatográfico, en este caso pueden ser necesarios productos especialmente purificados.

## REACTIVOS

En las siguientes especificaciones se aplican estas definiciones. Un *blanco* consta de cantidades iguales de los mismos reactivos, tratados de la misma manera que la muestra. Un *control* es un blanco al cual se le ha agregado la cantidad límite de la sustancia a ensayar o es una solución de comparación preparada según se indica en los ensayos específicos.

Las comparaciones de color y turbidez se deben hacer en tubos de comparación de color que se correspondan lo más estrechamente posible en diámetro interno y en cualquier otro aspecto, según se indica en *Consideraciones generales* de este Compendio. Tales tubos se denominan frecuentemente tubos de Nessler.

Al hacer comparaciones visuales de la densidad de líquidos turbios, compensar las diferencias de color, si fuera necesario, observando la turbidez a través de una columna de agua, cuya profundidad se determina mediante el volumen determinado en la especificación del reactivo. Colocar el agua en tubos de comparación de color y sostener uno de los tubos encima del tubo control y el otro debajo del tubo que contiene la muestra.

Cuando aparece una expresión, como por ej., retener el filtrado se entenderá, a menos que se indique de otro modo, que los lavados del residuo no se agregarán al filtrado obtenido.

#### **ENSAYOS GENERALES PARA REACTIVOS**

Los siguientes ensayos se emplean para analizar los reactivos y así determinar el cumplimiento de las especificaciones de los reactivos individuales y deben emplearse a menos que se indique de otro modo en tales especificaciones.

#### **INTERVALO DE EBULLICIÓN O DE DESTILACIÓN PARA REACTIVOS**

Emplear el siguiente procedimiento para determinar el intervalo de ebullición o de destilación de reactivos, a menos que se indique de otro modo en las especificaciones individuales:

*Aparato* - Emplear un aparato similar al especificado en <240>. *Determinación del intervalo de destilación. Método I*, excepto que el matraz de destilación debe tener una capacidad de 250 mL, un cuello corto y estar conectado al condensador a través de un cabezal de destilación con juntas esmeriladas.

*Procedimiento* - Colocar el matraz de destilación en posición vertical en la perforación de la junta de asbesto y conectarlo al condensador.

Medir 100 mL del líquido que se va a ensayar en una probeta y transferirlo al matraz de ebullición junto con algunos trozos de material poroso. Recolectar el destilado en la probeta. Insertar el termómetro y calentar para destilar a una velocidad de 3 a 5 mL por minuto. Hacer un ensayo preliminar, si fuera necesario, para determinar la velocidad de calentamiento apropiada.

Leer el termómetro cuando hayan destilado aproximadamente 20 gotas y posteriormente a volúmenes de destilado de 5, 10, 40, 50, 60, 90 y

95 mL. Continuar la destilación hasta que se alcance el punto seco.

El *Intervalo de ebullición o destilación* es el intervalo entre las temperaturas a las que destilan 1 mL y 95 mL, respectivamente.

#### **ARSÉNICO EN REACTIVOS**

Para este ensayo, seleccionar reactivos que posean un contenido bajo de arsénico, de manera que un blanco no de lugar a manchas o produzca una apenas perceptible.

*Aparato* - Preparar un generador colocando un tapón de goma perforado en una botella de boca ancha de aproximadamente 60 mL de capacidad. Insertar a través de la perforación un tubo de salida vertical con una longitud total de aproximadamente 12 cm y 1 cm de diámetro a lo largo de la parte superior total (para aproximadamente 8 cm) y con un angostamiento en su extremidad inferior, formando un tubo de aproximadamente 4 cm de longitud y aproximadamente 5 mm de diámetro. La porción más pequeña del tubo debe extenderse levemente por debajo del tapón. Colocar arena lavada o una torunda de algodón purificado en la parte superior a aproximadamente 3 cm de la parte superior del tubo. Humedecer la arena o algodón uniformemente con acetato de plomo (SR) y extraer cualquier exceso de este último de las paredes del tubo. En el extremo superior de este tubo adosar un segundo tubo de vidrio de 12 cm de longitud, con un diámetro interno de 2,5 a 3 mm, por medio de un tapón de goma. Inmediatamente antes de realizar el ensayo, colocar en este tubo una tira de papel de bromuro mercuríco (ver *Indicadores y Papeles*), engarzado con el extremo superior de la tira de manera que permanezca, aproximadamente, a 2 cm por encima del tapón de goma. Limpiar y secar el tubo cada vez que se emplee.

*Solución estándar de arsénico* - Emplear la *Preparación estándar* preparada según se indica en <540>. *Límite de arsénico*.

*Solución muestra* - Agregar 1 mL de ácido sulfúrico a 5 mL de una solución de la sustancia a ensayar (1 en 25) a menos que se indique otra cantidad. Omitir el agregado en el caso de ácidos inorgánicos. A menos que se indique de otro modo, agregar 10 mL de ácido sulfuroso. Evaporar el líquido en un vaso de precipitados, en un baño de vapor, hasta que esté exento de ácido sulfuroso y se haya reducido el volumen a aproximadamente 2 mL.

Diluir con agua a 5 mL para obtener la *Solución muestra*. Las sustancias sometidas a tratamientos especiales, según se indica en las especificaciones individuales del reactivo, pueden emplearse directamente como *Solución muestra*.

*Mancha estándar* - Transferir al generador 5 mL de ioduro de potasio (SR), 2,0 mL de *Solución estándar de arsénico*, 5 mL de cloruro de estaño (SR) y 28 mL de agua. Agregar 1,5 g de cinc granulado (en polvo) e insertar de inmediato el tapón que contiene el tubo de salida. Durante el periodo de ensayo, mantener el generador inmerso en agua a 25 °C para moderar la reacción de tal manera que la mancha tome la forma de una banda distintiva para facilitar la comparación de intensidad de color. Una vez que la evolución de hidrógeno haya continuado durante 1 hora, retirar el papel de bromuro mercúrico para su comparación. Esta mancha representa 2 µg de arsénico.

*Procedimiento* - Transferir al generador 5 mL de ioduro de potasio (SR) y 5 mL de la *Solución muestra* y agregar 5 mL de cloruro estannoso (SR). Colocar el aparato a temperatura ambiente durante un periodo de 10 minutos, a continuación agregar 25 mL de agua y 1,5 g de cinc granulado y proceder según se indica en *Mancha estándar*. Retirar el papel de bromuro mercúrico y comparar la mancha con la *Mancha estándar*: la mancha producida por el producto químico ensayado no excede la *Mancha estándar* en longitud o intensidad de color, indicando no más de 10 ppm de arsénico en la sustancia a ensayar. Dado que la luz, el calor y la humedad pueden hacer que la mancha se borre rápidamente, colocar los papeles en tubos limpios y secos y realizar las comparaciones rápidamente.

*Interferencias* - El Antimonio, si está presente en la sustancia de ensayo, produce una mancha gris. Los sulfitos, sulfuros, tiosulfatos y otros compuestos que liberan sulfuro de hidrógeno o dióxido de azufre cuando se tratan con ácido sulfúrico, se deben oxidar con ácido nítrico y luego reducirse con dióxido de azufre, según se indica en *Solución muestra*, antes de ser colocados en el aparato. Ciertos compuestos de azufre, así como la fosfina, producen una banda amarilla brillante en el papel. Si el material contiene compuestos azufrados, el algodón o la arena humedecidos con acetato de plomo se oscurecerán. En ese caso, repetir la operación, según se indica en *Solución muestra*, sobre una porción de *Solución muestra* recientemente preparada, y asegurar la completa eliminación del ácido sulfuroso. Cuando se ensayen hipofosfitos, asegurarse bien de que se oxide completamente la *Solución muestra*, de otro modo, la evolución de la fosfina puede dar lugar a una mancha amarilla que se puede confundir con el color amarillo anaranjado producido por la arsina. La mancha producida por la fosfina puede diferenciarse de la producida por la arsina si se la humedece con hidróxido de amonio 6 M. Una mancha causada por arsina se torna oscura cuando

es tratada, pero una mancha producida por fosfina no cambia de color.

## CLORURO EN REACTIVOS

*Solución estándar de cloruro* - Disolver 165,0 mg de cloruro de sodio seco en agua para obtener 1 litro de solución. Esta solución contiene el equivalente de 0,10 mg de cloro (Cl) en cada mL.

*Procedimiento* - Neutralizar una solución de la cantidad del reactivo indicada en el ensayo, en caso de que fuera alcalina, en 25 mL de agua o una solución preparada según se indica en el ensayo, con ácido nítrico, empleando papel de tornasol como indicador y agregar 3 mL adicionales de ácido nítrico. Filtrar la solución, si fuera necesario, a través de un papel de filtro previamente lavado con agua, hasta que el papel esté exento de cloruro y agregar 1 mL de nitrato de plata (SR). Mezclar y dejar reposar durante 5 minutos al abrigo de la luz directa. Comparar la turbidez, si la hay, con la producida por un control realizado con cantidades iguales de los mismos reactivos, como si fuera el ensayo final y un volumen de *Solución estándar de cloruro* equivalente a la cantidad de cloruro (Cl) permitida por el ensayo. Ajustar las dos soluciones con agua al mismo volumen, antes de agregar el nitrato de plata (SR), y comparar las turbiedades.

Al ensayar sales de bario, neutralizar la solución que contiene el reactivo, si ésta fuera alcalina, con ácido nítrico y agregar sólo 3 gotas más de ácido nítrico. Realizar el resto del ensayo según se describió previamente.

Al ensayar sales que dan soluciones de color, disolver 2 g del reactivo en 25 mL de agua y agregar 3 mL de ácido nítrico. Filtrar la solución, si fuera necesario, a través de un papel de filtro previamente lavado con agua y fraccionar el filtrado en dos porciones iguales. Tratar una porción con 1 mL de nitrato de plata (SR), dejar reposar durante 10 minutos y, si se produce turbidez, filtrar a través de un papel de filtro lavado hasta obtener un filtrado transparente y emplear el filtrado como blanco. Tratar la otra porción con 1 mL de nitrato de plata (SR), mezclar y dejar reposar durante 5 minutos al abrigo de la luz directa. Comparar la turbidez con la producida por el blanco, mediante el agregado de un volumen de *Solución estándar de cloruro* equivalente a la cantidad de cloruro (Cl) permitido en el ensayo, ajustando ambas soluciones con agua al mismo volumen.

## ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN Y EMISIÓN ATÓMICA PARA REACTIVOS

Se requiere el empleo de la espectrofotometría de absorción y emisión atómica para determinar trazas de calcio, potasio, sodio y estroncio en

algunas *Especificaciones de reactivos*. La aptitud de tales determinaciones depende del empleo de aparatos apropiados. El espectrofotómetro de absorción y emisión atómica más apropiado posee un fototubo sensible al rojo, un fototubo multiplicador, un monocromador, un control para regular el ancho de banda, un interruptor selector y un control de sensibilidad. Se pueden emplear otros tipos de espectrofotómetros, siempre que el analista haya demostrado que el aparato determinará exactamente la cantidad de impurezas admitidas en el reactivo que se va a ensayar.

Los procedimientos requieren una *Solución muestra* y una *Solución control*. Para la *Solución muestra*, se disuelve una cantidad pesada de muestra y se diluye a un volumen determinado. Para la *Solución control*, se disuelve la misma cantidad de muestra, se agregan las cantidades límites de las presuntas impurezas y a continuación, se diluye la solución al mismo volumen determinado para la *Solución muestra*. El espectrofotómetro de absorción y emisión atómica se fija según se indica en los procedimientos generales y luego se ajusta para dar una lectura de emisión tan cercana al 100 % de transmitancia como sea posible en la *Solución control*, a la longitud de onda especificada para la impureza específica. Sin alterar los parámetros del aparato, la emisión de la *Solución muestra* se lee a la misma longitud de onda y a la longitud de onda de fondo especificada. A continuación se emplea la lectura de fondo para corregir la emisión observada en la *Solución muestra* para la emisión, ocasionada por la muestra y el solvente. La muestra ensayada contiene menos del límite de impureza especificado, si la diferencia entre la emisión de fondo observada y la emisión de la *Solución muestra* es menor que la diferencia entre la emisión observada para la *Solución control* y la *Solución muestra*, a la longitud de onda designada para la impureza específica.

#### **Calcio en reactivos**

*Solución estándar de calcio* - Disolver 250 mg de carbonato de calcio en una mezcla de 20 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico diluido y, cuando la disolución se complete, diluir con agua a 1 litro. Esta solución contiene 0,10 mg de calcio (Ca) por mL.

*Procedimiento* - Emplear la *Solución muestra* y la *Solución control* preparadas según se indica en *Procedimiento* del ensayo individual.

Fijar el control de ancho de banda de un espectrofotómetro de absorción y emisión atómica apropiado a 0,03 mm y fijar el interruptor selector a 0,1. Ajustar el aparato para que produzca la

máxima emisión con la *Solución control* en la línea de calcio de 422,7 nm y registrar la transmitancia. Sin cambiar ningún parámetro del aparato, registrar la transmitancia para la emisión de la *Solución muestra* a 422,7 nm. Cambiar el monocromador a la longitud de onda especificada en *Procedimiento* del ensayo individual, y registrar la transmitancia de fondo para la emisión de fondo de la *Solución muestra*: la diferencia entre las transmitancias de la *Solución muestra* a 422,7 nm y a la longitud de onda de fondo no es mayor que la diferencia entre las transmitancias observadas a 422,7 nm para la *Solución muestra* y la *Solución control*.

#### **Potasio en reactivos**

*Solución estándar de potasio* - Disolver 191 mg de cloruro de potasio en unos pocos mL de agua y diluir con agua a 1 litro. Diluir una porción de esta solución con agua en una relación de 1 a 10 para obtener una concentración de 0,01 mg de potasio (K) por mL.

*Procedimiento* - Emplear la *Solución muestra* y la *Solución control*, preparadas según se indica en *Procedimiento* del ensayo individual. [NOTA: al ensayar sales de calcio, emplear un mechero de oxígeno-hidrógeno.]

Fijar el control de ancho de banda de un espectrofotómetro de absorción y emisión atómica apropiado, equipado con un detector sensible al rojo, a 0,1 mm, a menos que se indique de otro modo, y fijar el interruptor selector a 0,1. Ajustar el aparato para que produzca la máxima emisión con la *Solución control* en la línea de potasio a 766,5 nm y registrar la transmitancia. Sin cambiar ningún parámetro del aparato, registrar la transmitancia para la emisión de la *Solución muestra* a 766,5 nm. Cambiar el monocromador a 750 nm, y registrar la transmitancia de fondo para la emisión de fondo de la *Solución muestra*: la diferencia entre las transmitancias de la *Solución muestra* a 766,5 y a 750 nm no es mayor que la diferencia entre las transmitancias observadas a 766,5 nm para la *Solución muestra* y la *Solución control*.

#### **Sodio en reactivos**

*Solución estándar de sodio* - Disolver 254 mg de cloruro de sodio en unos pocos mL de agua y diluir con agua a 1 litro. Diluir una porción de esta solución con agua en una relación de 1 a 10 para obtener una concentración de 0,01 mg de sodio (Na) por mL.

*Procedimiento* - Emplear la *Solución muestra* y la *Solución control* preparadas según se indica en el *Procedimiento* del ensayo individual.

Fijar el control de ancho de banda de un espectrofotómetro de absorción y emisión atómica

apropiado a 0,01 mm y fijar el interruptor selector a 0,1. Ajustar el aparato para que produzca la máxima emisión con la *Solución control* en la línea de sodio a 589 nm y registrar la transmitancia. Sin modificar ningún parámetro del aparato, registrar la transmitancia de la emisión de la *Solución muestra* a 589 nm. Cambiar el monocromador a 580 nm y registrar la transmitancia de fondo para la emisión de fondo de la *Solución muestra*: la diferencia entre las transmitancias para la *Solución muestra* a 589 y a 580 nm no es mayor que la diferencia entre las transmitancias observadas a 589 nm para la *Solución muestra* y la *Solución control*.

### **Estroncio en reactivos**

*Solución estándar de estroncio* - Disolver 242 mg de nitrato de estroncio en unos pocos mL de agua, y diluir con agua a 1 litro. Diluir una porción de esta solución con agua en una relación de 1 a 10 para obtener una concentración de 0,01 mg de estroncio (Sr) por mL.

*Procedimiento* - Emplear la *Solución muestra* y la *Solución control* preparadas según se indica en *Procedimiento* del ensayo individual.

Fijar el control de ancho de banda de un espectrofotómetro de absorción y emisión atómica apropiado a 0,03 mm y fijar el interruptor selector a 0,1. Ajustar el aparato para dar la máxima emisión con la *Solución control* en la línea de estroncio a 460,7 nm y registrar la transmitancia. Sin modificar ningún parámetro del aparato, registrar la transmitancia para la emisión de la *Solución muestra* a 460,7 nm. Cambiar el monocromador a la longitud de onda especificada en *Procedimiento* del ensayo individual y registrar la transmitancia de fondo de la emisión de fondo de la *Solución muestra*: la diferencia entre las transmitancias para la *Solución muestra* a 460,7 nm y a la longitud de onda de fondo no es mayor que la diferencia entre las transmitancias observadas a 460,7 nm para la *Solución muestra* y la *Solución control*.

### **METALES PESADOS EN REACTIVOS**

*Solución estándar de plomo* - Emplear *Solución estándar de plomo* (ver 590. *Límite de metales pesados*). Cada mililitro de esta solución contiene el equivalente a 0,01 mg de Pb.

*Procedimiento* - A menos que se indique de otro modo, determinar el límite de metales pesados del siguiente modo:

- a- Si el límite de metales pesados es 0,0005 % (5ppm), disolver 6,0 g de muestra en agua para obtener 42 mL.
- b- Si el límite de metales pesados es 0,001 % (10ppm) o mayor, o en caso de solubilidad limitada, emplear 4 g, disolver en agua y

llevar a 40 mL, calentando para disolver si fuera necesario.

Para la *Solución control* transferir 7 mL de la solución (a) a un tubo de comparación de color y agregar un volumen de *Solución estándar de plomo* equivalente a la cantidad de plomo admitida en 4 g del reactivo. Diluir con agua a 35 mL y agregar ácido acético diluido, o amoníaco (SR), hasta que el pH, determinado potenciométricamente, sea aproximadamente 3,5. Diluir con agua a 40 mL y mezclar. Transferir los restantes 35 mL de la solución (a) a un tubo de comparación de color igual al empleado para la *Solución control* y agregar ácido acético diluido, o amoníaco (SR), hasta que el pH, determinado potenciométricamente, sea aproximadamente 3,5. Diluir con agua a 40 mL y mezclar. A continuación, agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR) a cada tubo, mezclar y comparar los colores observando hacia abajo a través del tubo de comparación de color contra una superficie blanca. El color en la *Solución muestra* no es más oscuro que el de la *Solución control*.

Si la solución del reactivo está preparada según se especifica en (b), emplear para la *Solución control* 10 mL de la solución y agregarle un volumen de *Solución estándar de plomo* equivalente a la cantidad de plomo admitida en 2 g del reactivo. Diluir los restantes 30 mL de solución (b) con agua a 35 mL y proceder según se indica en el párrafo anterior, comenzando desde donde dice “agregar ácido acético diluido, o amoníaco (SR)...”.

Si el reactivo que se va a ensayar para detectar metales pesados es una sal de un ácido orgánico alifático, sustituir el ácido acético diluido especificado en el método anterior por ácido clorhídrico 1 M.

### **MATERIA INSOLUBLE EN REACTIVOS**

Disolver la cantidad de reactivo especificada en el ensayo en 100 mL de agua, calentar a ebullición, a menos que se indique de otro modo, en un vaso de precipitados cubierto en un baño de vapor durante 1 hora. Filtrar la solución caliente a través de un crisol de vidrio sinterizado de porosidad fina, previamente pesado. Lavar el vaso de precipitados y el filtro con agua caliente, secar a 105 °C, enfriar en un desecador y pesar.

### **PÉRDIDA POR SECADO PARA REACTIVOS**

Determinar según se indica en <680>. *Pérdida por secado*.

### **NITRATO EN REACTIVOS**

*Solución estándar de nitrato* - Disolver 163 mg de nitrato de potasio en agua, agregar agua hasta

obtener 100 mL. Diluir 10 mL de esta solución con agua a 1 litro, para obtener una solución que contenga el equivalente a 0,01 mg de NO<sub>3</sub> por mililitro.

*Solución de sulfato de brucina* - Disolver 600 mg de sulfato de brucina en 600 mL de ácido sulfúrico diluido libre de nitrato (2 en 3), previamente enfriado a temperatura ambiente y diluir con el ácido a 1 litro. [NOTA: preparar el ácido sulfúrico libre de nitratos agregando 4 partes de ácido sulfúrico a 1 parte de agua, calentando la solución hasta que se desprendan vapores densos de trióxido de azufre y enfriándola. Repetir la dilución y el calentamiento tres o cuatro veces.]

*Solución muestra* - Al peso de muestra especificado para el reactivo, disuelto en el volumen designado de agua, agregar *Solución de sulfato de brucina* hasta obtener 50 mL.

*Solución control* - Agregar el peso de muestra especificado para el reactivo, a un volumen de *Solución estándar de nitrato* equivalente al peso de nitrato (NO<sub>3</sub>) especificado para el reactivo y a continuación agregar *Solución de sulfato de brucina* hasta obtener 50 mL.

*Solución blanco* - Emplear 50 mL de *Solución de sulfato de brucina*.

*Procedimiento* - Calentar la *Solución muestra*, la *Solución control* y la *Solución blanco* en un baño de agua hirviendo durante 10 minutos, luego enfriar rápidamente en un baño de hielo a temperatura ambiente. Ajustar la lectura del aparato a cero, a 410 nm, con la *Solución blanco*. Determinar la absorbancia de la *Solución muestra*, registrar el resultado y ajustar el aparato a cero con la *Solución muestra*. Determinar la absorbancia de la *Solución control*: la lectura de absorbancia para la *Solución muestra* no es mayor a la de la *Solución control*.

### COMPUESTOS NITROGENADOS EN REACTIVOS

*Procedimiento* - A menos que se indique de otro modo, detectar compuestos nitrogenados de la siguiente manera: disolver la cantidad especificada de muestra en 60 mL de agua libre de amoníaco, en un matraz de Kjeldahl conectado a través de una trampa a un condensador, cuyo extremo se sumerge en 10 mL de ácido clorhídrico 0,1 M. Agregar 10 mL de solución de hidróxido de sodio (1 en 10) recientemente hervida al matraz de Kjeldahl y 500 mg de alambre de aluminio, cortado en piezas pequeñas, dejar reposar durante 1 hora, evitando la pérdida de amoníaco y la exposición al mismo. Destilar 35 mL y diluir el destilado con agua a 50 mL. Agregar 2 mL de solución de hidróxido de sodio recientemente hervida (1 en 10), mezclar, agregar 2 mL de iodomercuriato de potasio alcalino

(SR) y mezclar nuevamente: el color producido no es más oscuro que el de una *Solución control* que contenga la cantidad agregada de N (como cloruro de amonio), especificada en *Procedimiento* del ensayo individual.

### FOSFATO EN REACTIVOS

*Solución estándar de fosfato* - Disolver 143,3 mg de fosfato monobásico de potasio seco, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, en agua para obtener 1 litro. Esta solución contiene el equivalente a 0,10 mg de fosfato (PO<sub>4</sub>) en cada mililitro.

*Reactivo para fosfato A* - Disolver 5 g de molibdato de amonio en ácido sulfúrico 2 M para obtener 100 mL.

*Reactivo para fosfato B* - Disolver 200 mg de p-metilaminofenol sulfato en 100 mL de agua y agregar 20 g de bisulfito de sodio. Almacenar este reactivo en botellas totalmente llenas, tapadas perfectamente y emplear dentro del mes de su preparación.

*Procedimiento* - [NOTA: los ensayos con la *Solución muestra* y la *Solución control* se hacen en tubos de comparación.] Disolver la cantidad del reactivo especificado en el ensayo o el residuo obtenido después del tratamiento prescrito, en 20 mL de agua, calentando, si fuera necesario. Agregar 2,5 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 7) y diluir con agua a 25 mL. [NOTA: si se prefiere, la muestra o el residuo pueden disolverse en 25 mL de ácido sulfúrico aproximadamente 0,5 N.] Luego agregar 1 mL de *Reactivo para fosfato A* y 1 mL de *Reactivo para fosfato B*, mezclar y dejar reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Comparar el color azul producido con el de una *Solución control* preparada con iguales cantidades de los mismos reactivos que el ensayo con la *Solución muestra* y un volumen de *Solución estándar de fosfato* equivalente a la cantidad de fosfato (PO<sub>4</sub>) establecida en las especificaciones del reactivo.

### RESIDUO DE IGNICIÓN EN REACTIVOS

*Procedimiento* - A menos que se indique de otro modo, determinar el residuo de ignición de la siguiente forma: pesar exactamente entre 1 y 2 g de la sustancia a ensayar en un crisol apropiado, el cual previamente se ha sometido a ignición, enfriado y pesado. Someter a ignición la sustancia, suave y lentamente al principio y luego a una velocidad mayor, hasta que se carbonice totalmente, si la sustancia es orgánica, o hasta que se volatilice completamente, si la sustancia es inorgánica. Si se especifica el empleo de ácido sulfúrico, enfriar el crisol, agregar la cantidad especificada de ácido e incinerar el crisol suavemente hasta que no se desprendan más gases. Luego someter a ignición el



crisol a  $800 \pm 25$  °C, enfriar en un desecador apropiado y pesar. Si no se especifica el empleo de ácido sulfúrico, el crisol no necesita enfriarse pero se puede someter a ignición directamente a  $800 \pm 25$  °C una vez que se haya carbonizado o volatilizado por completo. Continuar la ignición hasta peso constante, a menos que se especifique de otro modo.

Realizar la ignición en una campana extractora bien ventilada, pero proteger de las corrientes de aire y efectuar la combustión completa del carbono a la menor temperatura posible. Se puede emplear una mufla pero su empleo se recomienda para la ignición final a  $800 \pm 25$  °C.

### SULFATO EN REACTIVOS

*Solución estándar de sulfato* - Disolver 181,4 mg de sulfato de potasio, previamente secado a 105 °C durante 2 horas, en agua para obtener 1 litro. Esta solución contiene el equivalente a 0,10 mg de sulfato ( $\text{SO}_4$ ) por mililitro.

*Procedimiento* -

MÉTODO I - Neutralizar una solución de la cantidad del reactivo o residuo indicado en el ensayo en 25 mL de agua, si fuera necesario, o una solución preparada según se indica en el ensayo, con ácido clorhídrico o con amoníaco (SR), empleando papel de tornasol como indicador. Agregar 1 mL de ácido clorhídrico 1 M. Filtrar la solución, si fuera necesario, a través de un papel de filtro previamente lavado con agua y agregar 2 mL de cloruro de bario (SR). Mezclar, dejar reposar durante 10 minutos y comparar la turbidez, si la hubiera, con la producida por una *Solución control* que contiene las mismas cantidades de los mismos reactivos empleados en el ensayo y una cantidad de *Solución estándar de sulfato*, equivalente a la cantidad de sulfato ( $\text{SO}_4$ ) permitida por el ensayo. Ajustar las dos soluciones con agua al mismo volumen antes de agregar el cloruro de bario (SR).

MÉTODO II - Calentar a ebullición la solución preparada según se indica en *Procedimiento* del ensayo individual o el filtrado designado en *Procedimiento*. Agregar 5 mL de cloruro de bario (SR). A continuación digerir la solución en un baño de vapor durante 2 horas y dejar reposar de la noche a la mañana. Si se forma precipitado, filtrar la solución a través de papel de filtro, lavar el residuo con agua caliente, y transferir el papel de filtro que contiene el residuo a un crisol previamente pesado. Carbonizar el papel de filtro, sin quemarlo, y someter a ignición el crisol y su contenido hasta peso constante. Realizar una determinación con un blanco y restar el peso del residuo obtenido para éste del obtenido en la determinación de la muestra para obtener el peso de sulfato de la muestra.

# ESPECIFICACIONES DE RECTIVOS

## A

**Aceite de cedro** (para aclarar preparados microscópicos) - Debe emplearse para este fin, aceite seleccionado y destilado de la madera del cedro rojo, *Juniperus virginiana* Linneo (Fam. Pinaceae). Índice de refracción: aproximadamente 1,504 a 20 °C. Para uso con lentes de inmersión homogénea se requiere un aceite especialmente preparado que tiene un índice de refracción de  $1,5150 \pm 0,0002$ , a 20 °C.

**Aceite mineral** - Emplear *Vaselina líquida*.

**Acetaldehído** -  $\text{CH}_3\text{CHO}$  - (PM: 44,1) - Líquido incoloro. Miscible con agua y alcohol.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,25 mm recubierta con una capa de 1  $\mu\text{m}$  de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a 30 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 30 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta alcanzar 150 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico  $\text{CH}_3\text{CHO}$  no es menor de 99 % del área total.

**Índice de refracción <230>** - Entre 1,330 y 1,334, a 20 °C.

**Acetanilida** -  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$  - (PM: 135,2) - Cristales blancos, con brillo, generalmente en escamas o polvo cristalino blanco. Es inodoro y estable al aire. Poco soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol y cloroformo; soluble en agua hirviendo, éter y glicerina.

**Intervalo de fusión <260>** - Entre 114 y 116 °C.

**Reacción** - Su solución saturada es neutra frente al tornasol.

**Pérdida por secado <680>** - Secar sobre ácido sulfúrico durante 2 horas: no pierde más de 0,5 % de su peso.

**Residuo de ignición** (Ensayo para reactivos) - No más de 0,05 %.

**Acetato cobaltoso** - (*Acetato de Cobalto*) -  $\text{Co}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 249,1) - Cristales rojos en forma de agujas. Soluble en agua y alcohol.

**Materia insoluble** (Ensayo para reactivos) - No más de 1 mg, determinado sobre 5 g disueltos en 100 mL de agua que contiene 2 mL de ácido acético glacial (0,02 %).

**Cloruro** (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,1 mg de Cl (0,01 %).

**Nitrato** - Disolver 500 mg en 10 mL de agua, agregar, con agitación, 10 mL de hidróxido de sodio (SR) y calentar en un baño de vapor durante 30 minutos. Enfriar, diluir a 20 mL con agua, mezclar y filtrar. A 10 mL del filtrado agregar 5 mg de cloruro de sodio, 0,1 mL de índigo carmín (SR) y 10 mL de ácido sulfúrico: el color azul no desaparece por completo en 1 minuto (aproximadamente 0,02 %).

**Sulfato** (Ensayo para reactivos) - *Método II*. El filtrado del ensayo para *Materia insoluble*, excluyendo los lavados, no proporciona más de 2,5 mg de residuo (0,02 %).

**Sustancias no precipitadas por sulfuro de hidrógeno** - Disolver 2 g en aproximadamente 90 mL de agua y agregar 2 g de cloruro de amonio y suficiente amoníaco (SR) para redissolver el precipitado formado. Hacer pasar sulfuro de hidrógeno a través de esta solución hasta que el cobalto precipite completamente. Diluir con agua a 100,0 mL, mezclar y filtrar. Evaporar 50 mL del filtrado casi hasta sequedad, agregar 0,5 mL de ácido sulfúrico y someter a ignición a  $800 \pm 25$  °C hasta peso constante: el residuo no pesa más 3 mg (0,3 % como  $\text{SO}_4$ ).

**Cobre** - Disolver 500 mg en 30 mL de agua y agregar 1 mL de ácido clorhídrico (A). Disolver otros 500 mg en 20 mL de agua y agregar 1 mL de ácido clorhídrico y 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR) (B). No se observa ninguna diferencia en color notoria entre A y B.

**Níquel** - Disolver 1 g en 200 mL de agua, agregar 1 g de citrato de sodio, calentar a ebullición. Agregar 100 mL de una solución alcohólica de dimetilglioxima (1 en 100) luego agregar 15 mL de amoníaco (SR) y dejar reposar de la noche a la mañana. Filtrar a través de un crisol filtrante previamente pesado, lavar con agua luego con alcohol diluido y secar a 105 °C hasta peso constante: el precipitado no pesa más de 25 mg (0,5 %).

**Acetato cúprico** -  $\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  - (PM:199,7) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Acetato de amilo** - (*Acetato de isoamilo*) -  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_5\text{H}_{11}$  - (PM: 130,2) - Líquido claro, incoloro con olor a esencia de banana. Algo soluble en agua. Miscible con alcohol, alcohol amílico y éter. Densidad relativa: aproximadamente 0,87.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - *Método I.* No menos de 90 % destila entre 137 y 142°C.

*Solubilidad en alcohol diluido* - 1,0 mL se disuelve en 20 mL de alcohol diluido para formar una solución transparente.

*Acidez* - Agregar 5,0 mL a 40 mL de alcohol neutralizado y, si se produce color rosado, titular con hidróxido de sodio 0,10 M: no se requieren más de 0,20 mL para restaurar el color rosado (aproximadamente 0,02 % como CH<sub>3</sub>COOH).

*Agua* - 5 mL con 5 mL de disulfuro de carbono proporciona una solución transparente.

**Acetato de amonio** - NH<sub>4</sub>C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub> - (PM: 77,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Acetato de n-butilo** - CH<sub>3</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> - (PM: 116,2) - Líquido transparente, incoloro, de olor característico. Poco soluble en agua; miscible con alcohol. Densidad relativa: aproximadamente 0,88.

*Intervalo de destilación <240>* - No menos de 95% destila entre 123 y 126 °C.

**Acetato de butilo normal** - Ver Acetato de n-butilo.

**Acetato de cadmio** - C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>CdO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O - (PM: 266,5) - Cristales incoloros, transparentes a translúcidos. Inodoro o con leve olor a ácido acético. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol.

*Materia insoluble* (Ensayo para reactivos) - No más de 1 mg, determinado sobre 20 g (0,005 %).

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,01 mg de Cl (0,001 %).

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método II.* Disolver 10 g en 100 mL de agua, agregar 1 mL de ácido clorhídrico y filtrar: el residuo no pesa más de 1,2 mg que el residuo obtenido en un ensayo en blanco (0,005 %).

*Sustancias no precipitadas por sulfuro de hidrógeno* - Disolver 2 g en una mezcla de 135 mL de agua y 15 mL de ácido sulfúrico 1 N, calentar a ebullición y hacer pasar una corriente rápida de sulfuro de hidrógeno a través de la solución a medida que ésta se enfría. Filtrar y a 75 mL del filtrado transparente agregar 0,25 mL de ácido sulfúrico luego evaporar hasta sequedad y someter a ignición suavemente: el residuo pesa no más de 1 mg (0,1 %).

**Acetato de calcio** - Ca(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O - (PM: 176,2) - Polvo cristalino o gránulos de color blanco. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol.

*Materia insoluble* (Ensayo para reactivos) - No más de 1,0 mg, determinado sobre 10 g (0,010 %).

*Alcalinidad y acidez* - A una solución de 2,0 g en 25 mL de agua agregar fenolftaleína (SR): no se produce color rosado. Luego agregar hidróxido de sodio 0,10 M hasta que se produzca color rosado después de agitar: no se requieren más de 0,70 mL de álcali (0,2% como CH<sub>3</sub>COOH).

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,05 mg de Cl (0,005 %).

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método I.* 1 g no presenta más de 0,4 mg de SO<sub>4</sub> (0,04 %).

*Álcalis y magnesio* - Disolver 1 g en 50 mL de agua. Agregar 2 mL de ácido clorhídrico, calentar a ebullición y agregar 35 mL de solución de ácido oxálico (1 en 20). Lentamente neutralizar la solución, mientras se enfría, con agua de amoníaco fuerte luego diluir con agua a 100 mL y dejar reposar durante 4 horas o de la noche a la mañana. Filtrar y a 50 mL del filtrado agregar 5 gotas de ácido sulfúrico, evaporar y someter a ignición hasta peso constante: el residuo no es mayor a 1,5 mg (0,3 % como SO<sub>4</sub>).

*Bario* - Disolver 2 g en 15 mL de agua, agregar 2 gotas de ácido acético glacial, filtrar y agregar al filtrado 0,3 mL de solución de dicromato de potasio (1 en 10): no se produce turbidez dentro de los 10 minutos de preparado (aproximadamente 0,01 %).

*Metales pesados* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,001 %.

*Hierro <580>* - Disolver 500 mg en 47 mL de agua que contiene 2 mL de ácido clorhídrico. La solución no presenta más de 0,01 mg de Fe (0,002 %).

**Acetato de cinc** - Zn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O - (PM: 219,5) - Cristales incoloros o placas blancas, cristalinas, con leve olor a ácido acético. Fácilmente soluble en agua y moderadamente en alcohol.

*Materia insoluble* (Ensayo para reactivos) - 20 g disueltos en 200 mL de agua y 2 mL de ácido acético glacial no presentan más de 1,0 mg de materia insoluble (0,005 %).

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 2 g no presentan más de 0,01 mg de Cl (5 ppm).

*Nitrato* - Disolver 1 g en 10 mL de agua y 50 µl de índigo carmín (SR) y luego agregar 10 mL de ácido sulfúrico: el color azul persiste durante 5 minutos (aproximadamente 0,005 %).

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método I.* Disolver 20 g en 200 mL de agua, agregar 1 mL de ácido clorhídrico y filtrar: el filtrado, con 10 mL de cloruro de bario (SR), no proporciona más de 1,0 mg de residuo (0,002 % como SO<sub>4</sub>).

*Metales alcalinos y alcalino térreos* - Disolver 2 g en 140 mL de agua, agregar 10 mL de agua de amoníaco fuerte, precipitar completamente el cinc

con sulfuro de hidrógeno y filtrar. A 75 mL del filtrado agregar 5 gotas de ácido sulfúrico, evaporar y someter a ignición: el residuo no pesa más de 1 mg (0,1 %).

**Arsénico <540>** - Disolver 6 g en agua: no más de 0,5 ppm.

**Hierro <580>** - Disolver 2 g en 45 mL de agua y agregar 2 mL de ácido clorhídrico: la solución no presenta más de 0,01 mg (5 ppm).

**Plomo <600>** - Disolver 1 g en 20 mL de agua. A 5 mL de la solución, agregar 0,02 mg de Pb y 12 mL de solución de cianuro de potasio (3 en 20) y diluir con agua a 50 mL (A). A los restantes 15 mL agregar 12 mL de la solución de cianuro de potasio y diluir a 50 mL con agua (B). Luego a cada uno agregar 5 gotas de sulfuro de sodio (SR): B no es más oscuro que A (0,004 %).

**Acetato de etilo** -  $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$  - (PM: 88,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Acetato de estroncio** -  $\text{Sr}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 214,7) - Polvo blanco, cristalino. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol.

**Valoración** - Someter a ignición aproximadamente 3 g, exactamente pesados, en un crisol de platino. Enfriar, transferir el crisol con el residuo a un vaso de precipitados y agregar 50 mL de agua y 40,0 mL de ácido clorhídrico 1 M (SV). Calentar a ebullición suavemente durante 30 minutos o más, si fuera necesario, filtrar, lavar con agua caliente hasta que los lavados sean neutros, agregar rojo de metilo (SR) y titular el ácido en exceso con hidróxido de sodio 1 M (SV). Cada mililitro de ácido clorhídrico 1 M equivale a 107,4 mg de  $\text{Sr}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ . Contiene no menos de 99 %.

**Materia insoluble** (Ensayo para reactivos) - No más de 2 mg, determinado sobre 10 g (0,02 %).

**Alcali libre o ácido libre** - Disolver 3 g en 30 mL de agua y agregar 3 gotas de fenolftaleína (SR): no se produce color rosado. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV) hasta color rosado. No se requieren más de 0,30 mL de hidróxido de sodio 0,1 N.

**Bario** - Disolver 1 g en 10 mL de agua y agregar 1 gota de ácido acético glacial y 5 gotas de solución de dicromato de potasio (1 en 10): no se produce turbidez dentro de los 2 minutos de preparado (aproximadamente 0,02 %).

**Calcio** - Someter a ignición 1 g hasta carbonizarlo completamente. Calentar el residuo con una mezcla de 3 mL de ácido nítrico y 10 mL de agua, filtrar, lavar con 5 mL de agua y evaporar el filtrado en un baño de vapor hasta sequedad. Pulverizar el residuo y secar a 120 °C durante 3 horas. Calentar a reflujo el polvo seco con 15 mL

de alcohol absoluto durante 10 minutos, enfriar en hielo y filtrar. Repetir la extracción con 10 mL de alcohol absoluto. Evaporar los filtrados combinados hasta sequedad, agregar 0,5 mL de ácido sulfúrico y someter a ignición: el peso del residuo no es mayor de 10 mg (0,3 % de Ca).

**Cloruro** (Ensayo para reactivos) - 1 g no contiene más de 0,1 mg de Cl (0,01 %).

**Metales pesados** (Ensayo para reactivos) - No más de 0,001 %.

**Hierro <580>** - Disolver 1,0 g en 45 mL de agua y agregar 2 mL de ácido clorhídrico: la solución no contiene más de 0,01 mg de Fe (0,001 %).

**Sales alcalinas** - Disolver 2 g en 80 mL de agua y calentar a ebullición. Agregar un exceso de carbonato de amonio (SR) y calentar a ebullición durante 5 minutos. Diluir con agua a 100 mL y filtrar. Evaporar 50 mL del filtrado y someter a ignición: el residuo, después de corregir por el residuo de ignición a partir de la mitad del volumen del carbonato de amonio (SR) transparente empleada anteriormente, no es mayor de 3 mg (0,3 %).

**Nitrato** - Disolver 1 g en 10 mL de agua, agregar 0,10 mL de índigo carmín (SR) y luego agregar 10 mL de ácido sulfúrico: el color azul persiste durante 5 minutos (aproximadamente 0,01 % de  $\text{NO}_3$ ).

**Acetato de isobutilo** -  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$  - (PM: 116,2) - Líquido transparente, incoloro. Poco soluble en agua. Miscible con alcohol.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,25 mm recubierta con goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 130 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 30 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 180 °C, manteniéndose esa temperatura durante 10 minutos. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico principal no es menor de 99 % del área total.

**Densidad relativa <160>** - Entre 0,863 y 0,868.

**Índice de refracción** - Entre 1,3900 y 1,3920, a 20 °C.

**Acetato de isoflupredona** - (*Acetato de 9- $\alpha$ -Fluoroprednisolona*) -  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FO}_6$  - (PM: 420,5) - Polvo blanco a blanco amarillento. Insoluble en agua; fácilmente soluble en piridina; soluble en alcohol y dioxano; poco soluble en cloroformo. Funde aproximadamente a 240 °C, con descomposición.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C durante 4 horas: no pierde más de 1,0 % de su peso.

**Acetato de magnesio** -  $Mg(C_2H_3O_2)_2 \cdot 4H_2O$  - (PM: 214,5) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Acetato de mentilo** - (*Acetato de 2-isopropil-5-metilciclohexilo*) -  $C_{12}H_{22}O_2$  - Líquido incoloro. Miscible con alcohol y éter. Poco soluble.

*Índice de refracción* <230> - Aprox. 1,447 a 20 °C.

*Temperatura de ebullición* - Aprox. a 225 °C.

*Densidad relativa* <160> -. Aprox. 0,92.

**Acetato de metilo** -  $C_3H_6O_2$  - (PM: 74,1) - Líquido incoloro, de olor característico. Soluble en agua. Miscible con alcohol y éter. Densidad relativa: aproximadamente 0,933.

*Índice de refracción* - Entre 1,3615 y 1,3625, a 20 °C.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - No menos de 95 % destila entre 57 y 58 °C.

**Acetato de mercurio (II)** -  $C_4H_6HgO_4$  - (PM: 318,7) - Cristales blancos, fácilmente solubles en agua, solubles en alcohol.

**Acetato de plomo** -  $Pb(C_2H_3O_2)_2 \cdot 3H_2O$  - (PM: 379,4) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Acetato de potasio** -  $KC_2H_3O_2$  - (PM: 98,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Acetato de sodio** -  $NaC_2H_3O_2 \cdot 3H_2O$  - (PM: 136,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Acetato de sodio anhidro** -  $NaC_2H_3O_2$  - (PM: 82,0) - Masa o polvo blanco grisáceo. Es higroscópico. Fácilmente soluble en agua.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 120 EC hasta peso constante: no pierde más de 3,0 % de su peso.

*Neutralidad* - Disolver 5 g en 100 mL de agua, enfriar a 10 EC y agregar fenolftaleína (SR). Si se produce un color rosado, desaparece al agregar no más de 0,50 mL de ácido clorhídrico 0,020 N. Si no se produce color rosado, al agregar 0,50 mL de hidróxido de sodio 0,020 M se produce un color rosado (aproximadamente 0,02 % de álcali como  $Na_2CO_3$  o aproximadamente 0,012 % de ácido como  $CH_3COOH$ ).

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,1 mg de Cl (0,01 %).

*Metales pesados* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,0015 %.

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método I*. 1 g no presenta más de 0,2 mg de  $SO_4$  (0,02 %).

**Acetato de uranilo** - (*Acetato de uranio*) -  $UO_2(C_2H_3O_2)_2 \cdot 2H_2O$  - (PM: 424,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Acetato de vinilo** -  $CH_3COOCHCH_2$  - (PM: 86,1) - Líquido.

*Valoración* - Inyectar un volumen apropiado en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,25 mm recubierta con una capa de 1  $\mu$ m de espesor de goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 100 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 100 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta alcanzar 150 °C. Se emplea helio como gas transportador. La respuesta del pico de  $CH_3COOCHCH_2$  no debe ser menor de 99,0 % de la respuesta total.

**Acetato mercúrico** -  $Hg(C_2H_3O_2)_2$  - (PM: 318,7) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Acetilacetona** - (*Pentano-2,4-diona*) -  $C_5H_8O_2$  - (PM: 100,1) - Líquido incoloro o amarillento, fácilmente inflamable. Fácilmente soluble en agua; miscible con acetona, alcohol, éter y ácido acético glacial. Densidad relativa: Entre 1,452 y 1,453.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Entre 138 y 140 °C.

**Acetona** -  $CH_3COCH_3$  - (PM: 58,1) - Emplear *Acetona*.

[NOTA: para determinaciones espectrofotométricas al ultravioleta, emplear acetona grado espectrofotométrico.]

**Acetona anhidra** -  $CH_3COCH_3$  - (PM: 58,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Acetonitrilo** - (*Cianuro de metilo*) -  $CH_3CN$  - (PM: 41,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Acetonitrilo para cromatografía** - Emplear un reactivo analítico apropiado que cumpla además con las siguientes especificaciones:

*Pureza mínima* - 99,9 %.

*Transmitancia mínima* - Proceder según se indica en 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*. La transmitancia debe ser de 98 % entre 255 y 420 nm, empleando agua como blanco.

**Acetonitrilo para espectrofotometría** - Emplear un reactivo analítico apropiado, que cumpla también los requisitos del siguiente ensayo.

*Pureza espectral* - Medir en una celda de 1 cm entre 250 y 280 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando aire como blanco: su absorbancia no es mayor a 0,01.

**p-Acetotoluidida** -  $C_9H_{11}NO$  - (PM: 149,2) - Polvo blanco a casi blanco.

*Valoración* - Inyectar un volumen apropiado en un cromatógrafo de gases (ver 100.Cromatografía) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,25 mm recubierta con una capa de 1  $\mu$ m de espesor de goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 230 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 130 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta alcanzar 280 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de  $C_9H_{11}NO$  no es menor de 98,5 % del área total.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 145 y 151 °C.

**Ácido acético** - (Ácido acético 6 N) - Emplear Ácido acético.

**Ácido acético diluido** - (Ácido acético 1 N) - Diluir 60,0 mL de ácido acético glacial con agua hasta obtener 1 litro.

*Residuo de evaporación* - Evaporar 50 mL en un baño de vapor y secar el residuo a 105 °C durante 2 horas: el residuo no pesa más de 1 mg (0,002 %).

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 5 mL no presentan más de 0,01 mg de Cl (2 ppm).

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método I.* 10 mL no presentan más de 0,5 mg de  $SO_4$  (50 ppm).

*Metales pesados* (Ensayo para reactivos) - Evaporar 20 mL en un baño de vapor hasta sequedad. Agregar al residuo 2 mL de ácido, diluir con agua a 25 mL y agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR): cualquier color pardo producido no es más oscuro que el de un control que contiene 0,04 mg de Pb y 2 mL de ácido acético diluido (2 ppm).

**Ácido acético glacial** -  $CH_3COOH$  - (PM: 60,1) - Contiene no menos de 98,0 % p/p de  $CH_3COOH$ .

*Densidad relativa* <160> - Entre 1,052 y 1,053

*Intervalo de destilación* <240> - Entre 117 y 119°C

*Ensayos generales de identificación* <410> - Cumple con los requisitos para *Acetato*.

*Valoración* - Tomar 5,00 g de ácido acético glacial y diluir a 100 mL con agua. Valorar 25 mL de esta solución con hidróxido de sodio 1 M (SV) empleando como indicador 0,5 mL de fenoltaleína (SR).

*Sensibilidad* - A 20 mL agregar aproximadamente 5 mg de cristal violeta: el color de la solución resultante es púrpura.

**Ácido acrílico** -  $C_3H_4O_2$  - (PM: 72,1) - Líquido incoloro. Miscible con agua, alcohol y éter.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100.Cromatografía) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,25 mm recubierta con una capa de 1  $\mu$ m de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 150 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 50 °C, programando un ascenso de 10 °C por minuto hasta alcanzar 200 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico  $C_3H_4O_2$  no es menor de 99 % del área total.

*Índice de refracción* <230> - Entre 1,419 y 1,423, a 20 °C.

**Ácido adípico** -  $C_6H_{10}O_4$  - (PM: 146,1) - Polvo cristalino incoloro a blanco. Poco soluble en agua y ciclohexano; soluble en alcohol, metanol y acetona; prácticamente insoluble en éter de petróleo.

*Valoración* - Pesar exactamente alrededor de 0,3g y disolver en 50 mL de alcohol. Agregar 25 mL de agua, mezclar y titular con hidróxido de sodio 0,5 M (SV) hasta alcanzar un pH de 9,5. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,5 M equivale a 36,54 mg de  $C_6H_{10}O_4$ . Contiene no menos de 98 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 151 y 155 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 2 °C.

**Ácido aminoacético** - (*Glicina*) -  $NH_2CH_2COOH$  - (PM: 75,1) - Polvo blanco, cristalino. Muy soluble en agua; poco soluble en alcohol.

*Compuestos nitrogenados* (Ensayo para reactivos) Determinar mediante el método de Kjeldahl, empleando una muestra previamente secada a 105 °C durante 2 horas. Contiene entre 18,4 y 18,8 % de N, correspondiente a no menos de 98,5 % de  $C_2H_5NO_2$ .

*Materia insoluble* (Ensayo para reactivos) - No más de 1 mg, determinado sobre 10 g (0,01 %).

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,05 %.

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,1 mg de Cl (0,01 %).

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método I.* 2 g no presentan más de 0,1 mg de  $SO_4$  (0,005 %).

*Metales pesados* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,001 %, emplear 5 mL de ácido clorhídrico 1 M para acidificar la solución muestra.

*Hierro* <580> - 1 g, disuelto en 47 mL de agua con 3 mL de ácido clorhídrico, no contiene más de 0,01mg de Fe (0,001 %).

**Ácido *p*-aminobenzoico** - Ver Ácido paraaminobenzoico.

**Ácido 4-amino-2-clorobenzoico** - (PM: 171,6) -  $C_6H_3Cl(NH_2)(COOH)$  - Cristales blancos o polvo blanco cristalino.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 208 y 212 °C.

**Ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico** - (PM: 214,2) -  $C_8H_{10}N_2O_3S$  - Polvo amarillo brillante.

*Impurezas comunes* <510> -

*Fase móvil* - Cloruro de sodio 0,5 M.

*Solución estándar* - Emplear hidróxido de amonio 1 M como solvente.

*Solución muestra* - Emplear hidróxido de amonio 1 M como solvente.

*Revelador* - 1.

**Ácido 4-amino-3-hidroxi-1-naftalensulfónico** -  $C_{10}H_9NO_4S$  - (PM: 239,3) - Polvo color púrpura brillante.

*Solubilidad en hidróxido de amonio* - Disolver 50 mg en 1 mL de hidróxido de amonio: la solución es de color marrón oscuro.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 295 °C, con descomposición.

**Ácido 1,2,4-aminonaftolsulfónico** -  $C_{10}H_9NO_4S$  - (PM:239,3) - Polvo blanco a rosado, algo pardusco. Moderadamente soluble en agua.

*Sensibilidad* - Disolver 100 mg en 50 mL de solución de bisulfito de sodio recientemente preparada (1 en 5), calentando si fuera necesario para favorecer la disolución y filtrar. Agregar 1 mL del filtrado a una solución preparada agregando 2 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 6) y 1 mL de *Reactivo para fosfato A* (ver *Ensayos para reactivos*) a 20 mL de una dilución 1 en 100 de *Solución estándar de fosfato* (ver *Ensayos para reactivos*): se desarrolla un color azul característico a los 5 minutos.

*Solubilidad en solución de carbonato de sodio* - Disolver 100 mg en 3 mL de carbonato de sodio (SR) y agregar 17 mL de agua: sólo quedan trazas sin disolver.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - A 1 g agregar 0,5 mL de ácido sulfúrico y someter a ignición a  $800 \pm 25$  °C hasta peso constante: el residuo no pesa más de 5 mg (0,5 %).

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método I*. Calentar 500 mg con una mezcla de 25 mL de agua y 2 gotas de ácido clorhídrico en un baño de vapor durante 10 minutos. Enfriar, diluir con agua a

200 mL y filtrar: 20 mL del filtrado no contienen más de 0,25 mg de  $SO_4$  (0,5 %).

**Ácido aminopropiónico** - ( *$\beta$ -Alanina*) -  $C_3H_7NO_2$  - (PM: 89,1) - Debe contener no menos de 99,0 % de  $C_3H_7NO_2$ . Polvo cristalino blanco, fácilmente soluble en agua, poco soluble en alcohol, prácticamente insoluble en acetona y éter.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 200 °C, con descomposición.

**Ácido 3-aminosalicílico** -  $C_7H_7NO_3$  - (PM: 153,1) - Polvo color gris.

*Valoración* -

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor

*Fase móvil* - Butanol, agua y ácido acético (60:25:15).

*Procedimiento* - Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: se observa una sola mancha, con trazas de impurezas.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 240 °C, con descomposición.

**Ácido benzoico** -  $C_6H_5COOH$  - (PM: 122,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido 4,4'-bis(4-amino-1-naftilazo)-2,2'-etilbenodisulfónico** -  $C_{34}H_{26}N_6O_6S_2$  - (PM: 678,7) - Emplear uno de grado apropiado.

**Ácido bis(2-etilhexil)fosfórico** - [*bis(2-etilhexil)fosfato*.] -  $[CH_3(CH_2)_3CH(C_2H_5)CH_2]_2HPO_4$  - (PM: 322,4) - Líquido amarillo brillante, viscoso. Insoluble en agua; fácilmente soluble en cloroformo y acetato de etilo. Índice de refracción:aproximadamente 1,443. Densidad relativa: aproximadamente 0,997.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 250 mg, exactamente pesados, en 50 mL de dimetilformamida, agregar 3 gotas de solución de azul de timol (1 en 100) en dimetilformamida . Titular con metóxido de sodio 0,1 M (SV) hasta punto final azul. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de metóxido de sodio 0,1 M equivale a 32,24 mg de  $(C_8H_{17})_2HPO_4$ . Contiene entre 95 y 105 %.

*Solubilidad* - 1 volumen se disuelve en 9 volúmenes de cloroformo para proporcionar una solución transparente y 1 volumen se disuelve en 9 volúmenes de acetato de etilo para proporcionar una solución transparente.

*Color* - Una solución (1 en 100) en cloroformo presenta una absortividad no mayor de 0,03, a 420 nm.

**Ácido bórico** -  $\text{H}_3\text{BO}_3$  - (PM: 61,8) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido 4-(butilamino)benzoico** -  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  - (PM: 193,3) - [4740-24-3]. Emplear uno de grado apropiado.

**Ácido butírico** -  $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$  - (PM: 88,1) - Líquido transparente, incoloro a débilmente amarillo. Miscible con agua y metanol.

*Valoración* - Pesar exactamente alrededor de 500 mg, transferir a un recipiente apropiado, agregar 30 mL de agua y mezclar. Agregar 40 mL de agua y mezclar. Agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV). Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 8,81 mg de  $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ ; no debe contener menos de 99,0 % de  $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ .

**Ácido cafeico** - (*Ácido (E)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-propenoico*) -  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$  - (PM: 180,2) - Cristales o placas blancos o casi blancos, fácilmente solubles en alcohol y agua caliente; solubles en agua fría.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 225 °C, con descomposición.

*Absorción ultravioleta* <470> - Una solución de pH 7,6 recientemente preparada presenta dos máximos de absorción a 293 y 329 nm, respectivamente.

**Ácido calconacarboxílico** - (*Ácido 2-hidroxi-1-(2-hidroxi-4-sulfo-1-naftilazo)-3-naftalenocarboxílico*) -  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 492,5) - Polvo pardo negruzco. Moderadamente soluble en soluciones diluidas de hidróxido de sodio; poco soluble en agua; muy poco soluble en acetona y alcohol.

**Ácido d-10-canforsulfónico** -  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$  - (PM: 232,3) - Emplear un reactivo de grado apropiado.

**Ácido dl-10-canforsulfónico** -  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$  - (PM: 232,3) - Cristales o polvo blanco a casi blanco. Es ópticamente inactivo.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 199 °C, con descomposición.

**Ácido cianoacético** -  $\text{C}_3\text{H}_3\text{NO}_2$  - (PM: 85,1) - Sólido cristalino con un color entre blanco y amarillo claro. Muy soluble en agua.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 300 mg, exactamente pesados, en 25 mL de agua y 25 mL de alcohol. Titular con hidróxido de sodio (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a  $\text{C}_3\text{H}_3\text{NO}_2$ . Contiene no menos de 99 %.

**Ácido (1,2-ciclohexilendinitrilo)tetraacético** - (*trans-1,2-diaminociclohexano-N,N',N',N'-tetraacético*) -  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$  - (PM: 364,4) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido cítrico** - Emplear la forma monohidratada de *Ácido Cítrico*.

**Ácido cítrico anhidro** -  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$  - (PM: 192,1) - Emplear Ácido cítrico anhidro de grado apropiado.

**Ácido clorhídrico** - HCl - (PM: 36,5) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido clorhídrico diluido (10 %)** - Preparar mezclando 226 mL de ácido clorhídrico con agua en cantidad suficiente hasta obtener 1 litro.

**Ácido clorhídrico libre de plomo** - HCl - (PM: 36,5) - Emplear un reactivo analítico apropiado que cumpla con los siguientes ensayos.

*Emisión atómica* <440> -

*Ácido nítrico* - Someter a destilación sin ebullición ácido nítrico.

*Soluciones estándar* - Emplear Solución de plomo (0,1 ppm) (SL) y diluir con *ácido nítrico*.

*Solución muestra* - Evaporar 200 g de la muestra en ensayo en un crisol de cuarzo hasta casi sequedad. Recolectar el residuo con 5 mL de *ácido nítrico* y evaporar hasta sequedad. Recolectar el residuo con 5 mL de *ácido nítrico*.

*Procedimiento* - Proceder según se indica en *Método 1*, determinando la intensidad de emisión a 220,35 nm. El límite es 20 ppm.

**Ácido cloroacético** -  $\text{C}_2\text{H}_3\text{ClO}_2$  - (PM: 94,5) - Cristales blancos o incoloros, deliquescentes. Muy solubles en agua; solubles en alcohol y éter.

**Ácido 2-cloro-4-aminobenzoico** - Ver Ácido 4-Amino-2-clorobenzoico.

**Ácido 4-clorobenzoico** -  $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{COOH}$  - (PM: 156,6) - Sólido blanco, cristalino.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 700 mg, exactamente pesados, en una mezcla de 100 mL de alcohol caliente y 50 mL de agua. Titular con hidróxido de sodio 0,5 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,5 M equivale a 78,28 mg de  $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{COOH}$ . Contiene no menos de 98 %.

*Solubilidad* - 1 g disuelto en 25 mL de hidróxido de sodio 0,5 M proporciona una solución transparente y completa.

**Ácido clorogénico** -  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_9$  - (PM: 354,3) - Polvo blanco o casi blanco. Emplear uno de grado apropiado.

*Valoración* -



*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Alcohol butílico, agua y ácido acético (60:25:15).

*Procedimiento* - Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm.

**Ácido cloroplatínico** -  $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 517,9) - Emplear Ácido cloroplatínico hexahidrato de grado apropiado.

**Ácido 5-cloro salicílico** -  $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}_3$  - (PM: 172,6) - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en metanol.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. a 173 °C.

**Ácido cromotrópico** - (*Ácido 1,8-Dihidroxinaftaleno-3,6-disulfónico*) -  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_8\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 356,3) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido 2,6-diclorofenilacético** -  $\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_2$  - (PM: 205,0) - Polvo blanco.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,25 mm recubierta con una capa de 1  $\mu\text{m}$  de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 250 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 150 °C y se programa un ascenso de 10°C por minuto hasta 280 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de  $\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_2$  no es menor de 97 % del área total.

**Ácido 2,5-dihidroxibenzoico** -  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$  - (PM: 154,1) - Polvo casi blanco. Fácilmente soluble en alcohol dando una solución transparente de color amarillo muy claro.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 75 mg, exactamente pesados, en 30 mL de metanol. Lentamente agregar 40 mL de agua. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 15,41 mg de  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$ . Contiene no menos de 99 %.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 207 °C, con descomposición.

**Ácido dimercaptosuccínico** - (PM: 182,2) -  $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{SH})\text{CH}(\text{SH})\text{COOH}$  - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido esteárico** -  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$  - (PM: 284,5) - Cristales duros, blancos o polvo amorfo, blanco. Fácilmente soluble en cloroformo y éter; soluble en alcohol y éter de petróleo.

*Temperatura de solidificación* <180> - Entre 67 y 69 °C.

*Índice de acidez* <480> - Entre 196 y 199.

*Índice de iodo* <480> - No más de 1.

*Índice de saponificación* <480> - Entre 197 y 200.

*Ácido palmítico* - Determinar según se indica en *Valoración de Ácido esteárico*: contiene no más de 5,0 %.

**Ácido fluorhídrico** - HF - (PM: 20,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido fórmico** - HCOOH - (PM: 46,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado, 88 %.

**Ácido fórmico anhidro** - HCOOH - (PM: 46,0) - Debe contener no menos de 98,0 % de  $\text{CH}_2\text{O}_2$ . Líquido incoloro, corrosivo, miscible con agua y alcohol.

*Densidad relativa* <160> - Aprox. 1,22 a 20 °C.

*Valoración* -

Pesar exactamente una matraz cónico que contenga 10 mL de agua. Agregar 1 mL de ácido fórmico anhidro y pesar nuevamente. Agregar 50 mL de agua y titular con hidróxido de sodio 1 M en presencia de 0,5 mL de fenofaleína (SR1). Cada mL de hidróxido de sodio 1 M consumido equivale a 46,03 mg de  $\text{CH}_2\text{O}_2$ .

**Ácido fórmico, 96 %** - HCOOH - (PM: 46,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado, 96 %.

**Ácido fosfomolibdico** - (PM: 3.939,5) - Aproximadamente  $20\text{MoO}_3 \cdot \text{P}_2\text{O}_5 \cdot 51\text{H}_2\text{O}$  - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido fosfórico** -  $\text{H}_3\text{PO}_4$  - (PM: 98,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido fosfórico diluido** - Ácido fosfórico al 10 %.

**Ácido fosforoso** -  $\text{H}_3\text{PO}_3$  - (PM: 82,0) - Masa cristalina blanca muy higroscópica y delicuescente; se oxida lentamente por el oxígeno (aire) a  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Cristales ortorrómbicos inestables, solubles en alcohol, agua y una mezcla de éter y alcohol (3:1).

*Densidad relativa* <160> - Aprox. 1,654.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 73 °C.

**Ácido fosfotúngstico** - (PM: 6.624,9) - Aproximadamente  $24\text{WO}_3 \cdot \text{P}_2\text{O}_5 \cdot 51\text{H}_2\text{O}$  - Cristales verdes, blancos o amarillentos o polvo cristalino. Soluble en agua, alcohol y éter.

*Materia insoluble* (Ensayo para reactivos) - No más de 1 mg, determinado sobre 5 g (0,02 %).

**Cloruro** (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,3 mg de Cl (0,03 %).

**Nitrato** - Disolver 500 mg en 10 mL de agua y agregar aproximadamente 10 mg de cloruro de sodio, 0,1 mL de índigo carmín (SR) y 10 mL de ácido sulfúrico: el color azul no desaparece dentro de 1 minuto (aproximadamente 0,01 %).

**Sulfato** (Ensayo para reactivos) - *Método I*. 500mg no presentan más de 0,1 mg de SO<sub>4</sub> (0,02 %).

**Ácido ftálico** - C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub> - (PM: 166,1) - Polvo cristalino entre incoloro y blanco. Soluble en alcohol y metanol; poco soluble en agua; prácticamente insoluble en cloroformo.

**Valoración** - Transferir aproximadamente 2,8 g, exactamente pesados, a un erlenmeyer de 250 mL, y agregar 50,0 mL de hidróxido de sodio 1 M(SV). Agregar 25 mL de agua y calentar en una placa calefactora hasta que la disolución se complete. Agregar fenoltaleína (SR) y titular el hidróxido de sodio en exceso con ácido sulfúrico 0,5 M (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 1 M equivale a 83,06 mg de C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Contiene no menos de 98 %.

**Intervalo de fusión** <260> - Entre 205 y 209 °C, con descomposición, empleando un tubo capilar cerrado.

**Ácido gálico** - C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OH)<sub>3</sub>COOH · H<sub>2</sub>O - (PM: 188,1) - Cristales o polvo blanco, o casi blanco. Moderadamente soluble en agua fría; muy soluble en agua hirviendo y alcohol.

**Distinción con ácido tánico** - Su solución fría, saturada, no colorea ni precipita soluciones de sales ferrosas puras y no proporciona precipitado con gelatina (SR).

**Materia insoluble** (Ensayo para reactivos) - 10 g, disuelta en 300 mL de agua caliente, presentan no más de 1 mg de materia insoluble (0,01 %).

**Residuo de ignición** - Incinerar 10 g, enfriar, agregar 1 mL de ácido sulfúrico e incinerar nuevamente: el residuo no pesa más de 1 mg (0,01 %).

**Sulfato** - Disolver 2 g en 50 mL de agua caliente, enfriar en agua con hielo mientras se agita y filtrar. Diluir el filtrado a 50 mL y a 25 mL del filtrado agregar 1 mL de ácido clorhídrico 1 M y 2 mL de cloruro de bario (SR). La turbidez producida en 10 minutos no excede la de un estándar que contiene 0,05 mg de sulfato (SO<sub>4</sub>), 1 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 12) y 2 mL de cloruro de bario (SR) (0,005 %).

**Ácido glicirrónico** - (Ácido glicirretínico;  
Ácido glicirrético; Ácido

**12,13-Dideshidro-3β-hidroxi-11-oxo-30-oleanoico**  
- C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub> - (PM: 470,7) - Mezcla de Ácido α-glicirrónico y Ácido β-glicirrónico con predominio del isómero β. Polvo blanco a pardo amarillento; soluble en ácido acético glacial y alcohol, prácticamente insoluble en agua.

**Rotación específica** <170> - Entre + 145° y + 155°, determinado sobre una solución de 10,0 g por litro en alcohol.

**Valoración** -

**Fase estacionaria** - Emplear una placa para cromatografía en placa delgada (ver *100. Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia con 0,25 mm de espesor.

**Fase móvil** - Cloroformo y metanol (95:5).

**Revelador** - Anisaldehído (SR1).

**Solución muestra** - Ácido glicirrónico 5 g por litro en una mezcla de cloroformo y metanol (1:1).

**Procedimiento** - Aplicar sobre la placa 5 mL de la *Solución muestra*. Desarrollar el cromatograma hasta que el frente de solvente haya recorrido aproximadamente la mitad de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, dejar secar y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: el cromatograma debe presentar una mancha oscura con un valor de R<sub>f</sub> de aproximadamente 0,3 correspondiente al ácido β-glicirrónico y una mancha más pequeña con un valor de R<sub>f</sub> de aproximadamente 0,5 correspondiente al ácido α-glicirrónico. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar entre 100 y 105 °C durante de 10 minutos: las dos manchas deben producir coloración violeta. Puede aparecer entre ambas una mancha más pequeña con la misma coloración.

**Ácido D-glucónico, 50 % en agua** - C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub> - (PM: 196,2) - Líquido amarillo pálido.

**Valoración** - Diluir aproximadamente 200 mg de la solución, exactamente pesada, con 30 mL de agua. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 19,62 mg de C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>. Contiene no menos de 49,0 %.

**Índice de refracción** - Entre 1,4160 y 1,4180, a 20 °C.

**Rotación específica** <170> - Entre + 9,9° y + 1,9°, determinado sobre la solución tal cual, a 20 °C.

**Ácido p-hidroxibenzoico** - C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub> - (PM: 138,1) - Cristales blancos.

**Valoración** - Transferir aproximadamente 700 mg, exactamente pesados a un envase apropiado y disolver en 50 mL de acetona. Agregar 100 mL de

agua, mezclar y titular con hidróxido de sodio 0,5 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,5 M equivale a 69,06 mg de  $C_7H_6O_3$ . Contiene no menos de 97 %.

*Punto de fusión* <260> - 216 °C, con un intervalo de fusión de 2 °C.

**Ácido 4-hidroxibenzoico isopropil éster** - (PM: 180,2) -  $HOC_6H_4COOCH(CH_2)_2$  - Emplear uno de grado apropiado.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 84 y 87 °C.

**Ácido 4-hidroxisoftálico** -  $C_8H_6O_4$  - (PM: 182,1) Agujas ramificadas incoloras. Fácilmente soluble en alcohol y éter.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 308 y 310 °C, con descomposición a una temperatura entre 314 y 315 °C.

**Ácido hipofosforoso, 50 %** - (*Ácido hipofosforoso*) -  $HPH_2O_2$  - (PM: 66,0) - Líquido incoloro a débilmente amarillo. Miscible con agua y alcohol.

*Valoración* - Pesar exactamente 4 mL, diluir con 25 mL de agua y agregar rojo de metilo (SR). Titular con hidróxido de sodio 1 M (SV). Cada mililitro de hidróxido de sodio 1 M equivale a 66,00 mg de  $HPH_2O_2$ . Contiene no menos de 48 %.

*Cloruro* - Agregar 0,2 mL a una mezcla de 10 mL de nitrato de plata (SR) y 5 mL de ácido nítrico y calentar hasta que no se generen gases pardos: cualquier residuo blanco insoluble es mínimo.

*Fosfato* - Diluir 1 mL con agua a 50 mL, alcalinizar con amoníaco (SR), filtrar si se forma un precipitado y agregar al filtrado 5 mL de mezcla de magnesia (SR): no más que un leve precipitado se forma dentro de los 5 minutos.

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método I*. Diluir 1 mL con agua a 50 mL: 20 mL de solución no presentan más de 0,2 mg de  $SO_4$ .

**Ácido iodhídrico** - HI - (PM: 127,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado (conteniendo no menos de 47,0 % de HI).

**Ácido iódico** -  $HIO_3$  - (PM: 175,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido lactobiónico** -  $C_{12}H_{22}O_{12}$  - (PM: 358,3) - Polvo cristalino blanco. Fácilmente soluble en acetona; prácticamente insoluble en alcohol.

*Punto de fusión* - Aprox. a 115 °C.

**Ácido litocólico** -  $C_{24}H_{40}O_3$  - (PM: 376,6) - Polvo blanco.

*Valoración* -

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Tolueno, 1,4-dioxano y ácido acético (15,2:4,2:0,6).

*Revelador* - Ácido sulfúrico y metanol (1:1).

*Procedimiento* - Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar a 110 °C durante 20 minutos. Examinar la placa visualmente y bajo luz ultravioleta a 366 nm.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 184 y 186 °C.

**Ácido maleico** -  $C_4H_4O_4$  - (PM: 116,1) - Polvo blanco, inodoro, cristalino. Fácilmente soluble en agua, alcohol; soluble en éter.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 2 g, exactamente pesados, en 100 mL de agua y titular con hidróxido de sodio 1 M (SV), empleando fenolftaleína (SR) como indicador. Cada mililitro de hidróxido de sodio 1 M equivale a 58,04 mg de  $C_4H_4O_4$ . Contiene no menos de 99 % de  $C_4H_4O_4$ , calculado sobre la sustancia seca.

*Pérdida por secado* - Secar al vacío sobre pentóxido de fósforo durante 2 horas: no pierde más de 1,5 % de su peso.

*Residuo de ignición* <270> - No más de 0,1 %.

**Ácido metacrílico** - Emplear uno de grado apropiado.

**Ácido metafosfórico** - (*Metafosfato ácido de sodio vítreo*) -  $HPO_3$  - (PM: 80,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido metanosulfónico** -  $CH_3O_3S$  - (PM: 96,1) - Emplear uno de grado apropiado.

**Ácido 5-metoxi-2-metil-3-indolacético** - (PM: 219,2) -  $C_{12}H_{13}NO_3$  - Polvo casi blanco.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 110 mg, exactamente pesados, a un vaso de precipitados de 100 mL. Agregar 30 mL de metanol y disolver mediante agitación. Agregar 40 mL de agua y mezclar. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 21,92 mg de  $C_{12}H_{13}NO_3$ . Contiene no menos de 98 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 161 y 168 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 3 °C.

**Ácido molíbdico** - (*Ácido molíbdico al 85 %*) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido monocloroacético** -  $CH_2ClCOOH$  - (PM: 94,5) - Cristales incoloros o blancos,

delicuescentes, inodoros en frío. Muy soluble en agua; soluble en alcohol y éter. Almacenar en envases bien cerrados, en un sitio fresco.

*Valoración* - Pesar exactamente alrededor de 3 g, transferirlos a un envase apropiado y disolver en 50 mL de agua. Agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 M (SV). Cada mililitro de hidróxido de sodio 1 M equivale a 94,50 mg de  $\text{CH}_2\text{ClCOOH}$ . Contiene no menos de 99,0 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 61,0 y 64,0 °C.

*Materia insoluble* - No más de 1,0 mg, determinado sobre 10 g (0,010 %).

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 5,0 g; el residuo no pesa más de 1,0 mg (0,02 %). [NOTA: retener el residuo.]

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,01 mg de Cl (0,001 %).

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método I*. 1 g no presenta más de 0,2 mg de  $\text{SO}_4$  (0,02 %).

*Metales pesados* (Ensayo para reactivos) - Ensayar 2,0 g; no más de 0,001 %.

*Hierro* <580> - Digerir el residuo remanente del ensayo para *Residuo de ignición* con 6 mL de ácido clorhídrico en un baño de vapor hasta disolución completa luego diluir con agua a 150 mL. A 10 mL de la solución agregar 1,5 mL de ácido clorhídrico y diluir con agua a 47 mL: la solución no presenta más de 0,01 mg de Fe (0,003 %).

**Ácido 2-naftalenosulfónico** -  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$  - (PM: 226,3) - Cristales casi blancos a gris claro. Soluble en agua.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 1 g, exactamente pesado, en 100 mL de agua, agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 22,63 mg de  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Contiene no menos de 98,0 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 122 y 126 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 2 °C.

**Ácido**  
**N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-2-etanosulfónico**  
- Ver HEPES.

**Ácido nicotínico** - Emplear *Niacina*.

**Ácido nítrico** -  $\text{HNO}_3$  - (PM: 63,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido nítrico fumante** - (*Ácido nítrico al 90 %*) -  $\text{HNO}_3$  - (PM: 63,0) - Emplear Ácido nítrico al 90 %.

**Ácido nítrico diluido** - (*Ácido nítrico al 10 %*)  
- Diluir 105 mL de ácido nítrico con agua a 1 litro.

**Ácido nítrico libre de plomo** - Emplear un reactivo analítico apropiado.

A 100 g agregar carbonato de sodio anhidro y evaporar a sequedad. Disolver el residuo en agua, calentando suavemente y diluir a 50 mL con el mismo solvente.

Determinar el contenido de plomo por espectrometría de absorción atómica midiendo la absorbancia a 283,3 nm o 217,0 nm, utilizando una lámpara de cátodo hueco y una llama de acetileno e. No debe contener más de 0,0001 % de plomo.

**Ácido nitrilotriacético** -  $\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_3$  - (PM: 191,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido nonanoico** - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido oxálico** -  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 126,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido palmítico** - (*Ácido hexanodecanoico*) -  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$  - (PM: 256,4) - Escamas blancas cristalinas. Fácilmente solubles en alcohol caliente y éter; prácticamente insoluble en agua.

**Ácido paraaminobenzoico** - (*Ácido p-aminobenzoico*) -  $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{COOH}$  - (PM: 137,1) - Cristales o polvo cristalino blanco o algo amarillo, inodoro, se decolora por exposición al aire o a la luz. Fácilmente soluble en agua hirviendo, alcohol, soluciones de hidróxidos alcalinos y carbonatos; soluble en glicerina caliente; moderadamente soluble en ácido clorhídrico diluido y éter; poco soluble en cloroformo y agua. Almacenar en envases inactivos de cierre perfecto.

*Valoración* - Pesar con exactamente 300 mg, previamente secados a 105 °C durante 2 horas y transferir a un vaso de precipitados o cristizador. Agregar 5 mL de ácido clorhídrico y 50 mL de agua y agitar hasta disolución. Enfriar a aproximadamente 15 °C, agregar aproximadamente 25 g de hielo molido. Titular lentamente con nitrito de sodio 0,1 M (SV) hasta que una varilla de vidrio sumergida en la solución de titulación produzca inmediatamente un anillo azul cuando toca un papel de yoduro de almidón. Cuando la titulación se completa, el punto final es reproducible después de que la mezcla se ha dejado reposar durante 1 minuto. Cada mililitro de nitrito de sodio 0,1 M equivale a 13,71 mg de  $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$ . Contiene no menos de 98,5 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 186 y 189 °C.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C durante 2 horas: no pierde más de 0,2 % de su peso.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,1 %.

**Ácido perclórico** - (*Ácido perclórico al 70 %*) -  $\text{HClO}_4$  - (PM: 100,5) - Emplear un reactivo analítico apropiado (que contenga entre 70,0 y 72,0 % de  $\text{HClO}_4$ ).

**Ácido periódico** -  $\text{H}_5\text{IO}_6$  - (PM: 227,9) - Cristales de color blanco a amarillo pálido. Muy soluble en agua. Experimenta descomposición lenta a ácido iódico.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 120 mg, exactamente pesados, en agua. Agregar 5 mL de ácido clorhídrico y 5 g de ioduro de potasio luego agregar 3 mL de almidón (SR) y titular el iodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de tiosulfato de sodio 0,1 M equivale a 2,849 mg de  $\text{H}_5\text{IO}_6$ . Contiene no menos de 99 %.

*Materia insoluble* (Ensayo para reactivos) - No más de 1,0 mg, determinado sobre 10,0 g (0,01 %).

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 2 mg, determinado sobre 10,0 g, someter a ignición durante 10 minutos (0,02 %). [NOTA: retener para el ensayo de *Metales pesados*.]

*Sulfato* - Pesar exactamente 1 g, agregar de 10 a 20 mg de carbonato de sodio anhidro y evaporar hasta sequedad tres veces con porciones de 5 mL de ácido clorhídrico. Disolver en 25 mL de agua, agregar 1 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 10) luego agregar 1 mL de cloruro de bario (SR) y comparar la turbidez con la *Solución de sulfato estándar* (ver *Sulfato en Reactivos*). 1 g no presenta más de 0,1 mg de  $\text{SO}_4$  (0,01 %).

*Otros halógenos* - Disolver 1,0 g en 100 mL de agua, agregar 1 mL de ácido fosfórico y 5 mL de peróxido de hidrógeno al 30 % y calentar a ebullición para liberar el iodo. Diluir con agua a 100 mL. A una alícuota de 20 mL, agregar 3 mL de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata (SR). Comparar la turbidez con la de una solución preparada en forma similar con *Solución de cloruro estándar* (ver *Cloruro en Reactivos*) que contenga 0,02 mg de cloruro (0,01 %).

*Metales pesados* - Al *Residuo de ignición* agregar varias gotas de ácido acético y calentar para disolver. Transferir a un tubo de ensayo y agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR). Comparar el color con el de *Solución de plomo estándar* (ver 590. *Límite de metales pesados*) que contenga 0,5 mg de Pb (0,005 %).

*Hierro* - Disolver 1,0 g en 50 mL de agua, agregar 1 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 2) y 10 mL de solución de clorhidrato de hidroxilamina (1 en 5) y evaporar hasta sequedad para liberar el

iodo. Disolver el residuo en agua, agregar 2 mL de solución de 1,10-fenantrolina (1 en 1000) y 10 mL de solución de acetato de sodio (1 en 5) y comparar el color con el de una solución que contiene 0,03 mg de hierro, tratado en forma similar (0,003 %).

**Ácido pícrico** - (2, 4, 6-Trinitrofenol; *Trinitrofenol*) -  $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OH})(\text{NO}_2)_3$ -1,2,4,6 - (PM: 229,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido picrolónico** - [*3-Metil-4-nitro-1-(p-nitrofenil)-5-pirazolona*.] -  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5$  - (PM: 264,2) - Polvo cristalino amarillo a amarillo pardusco. Poco soluble en agua; soluble en alcohol, cloroformo, éter y en soluciones de hidróxidos alcalinos.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 115 y 117 °C.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Inapreciable, determinado sobre 200 mg.

*Sensibilidad* - Disolver 25 mg en 10 mL de agua caliente que contenga 0,1 mL de ácido acético glacial y filtrar la solución, si fuera necesario. Disolver 100mg de cloruro de calcio en 250 mL de agua y mezclar. Calentar 1 mL de la solución de cloruro de calcio en un tubo de ensayo a aproximadamente 60 °C luego agregar 1 mL de la solución de ácido picrolónico: se forma un precipitado voluminoso en 5 minutos o menos.

**Ácido pirúvico** -  $\text{CH}_3\text{COCOOH}$  - (PM: 88,1) - Líquido incoloro a amarillo claro. Miscible con agua, alcohol y éter. Índice de refracción: aproximadamente 1,43, a 20 °C.

*Valoración* - Transferir 1 g, exactamente pesado, a un envase apropiado y agregar 100 mL de agua. Mezclar, agregar fenoltaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,5 M (SV). Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,5 M equivale a 44,03 mg de  $\text{CH}_3\text{COCOOH}$ . Contiene no menos de 98,5 % de  $\text{CH}_3\text{COCOOH}$ .

**Ácido quenodesoxicólico** -  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}$  - (PM: 92,6) - Polvo de color blanco o casi blanco.

*Valoración* -

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con una mezcla para cromatografía en fase reversa C18 con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Ácido acético 1 M en metanol y ácido acético 1 M (19:1).

*Revelador* - Ácido sulfúrico y metanol (1:1).

*Procedimiento* - Pulverizar sobre la placa con *Revelador*, calentar a 110 EC durante 20 minutos. Examinar visualmente y bajo luz ultravioleta a 366 nm: se observa una sola mancha.

*Intervalo de fusión <260>* - Entre 165 y 168 °C.

**Ácido selenioso** - (*Ácido selenoso*) -  $\text{H}_2\text{SeO}_3$  - (PM: 129,0) - Cristales incoloros o blancos, eflorescentes al aire seco e higroscópicos al aire húmedo. Soluble en agua y alcohol.

*Valoración* - Pesar exactamente alrededor de 100 mg, transferir a un erlenmeyer con tapón de vidrio y disolver en 50 mL de agua. Agregar 10 mL de solución de ioduro de potasio (3 en 10) y 5 mL de ácido clorhídrico, mezclar, insertar el tapón en el erlenmeyer y dejar reposar durante 10 minutos. Diluir con 50 mL de agua, agregar 3 mL de almidón (SR) y titular con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV) hasta que el color ya no disminuya. Luego titular con iodo 0,1 N (SV) hasta color azul. Restar el volumen de solución de iodo 0,1 N del volumen de tiosulfato de sodio 0,1 M para obtener el volumen de tiosulfato 0,1 M equivalente a ácido selenioso. Cada mililitro de tiosulfato de sodio 0,1 M equivale a 3,225 mg de  $\text{H}_2\text{SeO}_3$ . Contiene no menos de 93 %.

*Materia insoluble* - Disolver 1 g en 5 mL de agua: la solución es transparente y no presenta residuo.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 1,0 mg, determinado sobre 10 g (0,01 %).

*Selenato y sulfato* - Disolver 500 mg en 10 mL de agua y agregar 0,1 mL de ácido clorhídrico y 1 mL de cloruro de bario (SR): no se observa turbidez ni precipitado dentro de los 10 minutos de preparación.

**Ácido silícico** -  $\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 60,1-anhidro) - Polvo blanco, amorfo. Insoluble en agua y ácido; soluble en soluciones calientes de álcalis fuertes.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No menos de 80,0 %.

*Residuo no volátil con ácido fluorhídrico* - Calentar 500 mg con 1 mL de ácido sulfúrico y 10 mL de ácido fluorhídrico en un crisol de platino hasta sequedad y someter a ignición hasta peso constante: el peso del residuo no excede 1,0 mg (0,2 %).

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,05 mg de Cl (0,005 %).

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - Calentar a ebullición 2 g con 20 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 40), filtrar, neutralizar el filtrado con amoníaco (SR) y diluir con agua a 20,0 mL. Una alícuota de 10 mL de la solución no presenta más de 0,1 mg de  $\text{SO}_4$  (0,01 %).

*Metales pesados* (Ensayo para reactivos) - Calentar a ebullición 2,5 g con 50 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 10) durante 5 minutos,

filtrar mientras esté caliente y evaporar el filtrado en un baño de vapor hasta sequedad. Tomar el residuo en 20 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 500), digerir durante 5 minutos, enfriar, agregar agua para obtener 100 mL y filtrar. Agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR) a 40 mL del filtrado: el color que se produzca no debe ser más oscuro que el producido al agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR) a un control que contenga 0,03 mg de Pb (0,003 %).

*Hierro <580>* - Agregar a 20 mL del filtrado obtenido en el ensayo de *Metales pesados*, 1 mL de ácido clorhídrico y diluir con agua a 47 mL: la solución no presenta más de 0,015 mg de Fe (0,003 %).

**Ácido silicotúngstico, n-hidratado** - (*Ácido tungstosilícico*) -  $\text{H}_4\text{Si}(\text{W}_3\text{O}_{10})_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 2.878,3 - anhidro) - Polvo verde.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 1 g, exactamente pesado, en 25 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 5). Agregar 50 mL de una solución de 5 g de cinconina en ácido clorhídrico diluido (1 en 2). Calentar en un baño de vapor durante aproximadamente 30 minutos. Enfriar, filtrar a través de un crisol previamente pesado y someter a ignición a 800EC hasta peso constante. El peso del residuo multiplicado por 1,047 es igual al peso de ácido silicotúngstico dihidrato en la muestra tomada. Contiene no menos de 98 %.

**Ácido sulfámico** -  $\text{HSO}_3\text{NH}_2$  - (PM: 97,1) - Cristales incoloros o blancos. Soluble en agua; poco soluble en alcohol.

*Valoración* - Pesar exactamente alrededor de 400 mg, previamente secados sobre ácido sulfúrico durante 2 horas y disolver en 30 mL de agua contenida en un erlenmeyer. Agregar fenoltaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV). Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 9,709 mg de  $\text{HSO}_3\text{NH}_2$ . Contiene no menos de 99,5 %.

*Materia insoluble* (Ensayo para reactivos) - No más de 1 mg, determinado sobre 10 g disueltos en 200 mL de agua (0,01 %).

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 5 g: el residuo no pesa más de 0,5 mg (0,01 %).

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,01 mg de Cl (0,001 %).

*Metales pesados <590>* - Disolver 4 g en 30 mL de agua, neutralizar con agua de amoníaco fuerte frente al papel de tornasol y diluir con agua a 40 mL. Agregar a 30 mL, 2 mL de ácido acético diluido, diluir con agua a 40 mL y agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR): cualquier color pardo producido no es más oscuro que el de un control

que contenga los restantes 10 mL de solución muestra y 0,02 mg de Pb (0,001%).

**Hierro** <580> - 2 g, disueltos en 47 mL de agua que contenga 2 mL de ácido clorhídrico, no presentan más de 0,01 mg de Fe (5 ppm).

**Sulfato** (Ensayo para reactivos) - *Método I*. Disolver 1 g en 50 mL de agua: 20 mL de solución no presentan más de 0,2 mg de SO<sub>4</sub> (0,05 %).

**Ácido sulfanílico** - p-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H . H<sub>2</sub>O - (PM: 191,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido sulfosalicílico** - (PM: 254,2) - C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(COOH)(OH)(SO<sub>3</sub>H)-1,2,5 . 2H<sub>2</sub>O - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido sulfúrico** - H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - (PM: 98,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido sulfúrico diluido** (10 %) - Agregar con precaución, 57 mL de ácido sulfúrico a aproximadamente 100 mL de agua, enfriar a temperatura ambiente y diluir a 1 litro con agua.

**Ácido sulfúrico fluorométrico** - Emplear Ácido sulfúrico grado analítico que cumpla con el siguiente ensayo:

**Fluorescencia** - Empleando un fluorómetro apropiado que posea un filtro de excitación de corte bien definido de 360 nm y un filtro de excitación de corte bien definido de 415 nm, determinar la fluorescencia del ácido sulfúrico en una cubeta previamente lavada con agua seguida de varias porciones del ácido a ensayar: la fluorescencia no excede la de la solución de sulfato de quinina (1 en 1.600.000.000), medida en forma similar.

**Ácido sulfuroso** - H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> - (PM: 82,1) - Una solución de dióxido de azufre en agua. Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido tánico** - (*Tanino*) - Escamas brillantes amarillentas a marrón claro o polvo amorfo. Es inodoro o con olor débil, característico. Muy soluble en agua y alcohol; menos soluble en alcohol absoluto. Soluble en acetona; prácticamente insoluble en cloroformo y éter. Almacenar en envases inactivos.

**Solubilidad** - Una solución de 2 g en 10 mL de agua es transparente o prácticamente transparente.

**Residuo de ignición** (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 1 g con 1 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 1 mg (0,1 %).

**Pérdida por secado** <680> - Secar a 105 °C durante 3 horas: no pierde más de 12 % de su peso.

**Dextrina, goma y sustancias resinosas** - Disolver 2 g en 10 mL de agua caliente: la solución es transparente o no más que débilmente turbia. Filtrar si fuera necesario y dividir el filtrado en dos

porciones iguales. Agregar a una porción 10 mL de alcohol. Agregar a la otra porción 10 mL de agua: no se produce turbidez en ninguna de las soluciones.

**Metales pesados** - Agregar al *Residuo de ignición* 1 mL de ácido clorhídrico y 1 mL de ácido nítrico y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Tomar con 1 mL de ácido clorhídrico 1 M y unos pocos mL de agua caliente, diluir con agua a 40 mL y agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR): cualquier color pardo producido no es más oscuro que el de un control que contenga 0,02 mg de Pb (0,002 %).

**Ácido tartárico** - H<sub>2</sub>C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>6</sub> - (PM: 150,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido 2-tiobarbitúrico** - C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S - (PM: 144,6) - Laminillas blancas. Poco soluble en agua.

**Punto de fusión** <260> - Aprox. 236 °C, con descomposición.

**Ácido tioglicólico** - HSCH<sub>2</sub>COOH - (PM: 92,1) - Líquido incoloro o casi incoloro, teniendo un olor fuerte, desagradable. Miscible con agua. Soluble en alcohol.

**Residuo de ignición** (Ensayo para reactivos) - No más de 0,1 %.

**Solubilidad** - Una solución de 1 mL en 10 mL de agua es transparente e incolora.

**Sensibilidad** - Mezclar 1 mL con 2 mL de agua de amoníaco fuerte y diluir con agua a 20 mL. Agregar 1 mL de esta solución a una mezcla de 20 mL de agua y 0,1 mL de cloruro férrico (SR) diluido (1 en 100), agregar luego 5 mL de amoníaco (SR): se produce un color rosado característico.

**Ácido p-toluenosulfónico** - CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H . H<sub>2</sub>O (PM: 190,2) - Cristales higroscópicos o polvo cristalino blanco. Soluble en agua, alcohol y éter.

**Valoración** - Pesar exactamente alrededor de 5 g, secar previamente sobre ácido sulfúrico durante 18 horas y disolver en aproximadamente 250 mL de agua contenida en un erlenmeyer de 500 mL. Agregar 0,15 mL de azul de bromotimol (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 M (SV) hasta punto final azul. Cada mililitro de hidróxido de sodio 1 M equivale a 190,2 mg de CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H . H<sub>2</sub>O. Contiene no menos de 99 %.

**Intervalo de fusión** <260> - Entre 104 y 106 °C, cuando la muestra se seca sobre ácido sulfúrico durante 18 horas.

**Pérdida por secado** <680> - Secar sobre ácido sulfúrico hasta peso constante: no pierde más de 1 % de su peso.

*Solubilidad* - Porciones separadas de 200 mg se disuelven completamente en 5 mL de alcohol y en 5 mL de éter, respectivamente.

*Residuo de ignición* <270> - Inapreciable, determinado sobre 200 mg.

*Sulfato libre* - Disolver 500 mg en 10 mL de agua y agregar 1 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 20) y 1 mL de cloruro de bario (SR): cualquier turbidez producida dentro de los 10 minutos no excede la de un control que contenga 0,05 mg de SO<sub>4</sub> (0,01 %).

**Ácido p-toluico** - CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH - (PM: 136,2) - Polvo blanco, cristalino. Moderadamente soluble en agua caliente; muy soluble en alcohol, metanol y éter.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 650 mg, exactamente pesados, a un envase apropiado, disolver en 125 mL de alcohol, agregar 25 mL de agua y mezclar. Titular con hidróxido de sodio 0,5 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,5 M equivale a 68,07 mg de C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. Contiene no menos de 98 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Aprox. 181 ± 2 °C.

**Ácido tricloroacético** - CCl<sub>3</sub>COOH - (PM: 163,4) Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ácido trifluoroacético** - C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> - (PM: 114,0) - Líquido incoloro. Miscible con éter, acetona, etanol, tetracloruro de carbono y hexano.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 300 mg, exactamente pesados, en 25 mL de agua y 25 mL de alcohol. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 11,40 mg de C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Contiene no menos de 99 %.

**Ácido 2,4,6-trinitrobencenosulfónico** - (PM: 347,2) - C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(NO<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H · 3H<sub>2</sub>O - Cristales de color amarillo pálido a pardo.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 300 mg, exactamente pesados, en una mezcla de 25 mL de agua y 25 mL de alcohol. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV), determinando potenciométricamente el punto final. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 29,32 mg de C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(NO<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H. Contiene no menos de 98 %.

**Ácido valérico** - C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> - (PM: 102,1) - Líquido transparente, incoloro.

*Valoración* - Pesa exactamente alrededor de 500 mg, transferir a un recipiente apropiado, agregar 30 mL de agua y mezclar. Agregar 40 mL de agua y mezclar. Agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV). Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 10,21 mg de C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>: no debe contener menos de 99,0 % de C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>.

**Acrilamida** - (*Propenamida*) - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NO - (PM: 71,1) - Polvo cristalino blanco o casi blanco, o escamas incoloras o blancas. Muy solubles en agua y metanol; fácilmente solubles en etanol. Punto de fusión: aproximadamente 84 °C.

**Acrilato de etilo** - Emplear uno de grado apropiado.

**Adamantano** - C<sub>10</sub>H<sub>16</sub> - (PM: 136,2) -

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 270 y 271 °C.

**Agar** - Emplear *Agar*. Cuando se emplea para fines bacteriológicos, debe secarse hasta que el contenido de agua no supere el 20 %.

**Agarosa para cromatografía** - Constituido por perlas hinchadas con un diámetro de 60 a 140 μm y presentado en forma de suspensión de 40 g por litro en agua. Se emplea para el fraccionamiento, por cromatografía de exclusión, de las proteínas de pesos moleculares relativos de 6 × 10<sup>4</sup> a 20 × 10<sup>6</sup> y de los poliósidos de pesos moleculares relativos entre 3 × 10<sup>4</sup> y 5 × 10<sup>6</sup>.

**Agarosa para electroforesis** - Polisacárido neutro, lineal, cuyo componente principal procede del agar-agar. Polvo blanco o casi blanco. Muy poco soluble en agua caliente; prácticamente insoluble en agua fría.

**Agar de sulfito de bismuto** - Emplear uno de grado apropiado.

**Agente Humectante No Iónico** - Emplear un agente tensioactivo anfótero apropiado.

[NOTA: un grado adecuado está disponible comercialmente como Tritón X-100 u Octoxinol 9].

**Agua de bromo** - Ver *Bromo (SR)*.

**Agua desaireada** - Ver *Definiciones: Agua*, en *Consideraciones generales*.

**Agua deuterada** - Ver Óxido de deuterio.

**Agua de alta pureza** - Tiene una conductividad no mayor de 0,15 μS por cm medida con una celda en-línea justo antes de la dispensación determinada a 25 °C. Debe asegurarse que este agua no esté contaminada con



cobre o sus productos por ej., cañerías de cobre o recipientes. El agua puede prepararse haciendo pasar el agua destilada a través de un cartucho desionizador relleno con un lecho mixto de resina granular. Luego se la hace pasar a través de una membrana de éster de celulosa de poro no mayor de  $0,45 \mu\text{m}^3$ . No se debe emplear tuberías de cobre. Enjuagar las líneas de escape antes de que el agua se dispense dentro de los recipientes de ensayo. Cuando no se puede lograr la conductividad especificada, se debe reemplazar el cartucho desionizador.

**Agua de amoníaco fuerte** - (*Hidróxido de amonio*) - Emplear Hidróxido de amonio grado reactivo.

**Agua grado HPLC** -  $\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 18,0) - Líquido incoloro.

*Características de absorción* - Determinar la absorbancia ultravioleta en una celda de 1 cm, empleando agua como blanco. Los máximos de absorbancia son 0,01; 0,01 y 0,005 a 190, 200 y entre 400 y 250 nm, respectivamente.

*Residuo de evaporación* - Evaporar un volumen, exactamente medido, en un baño de vapor hasta sequedad y secar el residuo a  $105^\circ\text{C}$  durante 1 hora: no más de 3 ppm.

**Alambre de hierro** - Fe - (PA: 55,85) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Albúmina bovina** - Polvo blanco a amarillo pardusco pálido. Debe contener no menos de 96 % de proteínas totales.

*Agua <120>* - No más de 3,0 %, determinada sobre 0,800 g.

Cuando es utilizada para valoración biológica de tetracosactida, debe estar libre de patógenos, de actividad proteolítica y de actividad corticosteróide.

**Albúmina humana** - Seroalbúmina humana. No debe contener menos de 96 % de albúmina.

**Alcohol** -  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  - (PM: 46,1) - (*Etanol*) Emplear *Etanol*.

**Alcohol absoluto** - (*Alcohol deshidratado; Etanol deshidratado; Etanol absoluto*) -  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  - (PM: 46,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Alcohol 70 %, 80 % y 90 %** - Preparar mediante la mezcla de etanol y agua en las proporciones correspondientes, realizando las mediciones a  $25^\circ\text{C}$ .

Las proporciones de etanol y agua tomadas para preparar las soluciones, en % (v/v) se pueden determinar del siguiente modo.

Calcular la cantidad de agua, en mL, que se va a mezclar con 100 mL de etanol por la fórmula siguiente:

$$[94,9 (d/C) - 0,8096]100$$

en la cual 94,9 es el % v/v de  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  en etanol, 0,8096 es la densidad relativa de alcohol al 94,9 %,  $d$  es la densidad relativa de la solución que contiene  $C$  % v/v de  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , obtenido a partir de la tabla alcoholimétrica (ver *Determinación de la concentración alcohólica en peso y en volumen de agua, según K. Windisch, en Tablas*) y 100 es el volumen, en mL, de etanol empleado.

**Alcohol amílico** - (*Alcohol isoamílico*) -  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$  (PM: 88,6) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Alcohol ter-amílico** -  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}$  - (PM: 88,2) - Líquido transparente, incoloro, inflamable, volátil con olor característico. Densidad relativa: aproximadamente 0,81.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - No menos de 95 % destila entre  $100$  y  $103^\circ\text{C}$ .

*Residuo de evaporación* - Evaporar 50 mL (40 g) en un baño de vapor y secar a  $105^\circ\text{C}$  durante 1 hora: el residuo no pesa más de 1,6 mg (0,004 %).

*Ácidos y ésteres* - Diluir 20 mL con 20 mL de alcohol, agregar 5,0 mL de hidróxido de sodio 0,1 M (SV) y calentar a reflujo suavemente durante 10 minutos. Enfriar, agregar 2 gotas de fenoltaleína (SR) y titular el hidróxido de sodio en exceso con ácido clorhídrico 0,1 M (SV). No se requieren más de 0,75 mL de hidróxido de sodio 0,10 M. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (0,06 % como acetato de amilo).

*Aldehídos* - Agitar 5 mL con 5 mL de solución de hidróxido de potasio (30 en 100) en una probeta con tapón de vidrio durante 5 minutos y dejar que se separen las fases: no se desarrolla color en cualquiera de las fases.

**Alcohol bencílico** -  $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$  - (PM: 108,1) - Emplear *Alcohol bencílico*.

**Alcohol butílico** - (*1-Butanol; Alcohol butílico normal*) -  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$  - (PM: 74,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Alcohol n-butílico** - Ver Alcohol butílico.

**Alcohol butílico normal** - Ver Alcohol butílico.

**Alcohol butílico secundario** - (*2-Butanol*) -  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$  - (PM: 74,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Alcohol butílico terciario** -  $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$  - (PM: 74,1) - Cristales incoloros, tornándose líquido a una temperatura mayor de  $25,5^\circ\text{C}$ . Tiene un olor

semejante al alcanfor. Miscible con agua y solventes orgánicos comunes.

**Miscibilidad** - Mezclar 5 mL con 15 mL de agua y mezclar otros 5 mL con 15 mL de disulfuro de carbono. Dejar que cada mezcla repose durante 15 minutos: ambas mezclas no son más turbias que un volumen igual del diluyente.

**Densidad relativa <160>** - No menos de 0,778 y no más de 0,782.

**Intervalo de ebullición** (Ensayo para reactivos) - Entre 82,5 y 83,5 °C.

**Temperatura de solidificación <180>** - No menos de 25 °C.

**Residuo de evaporación** - Evaporar aproximadamente 20 g, exactamente pesados, en un crisol en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 1 hora: contiene no más de 0,005 %.

**Acidez** - Agregar 20 mL a 20 mL de agua previamente neutralizada frente a la fenoltaleína (SR) con hidróxido de sodio 0,02 N, mezclar. Titular con hidróxido de sodio 0,020 M hasta que el color rosado se restaure: se requieren no más de 0,40 mL (aproximadamente 0,003 % como CH<sub>3</sub>COOH).

**Alcalinidad** - Diluir 10 mL con 20 mL de agua y agregar 1 gota de rojo de metilo (SR): si la solución es amarilla, se requiere no más de 0,25 mL de ácido sulfúrico 0,010 M para cambiarla a color rosado (aproximadamente 0,001 % como NH<sub>3</sub>).

**Alcohol deshidratado** - Ver *Etanol absoluto*.

**Alcohol diluido** - (*Etanol diluido*) - Diluir 100 mL de etanol con 100 mL de agua.

**Alcohol 3,4-dimetoxibencílico** - (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH - (PM: 168,2) - Emplear un reactivo analítico de grado apropiado.

**Alcohol dodecílico** - Ver 1-Dodecanol.

**Alcohol etílico** - (*Alcohol; Etanol*) - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH - (PM: 46,1) - Ver *Etanol*.

**Alcohol 2-hidroxibencílico** - C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> - (PM: 124,1) - Escamas casi blancas. Muy soluble en alcohol, cloroformo y éter; soluble en agua.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de 30 m × 0,25 mm, recubierta con una capa de 1 μm de una fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 250 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 150 °C y se programa un aumento de 10 °C por minuto hasta alcanzar 280 °C. Se emplea helio como gas

transportador. El área del pico C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> no es menor de 99 % del área total.

**Intervalo de fusión <260>** - Entre 83 y 85 °C.

**Alcohol isoamílico** - Ver Alcohol amílico.

**Alcohol isobutílico** - (*2-Metil-1-propanol*) - (PM: 74,1) - (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>OH - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Alcohol isopropílico** - (*2-Propanol*) - (PM: 60,1) - (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH - Emplear un reactivo analítico apropiado.

[NOTA: para valoraciones y ensayos que incluyen espectrofotometría ultravioleta, emplear un reactivo analítico apropiado para espectrofotometría ultravioleta.]

**Alcohol isopropílico deshidratado** - Emplear Alcohol isopropílico previamente secado agitándolo con un tamiz molecular apropiado capaz de absorber agua y filtrar.

**Alcohol libre de aldehído** - (*Etanol libre de aldehído*) - Disolver 2,5 g de acetato de plomo en 5 mL de agua, agregar la solución a 1 litro de etanol contenido en una botella con tapón de vidrio y mezclar. Disolver 5 g de hidróxido de potasio en 25 mL de alcohol caliente, enfriar la solución y agregarla lentamente, sin agitar, a la solución alcohólica de acetato de plomo. Luego de 1 hora, agitar la mezcla vigorosamente, dejar que repose durante toda la noche, decantar el líquido transparente y recuperar el alcohol mediante destilación.

**Alcohol metílico** - Ver Metanol.

**Alcohol neutralizado** - (*Etanol neutralizado*) - A una cantidad apropiada de etanol agregar 2 ó 3 gotas de fenoltaleína (SR) y la cantidad, exacta y suficiente, de hidróxido de sodio 0,1 M ó 0,02 M para producir un color rosado débil. Preparar antes de su uso.

**Alcohol 1-nonílico** - (*1-Nonanol*) - CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>OH (PM: 144,3) - Líquido incoloro.

**Valoración** - Emplear un cromatógrafo de gases apropiado equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,83 m × 3,2 mm con fase estacionaria constituida por un compuesto de polietilenglicol al 20 % (p.m.p aproximadamente 15.000 [NOTA: un compuesto de polietilenglicol de alto peso molecular con un ligando diepóxido]) sobre soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido, luego se lava con agua hasta neutralidad, pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser

silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales.] Mantener el inyector, la columna y el detector a aproximadamente 250, 160 y 310 °C, respectivamente. Se emplea helio como gas transportador con un caudal aproximado de 40 mL por minuto. Contiene no menos de 97 % de C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O.

*Índice de refracción <230>* - Entre 1,432 y 1,434, a 20 °C.

**Alcohol polivinílico** - (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>n</sub> - Polvo blanco. Soluble en agua; insoluble en solventes orgánicos.

*pH <250>* - Entre 5,0 y 8,0, en una solución (1 en 25).

*Pérdida por secado <680>* - Secar a 110 °C hasta peso constante: no pierde más de 5 % de su peso.

*Residuo de ignición <270>* - No más de 0,75 %.

**Alcohol n-propílico** - (1-Propanol) - (PM: 60,1) - CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH - Líquido transparente, incoloro con olor a etanol. Miscible con agua y la mayoría de los solventes orgánicos. Densidad relativa: aproximadamente 0,803.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - No menos de 95 % destila entre 95 y 98 °C.

*Residuo de evaporación* - Evaporar 25 mL (20 g) en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 1 hora: el residuo no pesa más de 1 mg (0,005 %).

*Acidez* - Agregar 0,2 mL de fenolftaleína (SR) a 20 mL de agua y titular con hidróxido de sodio 0,1 M hasta leve color rosado que persiste después de agitar. Agregar 10 mL del alcohol y titular con hidróxido de sodio 0,10 N: no se requiere más de 0,20 mL para restaurar el color rosado (aproximadamente 0,015 % como CH<sub>3</sub>COOH).

*Alcalinidad* - Agregar 2 gotas de rojo de metilo (SR) a una solución de 6 mL en 25 mL de agua y titular con ácido sulfúrico 0,02 N: no se requiere más de 0,3 mL para producir color rojo (aproximadamente 0,002 % como NH<sub>3</sub>).

**Alcohol terbutílico** - (2-metil-2-propanol; 1,1-dimetil etanol) - C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O - (PM: 74,1) - Líquido transparente o masa cristalina, incolora. Miscible con alcohol y éter. Soluble en agua.

*Temperatura de solidificación* - Aprox. 25 °C.

*Intervalo de destilación* - No menos del 95 % destila entre 81 y 83 °C.

**Aldehído anísico** - (4-Metoxibenzaldehído) - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> - (PM: 136,1) - Líquido oleoso. Miscible con alcohol y con éter. Muy poco soluble en agua.

*Punto de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Aprox. 248 °C.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*)

equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 30 a 60 m × 0,3 mm recubierta con polietilenglicol de peso molecular aproximadamente 20.000. Mantener el inyector entre 180 y 200 °C y el detector entre 220 y 250 °C. La temperatura de la columna se debe mantener a 60 °C durante 4 minutos y se debe programar un aumento de 2 °C por minuto hasta alcanzar 210 °C y se debe mantener a 210 °C durante 15 °C. Se emplea helio como gas transportador. La respuesta del pico principal no debe ser menor de 99 % de la suma de las respuestas totales.

**Aldehído cinámico** - (3-Fenilpropenal; Cinamaldehído) - C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O - (PM: 132,1) - Líquido oleoso de color amarillo o amarillo verdoso; muy soluble en alcohol y éter, poco soluble en agua. Proteger de la luz y el calor excesivo.

*Densidad relativa <140>* - Entre 1,048 y 1,051.

*Índice de refracción <230>* - Aprox. 1,620.

**Aldehído deshidrogenasa** - Emplear uno de grado apropiado.

*Aptitud* - Cuando se emplea para detectar acetaldehído, determinar si se obtiene un gráfico de absorbancia en función de la concentración de pendiente apropiada mediante el empleo de reactivo acetaldehídico, siendo la absorbancia del blanco de reactivos no mayor a 0,01.

**Algodón absorbente** - Emplear *Algodón purificado*.

**Alizarinsulfonato sódico** - (Alizarina roja S; Alizarina sódica monosulfonato) - C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>NaO<sub>7</sub>S · H<sub>2</sub>O - (PM: 360,3) - Polvo amarillo pardo o amarillo anaranjado. Fácilmente soluble en agua, proporcionando una solución de color amarillo; moderadamente soluble en alcohol.

*Sensibilidad* - Agregar 3 gotas de una solución (1 en 100) a 100 mL de agua y agregar 0,25 mL de hidróxido de sodio 0,02 N: se produce un color rojo. Agregar 0,25 mL de ácido clorhídrico 0,02 N: retorna el color amarillo original.

**Almidón de papa** - Es el almidón separado de los tubérculos de *Solanum tuberosum* Linneo (Fam. Solanaceae). Polvo más o menos finamente granular, que cuando se examina al microscopio consiste en granos de almidón de forma y apariencia característica.

**Almidón soluble** (para iodimetría) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Almidón soluble purificado** - Polvo blanco, amorfo; al examinar al microscopio presenta la forma característica del almidón de papa. Soluble en agua caliente; poco soluble en alcohol.

*Solución muestra para determinación de pH y sensibilidad* - Agitar 2,0 g en 10 mL de agua, agregar agua a ebullición hasta completar 100 mL y llevar a ebullición durante 2 minutos. La solución caliente es casi transparente. Enfriar, la solución puede tornarse opalescente o turbia, pero no se transforma en gel. Emplear esta solución como la *Solución muestra*.

*pH <250>* - El pH de la *Solución muestra* está entre 6,0 y 7,5.

*Sensibilidad* - Mezclar 2,5 mL de la *Solución muestra*, 97,5 mL de agua y 0,50 mL de iodo 0,010 N: se produce un color azul característico que desaparece con el agregado de 0,50 mL de tiosulfato de sodio 0,010 N.

*Absorbancia* - Preparar una solución reguladora de pH 5,3 disolviendo 43,5 g de acetato de sodio (trihidratado) y 4,5 mL de ácido acético glacial en agua, transferir la solución resultante a un matraz aforado de 250 mL, y completar con agua a volumen y mezclar. Disolver 1,00 g de *Almidón soluble purificado* en 2,5 mL de la solución reguladora por calentamiento, transferir a un matraz aforado de 100 mL, completar con agua a volumen y mezclar. Agregar 0,50 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL que contenga aproximadamente 75 mL de agua, 1 mL de ácido clorhídrico 1N y 1,5 mL de iodo 0,020 N, agitando por rotación el matraz durante el agregado. Completar con agua a volumen, mezclar y dejar reposar en la oscuridad durante 1 hora. La absorbancia de esta solución, medida a 575 nm en una celda de 1 cm contra un blanco, está entre 0,5 y 0,6.

*Sustancias reductoras* - Agitar 10,0 g con 100 mL de agua durante 15 minutos y dejar reposar aproximadamente 12 horas. Filtrar una porción de la solución sobrenadante a través de un vidrio fino sinterizado. Agregar a 50 mL del filtrado 50 mL de tartrato cúprico alcalino (SR) y calentar a ebullición durante 1 a 2 minutos. Filtrar el óxido cuproso resultante, lavar con agua caliente y luego con alcohol y secar a 105 °C durante 2 horas: no contiene más de 47 mg y corresponde a 0,7 % de azúcares reductores como maltosa.

*Pérdida por secado <680>* - Secar a 105 °C durante 2 horas: no pierde más de 10 % de su peso.

*Residuo de ignición <270>* - No más de 0,5 %.

**Aloína** - (*Barbalonina*, 1,8-Dihidroxi-3-hidroximetil-10-β-D-glucopiranosil-10H-9-antracena) - C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub> · H<sub>2</sub>O - (PM: 436,4) - Polvo cristalino amarillo a amarillo fuerte, o agujas amarillas que se ennegrecen por exposición al aire y a la luz, solubles en acetona, amoníaco y soluciones de hidróxidos alcalinos,

bastante solubles en alcohol y agua, muy poco solubles en éter.

*Absortividad* - Su coeficiente de extinción específica (1%, 1 cm) a 269 nm debe ser 192, a 296 nm debe ser 226 y a 354 nm debe ser 259. [NOTA: preparar las soluciones en metanol y calcular con respecto a la sustancia anhidra.]

*Cromatografía* -

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Acetato de etilo, metanol y agua (100:17:13).

*Revelador* - Disolver 50 g hidróxido de potasio en 1 litro de alcohol al 50 % v/v.

*Procedimiento* - Aplicar sobre la placa 10 µl de una solución de 2 mg de aloína por mL de alcohol al 70 % v/v. Desarrollar el cromatograma hasta que el frente de solvente haya recorrido aproximadamente la mitad de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, dejar secar, pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar entre 100 y 105 °C durante 15 minutos. Examinar bajo luz ultravioleta a 365 nm: el cromatograma debe presentar sólo una mancha amarillo pardusca en la parte central.

**Alquilfenoxipolietoxietano** - Agente tensioactivo no iónico. Emplear uno de grado apropiado.

**Alumbre** - (*Alumbre de amonio; Sulfato de amonio y aluminio*) - AlNH<sub>4</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · 12H<sub>2</sub>O - (PM: 453,3) - Cristales grandes, incoloros o fragmentos cristalinos o polvo blanco. Fácilmente soluble en agua; muy soluble en agua hirviendo; insoluble en alcohol.

*Materia insoluble* (Ensayo para reactivos) - No más de 1 mg, determinado sobre 10 g (0,01 %).

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 2 g no presentan más de 0,02 mg de Cl (0,001 %).

*Alcalinos y alcalino térreos* - Disolver 2 g en 140 mL de agua, agregar 2 gotas de naranja de metilo (SR) luego agregar amoníaco (SR) en porciones hasta que el color se vuelva amarillo. Calentar a ebullición durante 2 minutos, diluir con agua a 150 mL y filtrar. Evaporar 75 mL del filtrado y someter el residuo a ignición: el residuo no pesa más de 2,5 mg (0,25 %).

*Arsénico* (Ensayo para reactivos) - La mancha producida por 1 g no excede a la producida por 0,002 mg de As (2 ppm como As).

*Metales Pesados* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,001 %.

*Hierro* <580> - Disolver 1,0 g en 40 mL de agua, agregar 4 mL de ácido clorhídrico, mezclar y diluir con agua a 50 mL. Diluir 25 mL de esta solución con agua a 47 mL: la solución no presenta más de 0,01 mg de Fe (0,002 %).

**Alumbre de amonio** - Ver Alumbre.

**Alumbre de potasio** - Emplear *Alumbre de potasio*.

**Alúmina** - Ver Óxido de aluminio lavado con ácido.

**Alúmina anhidra** - (*Óxido de aluminio; Alúmina especialmente preparada para uso en análisis cromatográfico*) - Polvo blanco o prácticamente blanco, de 75 a 180  $\mu\text{m}$ . No se ablanda, hincha, o descompone en agua. No está lavada con ácido. Almacenarla en envases bien cerrados.

**Alúmina activada** - Emplear uno de grado apropiado.

**Aluminio** - Al - (PA: 26,98) - Emplear un reactivo analítico apropiado, que también cumpla con los requisitos del ensayo se indica a continuación.

*Arsénico* - Transferir 750 mg a un generador (ver *Arsénico* en *Ensayos para Reactivos*), omitiendo la torunda de algodón. Agregar 10 mL de agua y 10 mL de solución de hidróxido de sodio (3 en 10) y dejar que la reacción proceda durante 30 minutos: una mancha apenas perceptible se produce en el papel de bromuro mercuríco.

**Amalgama de cinc** - Agregar 54 g de cinc granular o en granallas a 100 mL de mercurio en un vaso de precipitados. Calentar, con agitación, en una placa calefactora bajo una campana extractora [*Precaución - Los vapores de mercurio son sumamente tóxicos*] hasta que el cinc se disuelva totalmente o prácticamente todo. Dejar enfriar a temperatura ambiente y, si fuera necesario, agregar mercurio suficiente para impedir la solidificación de la amalgama. Transferir la amalgama a una botella con tapón de vidrio y agitar unas pocas veces con ácido clorhídrico diluido (1 en 2), para remover el óxido de cinc formado.

**Amarillo de tiazol** -  $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{Na}_2\text{O}_6\text{S}_4$  - (PM: 695,7) - Polvo pardo amarillento. Soluble en agua y alcohol para proporcionar en cada caso una solución amarilla; soluble en álcali diluido para proporcionar una solución roja pardusca. Almacenar en envases inactivos.

*Solubilidad* - 200 mg mezclados con 50 mL de agua no presentan más que una ligera turbidez.

*Residuo de ignición* - Pesar exactamente alrededor de 1,5 g, previamente secados a 105 °C durante 2 horas, y someter a ignición hasta carbonización completa. Enfriar, agregar 2 mL de ácido nítrico y 2 mL de ácido sulfúrico, someter a ignición suavemente para liberar el exceso de ácido, luego de 600 a 800 °C hasta peso constante: el residuo de sulfato de sodio ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) está entre 19,8 y 21,5 % del peso de la muestra (el teórico es 20,4 %).

*Sensibilidad al magnesio* - Agregar 0,2 mL de una solución (1 en 10.000) y 2 mL de hidróxido de sodio 1 M a una mezcla de 9,5 mL de agua y 0,5 mL de una solución preparada al disolver 1,014 g de cristales transparentes de sulfato de magnesio en agua, diluir con agua a 100 mL luego diluir 10 mL de la solución resultante con agua a 1 litro: se produce un color rosado característico dentro de los 10 minutos de preparación.

**$\alpha$ -Amilasa** - Emplear uno de grado apropiado.

**4-Aminoantipirina** -  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$  - (PM: 203,3) - Polvo cristalino amarillo brillante. 500 mg se disuelven completamente en 30 mL de agua, proporcionando una solución transparente.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 108 y 110 °C.

**4-Aminobenzoato de metilo** -  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$  - (PM: 151,2) - Polvo casi blanco.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 38 mg, exactamente pesados, en 50 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 15,12 mg de  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ . Contiene no menos de 99,0 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 108 y 110 °C.

**2-Aminobutanol** - Líquido oleoso, miscible con agua; soluble en alcohol.

*Densidad relativa* <160> - Aproximadamente 0,94, a 20 °C.

*Índice de refracción* <230> - Aproximadamente 1,453, a 20 °C.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Entre 178 y 182 °C.

**4-Amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida** -  $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$  - (PM: 285,7) - Polvo blanco, inodoro. Insoluble en agua y cloroformo; soluble en amoníaco (SR).

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 2 mg, determinado sobre 2 g (0,1 %).

*Absorbancia* - Una solución (1 en 200.000) en metanol presenta máximos de absorbancia a aproximadamente 223, 265 y 312 nm. Su absortividad (ver 470. *Espectrofotometría*

ultravioleta y visible) a 265 nm es aproximadamente 64,0.

**Aminoclorobenzofenona** - (2-Amino-5-clorobenzofenona) -  $C_{13}H_{10}ClNO$  - (PM: 231,7) - Polvo cristalino amarillo; fácilmente soluble en agua, soluble en alcohol, prácticamente insoluble.

*Intervalo de fusión* <260> - Aproximadamente 97 °C.

**2-Aminoetildifenilborinato** -  $C_{14}H_{16}BNO$  (PM: 225,09) Polvo cristalino blanco. Emplear uno de grado apropiado.

**1-(2-Aminoetil)piperazina** -  $C_6H_{15}N_3$  - (PM: 129,2) - Líquido viscoso, incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. Cromatografía) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m × 0,25 mm recubierta con goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 280 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 180 °C, se programa un ascenso de 10 °C por minuto y se mantiene a esa temperatura durante 10 minutos. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico principal no es menor de 97 % del área total.

*Índice de refracción* - Entre 1,4978 y 1,5010, a 20 °C.

**2-Aminofenol** -  $C_6H_7NO$  - (PM: 129,2) - Polvo color casi blanco.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. Cromatografía) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 0,25 mm × 30 m recubierta con una capa de 1 μm de goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 280 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 130 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta alcanzar los 280 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de  $C_6H_7NO$  no es menor de 97 % del área total.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 174 y 177 °C.

**m-Aminofenol** -  $C_6H_7NO$  - (PM: 109,1) - Escamas de color crema a amarillo pálido. Moderadamente soluble en agua fría; fácilmente soluble en agua caliente, alcohol y éter.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 1,5 g, exactamente pesados, en 400 mL de agua en un matraz aforado de 500 mL, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 25,0 mL de esta solución a un matraz para yodo, agregar 50,0 mL de bromo 0,1 N (SV), diluir con 50 mL de agua, agregar 5 mL de ácido clorhídrico e insertar el

tapón en el matraz de inmediato. Agitar durante 1 minuto, dejar reposar durante 2 minutos y agregar 5 mL de ioduro de potasio (SR) a través del tapón aflojado. Agitar vigorosamente, dejar reposar durante 5 minutos, remover el tapón y lavar éste y el cuello del matraz con 20 mL de agua, agregando el lavado al matraz. Titular el yodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3 mL de almidón (SR) cerca del punto final. A partir del volumen de tiosulfato de sodio 0,1 M empleado, calcular el volumen, en mL, de bromo 0,1 N consumido por la muestra. Cada mililitro de bromo 0,1 N equivale a 1,819 mg de  $C_6H_7NO$ . Contiene no menos de 99,5 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 121 y 123 °C.

*Pérdida por secado* <680> - Secar sobre cloruro de calcio durante 4 horas: la pérdida de peso es mínima.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Inapreciable, determinado sobre 2 g.

**p-Aminofenol** -  $C_6H_7NO$  - (PM: 109,1) - Polvo fino, amarillento, cristalino. Poco soluble en agua y alcohol.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 187 y 189 °C.

**N-Aminohexametilenimina** - (N-Aminohomopiperidina; 1-Aminohomopiperidina) -  $C_6H_{14}N_2$  - (PM: 114,2) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. Cromatografía) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m × 0,25 mm recubierta con goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 180 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 80 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 230 °C, manteniéndose a esa temperatura durante 5 minutos. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico principal no es menor de 95 % del área total.

*Índice de refracción* - Entre 1,4840 y 1,4860, a 20 °C.

**Aminonitrobenzofenona** - (2-Amino-5-nitrobenzofenona) -  $C_{13}H_{10}N_2O_3$  - Polvo cristalino amarillento; soluble en tetrahidrofurano, poco soluble en metanol, prácticamente insoluble en agua.

*Punto de fusión* - Aprox. 160 °C.

*Absorción ultravioleta* - Determinar la absorbancia de una solución al 1 % en metanol en una celda de 1 cm a 233 nm con un espectrofotómetro. El coeficiente de absorción debe estar comprendido entre 690 y 720.

**Aminopirazolona** - (4-Amino-1-fenil-2,3-dimetil-3-pirazolin-5-ona) -  $C_{11}H_{13}N_3O$  - (PM: 203,2) - Polvo o agujas amarillo pálido. Fácilmente soluble en alcohol; moderadamente soluble en agua; poco soluble en éter.

*Punto de fusión* - Aprox. 108 °C.

**Amoníaco** -  $NH_3$  - (PM:17,03) - Contiene no menos de 17 % p/v y no más de 18 % p/v de amoníaco gas  $NH_3$ .

**Amoníaco concentrado** -  $NH_3$  - (PM: 17,03) - La solución concentrada de amoníaco contiene no menos de 25,0 % p/p y no más de 30,0 % p/p de amoníaco.

**Amoníaco diluido** - Disolver 41 g de amoníaco concentrado y diluir a 100 mL con agua.

**Amonio, formiato de** - Ver *formiato de amonio*.

**Anetol** - (1-Metoxi-4-(1-propenil)benceno) -  $C_{10}H_{12}O$  - (PM: 148,2) - Masa blanca cristalina hasta los 20-21 °C. Líquida por encima de los 23°C. Fácilmente soluble en alcohol, soluble en acetato de etilo y éter de petróleo, prácticamente insoluble en agua.

*Índice de refracción* <230> - Aprox. 1,56.

*Punto de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Aprox. 230 °C.

Para uso en cromatografía de gases, debe cumplir con el siguiente ensayo.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 a 60 m x 0,3 mm recubierta con una capa de fase estacionaria constituida por polietilenglicol 20.000. Mantener el inyector a una temperatura comprendida entre 180 y 200 °C, y el detector entre 220 y 250 °C. La temperatura de la columna se debe mantener a 60 °C durante 4 minutos, se programa un ascenso de 2 °C por minuto hasta 210 °C, y mantener a esa temperatura durante 15 minutos. Se emplea helio como gas transportador. La respuesta del pico principal correspondiente a *trans*-anetol con un tiempo de retención aproximadamente 41 minutos no debe ser menor de 99 % de la suma de las respuestas de todos los picos.

**Anhídrido acético** -  $(CH_3CO)_2O$  - (PM: 102,1) - Contiene no menos de 97,0 % p/p de  $(CH_3CO)_2O$ . Líquido incoloro y transparente.

*Intervalo de ebullición* - Entre 136 a 142 °C.

*Valoración* - En un erlenmeyer con boca esmerilada, disolver 2,00 g de anhídrido acético en 50 mL de hidróxido de sodio 1 M y calentar a reflujo durante 1 hora. Valorar con ácido

clorhídrico 1 M, empleando como indicador 0,5 mL de fenolftaleína (SR). Calcular el volumen, en mL, de hidróxido de sodio 1 M empleados para 1 g ( $n_1$ ).

En un erlenmeyer con boca esmerilada, disolver 2,00 g de anhídrido acético en 20 mL de ciclohexano; dejar enfriar en un baño de agua-hielo y agregar una mezcla enfriada de 10 mL de anilina y 20 mL de ciclohexano. Calentar a reflujo durante 1 hora, agregar 50 mL de una solución de hidróxido de sodio 1 M y agitar vigorosamente. Valorar con ácido clorhídrico 1 M empleando como indicador 0,5 mL de fenolftaleína (SR). Calcular el volumen, en mL, de hidróxido de sodio 1 M empleados para 1 g ( $n_2$ ). Calcular el contenido porcentual en  $(CH_3CO)_2O$  empleando la expresión siguiente:

$$10,2 (n_1 - n_2)$$

**Anhídrido ftálico** -  $C_8H_4O_3$  - (PM: 148,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Anhídrido propiónico** -  $C_6H_{10}O_3$  - (PM: 130,1) - Líquido incoloro, de olor acre. Se descompone en agua. Soluble en metanol, alcohol, éter y cloroformo.

*Valoración* - Pesar exactamente 350 mg en un erlenmeyer previamente pesado, con tapón de vidrio que contenga 50 mL de dimetilformamida previamente neutralizada a punto final de azul de timol con metóxido de sodio 0,1 M en metanol (SV). Titular con metóxido de sodio 0,1 M en metanol (SV) al punto final de azul de timol. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de metóxido de sodio 0,1 M equivale a 13,014 mg de  $C_6H_{10}O_3$ . Contiene no menos de 97,0%.

*Índice de refracción* - Entre 1,4035 y 1,4045, a 20 °C.

**Anhídrido trifluoroacético** -  $(F_3CCO)_2O$  - (PM: 210,0) - Líquido incoloro. Hierve entre 40 y 42 °C. Sumamente volátil. Evitar la exposición al aire o a la humedad.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 800 mg, exactamente pesados, a un erlenmeyer con tapón de vidrio que contiene 50 mL de metanol. Agregar 500 mg de fenolftaleína y titular con metóxido de sodio 0,1 M (SV) hasta punto final rosado. Calcular A por la fórmula siguiente:

$$V/P$$

en la cual V es el volumen, en mL, de metóxido de sodio 0,1 M y P es el peso, en mg, de muestra. A un segundo erlenmeyer con tapón de vidrio que contiene 50 mL de una mezcla de dimetilformamida y agua (1:1) transferir 400 mg de muestra, exactamente pesados, agregar 500 mg de fenolftaleína y titular con hidróxido de sodio 0,1 M

(SV) hasta punto final rosado. Calcular  $B$  por la fórmula siguiente:

$$V^1/P^1$$

en la cual  $V^1$  es el volumen, en mL, de hidróxido de sodio 0,1 M y  $P^1$  es el peso de muestra, en mg. Calcular el porcentaje de  $(F_3CCO)_2O$  por la fórmula siguiente:

$$2100,3(B - A).$$

Contiene no menos de 97 %. Si  $2A$  es mayor que  $B$ , calcular el porcentaje de  $F_3CCOOH$  por la fórmula siguiente:

$$1140,3(2A - B).$$

**Anilina** -  $C_6H_5NH_2$  - (PM: 93,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Anisaldehído** - (*4-Metoxibenzaldehído*) -  $C_8H_8O_2$  - (PM: 136,1) - Líquido oleoso, muy poco soluble en agua, miscible con alcohol y éter.

*Punto de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Aprox. 248 °C.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 30 a 60 m  $\times$  0,3 mm de diámetro interno recubierta con polietilenglicol 20.000. Mantener la temperatura de la columna a 60 °C durante 4 minutos y programar un ascenso de 2 °C por minuto hasta 210 °C y mantener a esta temperatura durante 15 minutos. Mantener la temperatura del inyector entre 180 y 200 °C, y la del detector entre 220 y 250 °C. Emplear helio como gas transportador. La respuesta del pico principal no debe ser menor de 99,0 % de la suma de las respuestas de todos los picos.

**Anisol** -  $CH_3OC_6H_5$  - (PM: 108,1) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada (aproximadamente 0,5  $\mu$ l) en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m recubierta con una fase estacionaria constituida por 50 % de fenilsilicona y 50 % de metilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a 140 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene en 70 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 170 °C. Se emplea nitrógeno como gas transportador. El área del pico de anisol no es menor de 99 % del área total.

*Índice de refracción* <230> - Aproximadamente 1,5160, a 20 °C.

**Antitrombina-III para el ensayo de antifactor  $X_a$**  - La antitrombina-III es un inhibidor de proteasa

de serina obtenida de plasma bovino, que inhibe el Factor  $X_a$  de la enzima y otros factores de coagulación sanguínea. Es una glicoproteína que tiene un peso molecular de 58.000. Por electroforesis en gel (ver 300. *Electroforesis*) la proteína principal de interés constituye no menos de 90 % de las cantidad total de zonas proteicas.

*Actividad específica* - Una solución que contiene 0,25 mg de equivalente proteico y 0,1 UI de Heparina por mL contiene no menos de 4 UI de Antitrombina-III por mg de proteína en presencia de heparina.

*Ausencia de heparina* - A una solución que contenga 1 UI de Antitrombina III por mL, agregar 1  $\mu$ l de solución de azul de toluidina: no se detecta heparina. [NOTA: en presencia de heparina el color cambia de azul a púrpura.]

**Antraceno** -  $C_{14}H_{10}$  - (PM: 178,2) - Cristales o laminillas blancas o casi blancas. Se oscurece a la luz solar. Insoluble en agua; moderadamente soluble en alcohol, benceno y cloroformo.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 215 y 218 °C.

**Antrona** -  $C_{14}H_{10}O$  - (PM: 194,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Apigenina** - (*4',5,7-Trihidroxiflavona*) -  $C_{15}H_{10}O_5$  - (PM: 270,2) - Polvo ligeramente amarillento; moderadamente soluble en alcohol, prácticamente insoluble en agua.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 310 °C, con descomposición.

*Cromatografía* - Proceder según se indica en *Flores de Manzanilla*, aplicando 10  $\mu$ l de una solución de 0,25 mg de apigenina por mL de metanol. El cromatograma debe presentar en su tercio central una banda principal de fluorescencia verde amarillenta.

**Apigenina-7-glucósido** - (*7-O-Glucósido de apigenina*) -  $C_{21}H_{20}O_{10}$  - (PM: 432,6) - Polvo ligeramente amarillento; moderadamente soluble en alcohol, prácticamente insoluble en agua.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 198 y 201 °C.

*Cromatografía* - Proceder según se indica en *Flores de Manzanilla*, aplicando 10  $\mu$ l de una solución de 0,25 mg de apigenina-7-glucósido por mL de metanol. El cromatograma debe presentar en su tercio central una banda principal de fluorescencia amarillenta.

**Aprobarbital** -  $C_{10}H_{14}N_2O_3$  - (PM: 210,2) - Polvo fino cristalino blanco. Poco soluble en agua fría; soluble en alcohol, cloroformo y éter.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 200 mg, previamente secados a 105 °C durante 2 horas y exactamente pesados, en 20 mL de dimetilformamida en un erlenmeyer de 100 mL.



Agregar 4 gotas de solución azul de timol (1 en 200 en metanol) y titular con metóxido de litio 0,1 M empleando una bureta de 10 mL, un agitador magnético y una cubierta para el erlenmeyer para proteger la solución del dióxido de carbono atmosférico. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de metóxido de litio 0,1 M equivale a 21,02 mg de  $C_{10}H_{14}N_2O_3$ . Contiene entre 98,5 y 101,0 % de  $C_{10}H_{14}N_2O_3$ .

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 140 y 143 °C.

**L-Arabinitol** - (*L-Arabitol*; 1, 2, 3, 4, 5-pentanopentol) -  $C_4H_{12}O_5$  - (PM: 152,2) - Cristales blancos o polvo cristalino. Estable en el aire. Fácilmente soluble en agua proporcionando una solución transparente, incolora. Almacenar en sitio fresco o a temperatura ambiente en un área seca.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 102 y 104 °C.

*Agua* <120> - *Titulación volumétrica directa*. No más de 0,5 %.

*Residuo de ignición* <270> - No más de 0,1 %.

**Arbutina** - (*Arbutosia*; 4-Hidroxifenil- $\beta$ -D-glucopiranosido) -  $C_{12}H_{16}O_7$  - (PM: 272,3) - Agujas finas blancas brillantes, muy solubles en agua caliente, fácilmente solubles en agua, solubles en alcohol, prácticamente insolubles en éter.

*Rotación específica* <170> - Aprox. - 64°, determinado sobre una solución de 20 g por litro.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 200 °C.

*Valoración* -

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia con 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Acetato de etilo, agua y ácido fórmico anhidro (88:6:6).

*Revelador 1* - Preparar una solución de 10 g dicloroquinonaclorimida por litro en metanol.

*Revelador 2* - Preparar una solución de 20 g de carbonato de sodio anhidro por litro.

*Procedimiento* - Aplicar sobre la placa una solución de 2,5 mg de arbutina por mL de metanol. Desarrollar el cromatograma hasta que el frente de solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, secar entre 105 y 110 °C, pulverizar sobre la placa con *Revelador 1*. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 2*: el cromatograma debe presentar sólo una mancha principal.

Para uso en cromatografía de líquidos, debe cumplir con el siguiente ensayo.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un equipo para cromatografía de líquido (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 25 cm x 4,0 mm recubierta con fase estacionaria constituida por octadecilsilano desactivado para bases de 5  $\mu$ m. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 mL por minuto con fase móvil constituida por agua y metanol (90:10). El contenido de arbutina no debe ser menor de 95,0 %, calculado por el procedimiento de normalización.

**Arena estándar, 20 a 30  $\mu$ m** - Arena de sílice, compuesta casi completamente de granos naturalmente redondeados prácticamente de cuarzo puro. Con un tamaño de partícula tal que pasa por un tamiz de 850  $\mu$ m (N° 20) (pasando entre 85 y 100 %) y se retiene por un tamiz de 600  $\mu$ m (N° 30) (pasando entre 0 y 5 %).

**Arena lavada** - Puede prepararse del siguiente modo. Digerir arena limpia a temperatura ambiente con una mezcla de 1 parte de ácido clorhídrico y 2 partes de agua (aproximadamente 13 % de HCl) durante varios días o a una temperatura elevada durante varias horas. Recolectar la arena en un filtro y lavar con agua hasta que los lavados sean neutros y proporcionen sólo una leve reacción ante el cloruro y finalmente secar. La arena lavada cumple los siguientes ensayos.

*Sustancias solubles en ácido clorhídrico* - Digerir 10 g con una mezcla de 10 mL de ácido clorhídrico y 40 mL de agua en un baño de vapor durante 4 horas, reemplazando esporádicamente el agua perdida por evaporación. Filtrar y agregar a 25 mL del filtrado, 5 gotas de ácido sulfúrico, evaporar y someter a ignición hasta peso constante: el residuo no pesa más de 8 mg (0,16 %).

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - Agitar 1 g con 20 mL de agua durante 5 minutos, filtrar y agregar al filtrado 1 mL de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata (SR): cualquier turbidez producida corresponde a no más de 0,03 mg de Cl (0,003 %).

**Arginina** - Emplear *Arginina*.

**Arsenito de sodio** -  $NaAsO_2$  - (PM: 129,9) - Polvo blanco, cristalino, inodoro. Soluble en agua; poco soluble en alcohol.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 5,5 g, exactamente pesados, a un matraz aforado de 500 mL, disolver en agua, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 25 mL de esta solución a un envase apropiado, agregar 50 mL de agua y 5 g de fosfato dibásico de sodio, agitar por rotación hasta disolver y titular con iodo 0,1 N (SV), agregando 3 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Cada mililitro de iodo 0,1 N equivale a 3,746

mg de As. Contiene entre 57,0 y 60,5 % (equivalente a 98,8 a 104,9 % de NaAsO<sub>2</sub>).

**Cloruro** (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,10 mg de Cl (0,01 %).

**Metales pesados** - Disolver 200 mg en 8 mL de ácido clorhídrico diluido (3 en 8) y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Disolver el residuo en 5 mL de ácido clorhídrico diluido (2 en 5) y nuevamente evaporar hasta sequedad. Disolver el residuo en 10 mL de agua y agregar 2 mL de ácido acético diluido y 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR). Ningún color pardo que se produzca debe ser más oscuro que el de un control que contenga 0,01 mg de Pb (0,005%).

**Hierro** - Disolver 1 g en 20 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 5) y agregar, gota a gota, un ligero exceso de bromo (SR). Calentar a ebullición la solución para eliminar el exceso de bromo, enfriar, diluir con agua a 40 mL y agregar 10 mL de solución de tiocianato de amonio (3 en 10). Ningún color rojo que se produzca debe ser más oscuro que el de un control que contenga 0,02 mg de Fe (0,02 %).

**Sulfuro** - Disolver 1 g en 20 mL de agua y agregar 5 gotas de acetato de plomo (SR): no se produce ningún color pardo (aproximadamente 0,0005 %).

**Sulfato** (Ensayo para reactivos) - *Método II*. Disolver 5 g en 100 mL de agua, agregar naranja de metilo (SR), neutralizar con ácido clorhídrico 1 N, agregar 3 mL del ácido en exceso y filtrar: el filtrado proporciona no más de 3 mg de residuo (0,02 %).

**Aserrín purificado** - Puede prepararse del siguiente modo. Extraer aserrín en un percolador, primero con solución de hidróxido de sodio (1 en 100) y luego con ácido clorhídrico diluido (1 en 100) hasta que el percolado ácido no cumpla el ensayo para alcaloides con iodomercuriato de potasio (SR) o con iodo (SR). Luego lavar con agua hasta eliminar el ácido y las sales solubles y secar. El aserrín purificado cumple el siguiente ensayo.

**Alcaloides** - Agregar a 5 g de aserrín purificado contenido en un erlenmeyer, 10 mL de amoníaco (SR) y 50 mL de una mezcla de éter y cloroformo (2:1) y agitar frecuentemente durante 2 horas. Decantar 20 mL del extracto etéreo-clorofórmico transparente y evaporar hasta sequedad. Disolver el residuo en 2 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 12) y dividir en dos porciones. Agregar a una porción iodomercuriato de potasio (SR) y agregar a la otra iodo (SR): no se produce turbidez en ninguna de las porciones.

**Asiaticósido** -  
(2 $\alpha$ ,3 $\beta$ 23-trihidróxi-4 $\alpha$ -urs-12-en-28-oato-de-O-6-d

*esoxi- $\alpha$ -L-manopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\beta$ -D-glucopiranosil(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-glucopiranosilo)* - C<sub>48</sub>H<sub>78</sub>O<sub>19</sub> - (PM: 959,0) - Polvo blanco, higroscópico, soluble en metanol, poco soluble en alcohol, insoluble en acetoneitrilo. Proteger de la humedad.

**Punto de fusión** <260> - Aprox. 232 °C, con descomposición.

**Agua** <120> - No más de 6,0 %.

Para uso en cromatografía de líquidos, debe cumplir con los requisitos de *Valoración* en *Centella, hierba*. Debe contener no menos de 97,0 %.

**L-Asparagina** - (*Ácido L-2-Aminosuccinámico*) - COOHCH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> . H<sub>2</sub>O - (PM: 150,1) - Cristales incoloros, inodoros. Moderadamente soluble en agua; soluble en ácidos y álcalis; insoluble en alcohol y éter. Sus soluciones neutras o alcalinas son levorrotatorias; sus soluciones ácidas son dextrorrotatorias.

**Rotación específica** <170> - Entre + 31° y + 33°, determinada en una solución en ácido clorhídrico diluido que contiene el equivalente de 5 g (calculado sobre la sustancia anhidra, secada a 105 °C durante 5 horas) en cada 100 mL.

**Residuo de ignición** (Ensayo para reactivos) - No más de 0,1 %.

**Cloruro** (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más que 0,03 mg de Cl (0,003 %).

**Sulfato** (Ensayo para reactivos) - *Método I*. 1 g no presenta más que 0,05 mg de SO<sub>4</sub> (0,005 %).

**Metales pesados** (Ensayo para reactivos) - No más de 0,002 %.

**Determinación de nitrógeno** <200> - *Método II*. Contiene entre 18,4 y 18,8 % de N.

**Azida de sodio** - NaN<sub>3</sub> - (PM: 65,0) - Polvo cristalino blanco o cristales fácilmente solubles en agua, poco solubles en alcohol, prácticamente insoluble en éter.

**Azometino H** - (*Hidrógeno-4-hidroxi-5-(2-hidroxibencilidenamino)-2,7-naftalendisulfonato de sodio*) - (PM: 445,4) - C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>NNaO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Azufre** - Emplear *Azufre precipitado*.

**Azul brillante de Coomassie R-250** - (PM: 826,0) - C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Na - Polvo marrón. (CI 42660).

**Azul de anilina** - Colorante soluble en agua que consiste en una mezcla de trisulfonatos de trifenilparosanilina y de difenilrosanilina.

**Azul de hidroxinaftol** - C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>S<sub>3</sub>Na<sub>2</sub> - (PM: 598,50) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Azul de metileno** -  $C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot 3H_2O$  - (PM: 373,9) - Cristales verde oscuro o polvo cristalino, con brillo de color bronce. Soluble en agua y cloroformo; moderadamente soluble en alcohol.

*Relación de absortividad* - La relación entre la absortividad (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) a 635 y 665 nm, medidas en una solución diluida del colorante en alcohol diluido, está comprendida entre 0,56 y 0,62.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 1 g con 0,5 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 10 mg (1 %).

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C durante 18 horas: no pierde más de 15,0 % de su peso.

**Azul sulfán** -  $[[[(4-(Diethylamino)fenil](2,4-disulfonato fenil)metilén]-2,5-ciclohexadien-1-ilideno]dietilamonio de sodio.$

$C_{27}H_{31}N_2NaO_6S_2$  - Polvo malva o púrpura, soluble en agua. Las soluciones diluidas del azul sulfán son azules y viran al amarillo por adición de ácido clorhídrico concentrado.

**Azul de tetrazolio** - (3,3'-(3,3'-Dimetoxi[1,1'-bifenil]-4,4'-diil)bis[2,5-difenil-2H-tetrazolio]dicloruro) -  $C_{40}H_{32}Cl_2N_8O_2$  - (PM: 727,7) - Cristales amarillo limón. Poco soluble en agua; fácilmente soluble en cloroformo y metanol; insoluble en acetona y éter.

*Solubilidad en metanol* - Disolver 1 g en 100 mL de metanol: se disuelve completamente proporcionando una solución clara.

*Color* - Transferir una porción de la solución de metanol obtenida en el ensayo anterior a una celda de 1 cm y determinar su absorbtancia a 525 nm, empleando agua como blanco: la absorbtancia no excede 0,20.

*Absortividad molar* <470> - Su absorbtividad molar en metanol, a 252 nm, no es menor a 50.000.

*Ensayo de aptitud* -

*Solución estándar* - Disolver en alcohol una cantidad apropiada de Hidrocortisona SR-FA, secada previamente a 105 °C durante 3 horas y exactamente pesada y preparar mediante dilución en etapas una solución que contenga aproximadamente 10 µg por mL.

*Procedimiento* - Transferir porciones de 10, 15 y 20 mL de *Solución estándar* a erlenmeyer separados, con tapón de vidrio, de 50 mL. Agregar 10 mL y 5 mL, respectivamente, de alcohol a los erlenmeyer que contienen 10 y 15 mL de *Solución estándar* y agitar por rotación para mezclar. A cada uno de los erlenmeyer y a un cuarto que contiene 20 mL de alcohol, agregar 2,0 mL de una solución preparada disolviendo 50 mg de azul de tetrazolio en 10 mL de alcohol, mezclar y luego agregar 2,0 mL de una solución preparada al diluir 1 mL de hidróxido tetrametilamonio (SR) con alcohol a 10 mL. Mezclar, dejar los erlenmeyer en la oscuridad durante 90 minutos y determinar las absorbtancias de las tres *Soluciones estándar* a 525 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando la solución del cuarto erlenmeyer como blanco. Graficar las absorbtancias en la abscisa y la cantidad de hidrocortisona en la ordenada sobre papel milimetrado y trazar la curva que mejor se ajuste: la absorbtancia de cada solución es proporcional a la concentración y la absorbtancia de la solución que contiene 200 µg de hidrocortisona no es menor de 0,50.

**Azul de toluidina** - (Cloruro de 3-amino-7-dime-tilamino-2-metil-5-fenotiazinio) -  $C_{15}H_{16}ClN_3S$  - (PM: 305,8) - Polvo verde oscuro. Soluble en agua; poco soluble en alcohol (CI 52040).

## B

**Barbaloína** - (1,8-Dihidroxi-3-hidroximetil-10- $\beta$ -gluco-piranosil-10H-9-antracena) - (PM: 436,4) -  $C_{21}H_{22}O_9 \cdot H_2O$  - Emplear uno de grado apropiado.

**Barbital sódico** -  $C_8H_{11}N_2NaO_3$  - (PM: 206,2) - Polvo cristalino blanco o cristales incoloros, fácilmente soluble en agua, poco soluble en alcohol, prácticamente insoluble en éter. Debe contener no menos de 98 % de la sal de sodio de la 5,5-dietil-1H,3H,5H-piridina-2,4,6-triona.

**Benceno** -  $C_6H_6$  - (PM: 78,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Bencenosulfonamida** -  $C_6H_5SO_2NH_2$  - (PM: 157,2) - Cristales blancos a marrón claro.  
*Intervalo de fusión* <260> - Entre 150 y 153 °C.

**Bencenosulfonilo, cloruro de** -  $C_6H_5SO_2Cl$  - (PM: 176,6) - Líquido oleoso, incoloro. Soluble en alcohol y éter; insoluble en agua fría. Solidifica a 0 °C.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 14 y 17 °C.  
*Intervalo de ebullición* - Entre 251 y 252 °C.

**Bencílico, alcohol** - Ver *Alcohol bencílico*.

**1-Bencilimidazol** -  $C_{10}H_{10}N_2$  - (PM: 158,2) - Cristales blancos.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 40 mg, exactamente pesados, a un vaso de precipitados de 100 mL. Disolver en 50 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente empleando un electrodo combinado de calomelplatino. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 15,82 mg de  $C_{10}H_{10}N_2$ . Contiene no menos de 99 %.

**Bencina de petróleo** - Ver Éter de petróleo.

**Benzaldehído** -  $C_7H_6O$  - (PM: 106,1) - Líquido incoloro, fuertemente refractivo, tiene un olor que se asemeja al de aceite de almendras amargas. Soluble en agua; miscible con alcohol, éter y aceites fijos y volátiles.

*Solución alcohólica de clorhidrato de hidroxilamina* - Disolver 34,7 g de clorhidrato de hidroxilamina en 160 mL de agua. Agregar alcohol hasta obtener 1 litro y neutralizar frente al azul de bromofenol mediante el agregado de hidróxido de sodio (SR).

*Valoración* - Transferir aproximadamente 1 mL a un pesafiltro previamente pesado, con tapa de

vidrio y pesar con exactitud. Aflojar la tapa y transferir el pesafiltro y su contenido a un erlenmeyer de 250 mL que contiene 25 mL de *Solución alcohólica de clorhidrato de hidroxilamina*. Empleando una probeta para medir el volumen, lavar las paredes del erlenmeyer con 50 mL adicionales de esta solución. Dejar la solución en reposo durante 10 minutos, agregar 1 mL de azul de bromofenol (SR) y titular el ácido clorhídrico liberado con hidróxido de sodio 1 M (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 1 M consumido equivale a 106,1 mg de  $C_7H_6O$ . Contiene no menos de 98 %.

*Densidad relativa* <160> - Entre 1,041 y 1,046.

*Índice de refracción* - Entre 1,5440 y 1,5465, a 20 °C.

*Ácido cianhídrico* - Agitar 0,5 mL con 5 mL de agua, agregar 0,5 mL de hidróxido de sodio (SR) y 0,1 mL de sulfato ferroso (SR) y calentar la mezcla suavemente. Agregar un leve exceso de ácido clorhídrico: no se observa color azul verdoso o precipitado azul dentro de los 15 minutos.

**Benzanilida** -  $C_{13}H_{11}NO$  - (PM: 197,2) - Polvo casi blanco, gris claro a verde grisáceo. Insoluble en agua; moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en éter.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 162 y 165 °C.

*Solubilidad en acetona* - 1,0 g se disuelve completamente en 50 mL de acetona obteniéndose una solución transparente.

**Benzydrol** - ( $\alpha$ -Fenilbencenometanol) -  $C_{13}H_{12}O$  - (PM: 184,2) - Cristales de color blanco a amarillo pálido. Poco soluble en agua; soluble en alcohol, éter y cloroformo.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 65 y 67 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 2 °C.

**Benzoato de bencilo** - Ver *Bencilo, Benzoato de*.

**Benzoato de butilo** -  $C_{11}H_{14}O_2$  - (PM: 178,2) - Líquido espeso, aceitoso, incoloro a amarillo pálido. Prácticamente insoluble en agua; soluble en alcohol y éter.

*Valoración* - Analizar por cromatografía gas-líquido empleando un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,8 m  $\times$  3 mm con fase estacionaria líquida de 3-cianopropilpolisiloxano sobre soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con

$\text{Na}_2\text{CO}_3$  y calcinada a  $900\text{ }^\circ\text{C}$  [NOTA: la tierra silíceas se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad, pero no se lava con bases. La tierra silíceas puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener el inyector, el detector y la columna a aproximadamente  $180$ ,  $280$  y  $190\text{ }^\circ\text{C}$ , respectivamente. Emplear helio como gas transportador. El tiempo de retención es aproximadamente 15 minutos. Presenta una pureza de no menos de 98 %.

*Índice de refracción* - Entre 1,4980 y 1,5000, a  $20\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Benzoato de colesterilo** -  $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_2$  - (PM: 490,8)- Emplear uno de grado apropiado.

**Benzoato de etilo** -  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$  - (PM: 150,2) - Líquido transparente, incoloro. Tiene un olor aromático. Prácticamente insoluble en agua; miscible con alcohol, cloroformo y éter.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) empleando una columna de acero inoxidable de  $2,4\text{ m} \times 3\text{ mm}$  que contiene una fase estacionaria constituida por un compuesto de polietilenglicol al 20 % (p.m.p aproximadamente 15.000 [NOTA: un compuesto de polietilenglicol de alto peso molecular con un ligando diepóxido.]), sobre un soporte constituido por tierra silíceas para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y calcinada a  $900\text{ }^\circ\text{C}$  [NOTA: la tierra silíceas se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad, pero no se lava con bases. La tierra silíceas puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener el inyector, la columna y el detector a aproximadamente  $180$ ,  $195$  y  $250\text{ }^\circ\text{C}$ , respectivamente. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de benzoato de etilo no es menor de 98 % del área del pico.

*Índice de refracción* - Entre 1,5048 y 1,5058, a  $20\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Benzoato de testosterona** -  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_2$  - (PM: 376,5) - Emplear uno de grado apropiado.

**Benzofenona** -  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}$  - (PM: 182,2) - Polvo blanco, cristalino.

*Intervalo de fusión*  $\langle 260 \rangle$  - Entre  $47$  y  $49\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Benzoína** - (2-hidroxi-1,2-difeniletanona) -  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$  - (PM: 212,3) - Cristales ligeramente amarillentos. Fácilmente soluble en acetona; soluble en alcohol caliente; moderadamente soluble en éter; muy poco soluble en agua.

*Punto de fusión* - Aprox.  $137\text{ }^\circ\text{C}$ .

**p-Benzoquinona** -  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2$  - (PM: 108,1) - Polvo amarillo oscuro con un tono verdoso. Poco soluble en agua; soluble en alcohol, éter y soluciones de álcalis fijos. Puede oscurecerse con el tiempo. El material oscurecido puede ser purificado mediante sublimación al vacío.

*Intervalo de fusión*  $\langle 260 \rangle$  - Entre  $113$  y  $115\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Beta-lactamasa** - La beta-lactamasa es una enzima producida por una variedad de bacterias se obtiene generalmente a partir de los filtrados de cultivos de una cepa de *Bacillus cereus*. Tiene la propiedad específica de inactivar penicilinas y cefalosporinas al romper el enlace que vincula el nitrógeno de la tiazolidina con el carbono carbonílico adyacente.

Se presenta en la forma de pequeña piezas o gránulos fácilmente pulverizables de color pardo. Fácilmente soluble en agua, formando una solución algo opalescente que es prácticamente neutra frente al papel de tornasol. Precipita de sus soluciones acuosas en presencia de acetona, alcohol y dioxano y se inactiva por contacto con estos solventes. Es inactivada rápidamente por el acetato de etilo y se destruye irreversiblemente a una temperatura de aproximadamente  $80\text{ }^\circ\text{C}$ .

La beta-lactamasa es analizada por un procedimiento basado en la determinación de la cantidad de penicilina G potásica o penicilina G sódica destruida a pH 7,0 en una solución de concentración tal que la inactivación procede como una reacción de orden cero.

**Betanaftol** - Ver 2-Naftol.

**Bibencilo** - (*Dibencilo*) -  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}$  - (PM: 182,3) - Cristales incoloros. Fácilmente soluble en cloroformo y éter; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

*Intervalo de fusión*  $\langle 260 \rangle$  - Entre  $53$  y  $55\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Bicarbonato de aminoguanidina** - (PM: 136,1) -  $\text{CH}_6\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$  - Polvo blanco.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 34 mg, exactamente pesados, en 50 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 13,61 mg de  $\text{CH}_6\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$ . Contiene no menos de 98,5 % de  $\text{CH}_6\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$ .

*Punto de fusión*  $\langle 260 \rangle$  - Aprox.  $170\text{ }^\circ\text{C}$ , con descomposición.

**Bicarbonato de potasio** -  $\text{KHCO}_3$  - (PM: 100,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Bicarbonato de sodio** -  $\text{NaHCO}_3$  - (PM: 84,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Bifenilo** -  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}$  - (PM: 154,2) - Cristales incoloros o blancos o polvo cristalino, de olor agradable. Insoluble en agua; soluble en alcohol y éter. Hierve aproximadamente a 254 °C.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 68 y 72 °C.

**Biftalato de potasio** - (*Ftalato ácido de potasio; Ácido ftálico monopotásico; Ftalato hidrógeno de potasio, estándar acidimétrico*) -  $\text{KHC}_6\text{H}_4(\text{COO})_2$  - (PM: 204,2) - Emplear Ftalato ácido de potasio patrón primario.

**2,2'-Bipiridina** - ( $\alpha, \alpha'$ -*Dipiridilo*) -  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$  - (PM: 156,2) - Polvo blanco o rosado, cristalino. Soluble en agua y alcohol. Funde aproximadamente a 69 °C y hierve aproximadamente a 272 °C.

*Sensibilidad* - Preparar las siguientes soluciones: (A) Disolver 350 mg de sulfato ferroso amónico en 50 mL de agua que contiene 1 mL de ácido sulfúrico y agregar 500 mg de sulfato de hidracina luego agregar agua hasta obtener 500 mL. Antes de usar, diluir 1 mL de esta solución a 100 mL con agua. (B) Disolver 8,3 g de acetato de sodio y 12 mL de ácido acético glacial en agua para obtener 100 mL. Agregar 1 mL de la solución muestra diluida (1 en 1.000) a una mezcla de 10 mL de agua y 1 mL de cada una de *Soluciones A* y *B*: se produce un color rosado de inmediato.

*Solubilidad* - 100 mg se disuelve completamente en 10 mL de agua.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,2 %.

**Bisbenzimidazoles** - (*Trihidrocloruro de 4-[5-[5-(4-metilpiperazin-1-il)benzimidazol-2-il]benzimidazol-2-il]fenol pentahidrato*) -  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 624,0). Emplear un reactivo analítico apropiado.

**3,3-bis(3-ter-butil-4-hidroxifenil)butirato de etileno** -  $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{O}_8$  - (PM: 795) - Polvo cristalino, prácticamente insoluble en agua y éter de petróleo; muy soluble en acetona, éter y metanol.

**Bismuto, subnitrito de** -  $[\text{4BiNO}_3(\text{OH})_2, \text{BiO}(\text{OH})]$  - (PM: 1.462) - Polvo blanco, prácticamente insoluble en agua.

**2,2'-bis(octadeciloxi)-5,5'-espirobi [1,3,2-dioxo-fosforinano]** -  $\text{C}_{41}\text{H}_{82}\text{O}_6\text{P}_2$  - (PM: 733) - Sólido céreo blanco. Prácticamente insoluble en agua; soluble en hidrocarburos.

*Intervalo de fusión* - Entre 40 y 70 °C.

**Bis(trimetilsilil)acetamida** - (*N,O-Bis(trimetilsilil)acetamida; BSA*) -  $\text{CH}_3\text{CON}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$  - (PM: 203,4) - Líquido

transparente, incoloro. Se hidroliza fácilmente cuando es expuesto al aire húmedo. Manipular bajo atmósfera de nitrógeno y almacenar en un sitio fresco.

*Valoración* - Emplear un cromatógrafo de gases equipado con un detector de conductividad térmica y una columna de acero inoxidable de 1,83 m × 3 mm conteniendo 5 % de fase estacionaria constituida por aceite de dimetilpolisiloxano sobre soporte de tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad, no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener el inyector a aproximadamente 160 °C. La temperatura de la columna se mantiene a 90 °C y se programa un ascenso de 4 °C por minuto hasta 160 °C. Se emplea helio como gas transportador. Contiene no menos de 90 % de  $\text{CH}_3\text{CON}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ . El tiempo de retención es de aproximadamente 15 minutos.

*Índice de refracción* - Entre 1,4150 y 1,4170, a 20 °C.

**Bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida** - (*BSTFA*) -  $\text{CF}_3\text{CON}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$  - (PM: 257,4) - Líquido transparente, incoloro. Se hidroliza fácilmente cuando se expone al aire húmedo. Almacenar en un sitio fresco.

*Valoración* - Emplear un cromatógrafo de gases equipado con un detector de conductividad térmica y una columna de acero inoxidable de 1,83 m × 3 mm conteniendo 5 % de fase estacionaria constituida por aceite de dimetilpolisiloxano sobre soporte de tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad, no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener el inyector a aproximadamente 170 °C. La temperatura de la columna se mantiene a 90 °C y se programa un ascenso de 4 °C por minuto hasta 140 °C. Se emplea helio como gas transportador. Contiene no menos de 98 % de  $\text{CF}_3\text{CON}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ . El tiempo de retención es de aproximadamente 15 minutos.

*Índice de refracción* - Entre 1,3820 y 1,3860, a 20 °C.

**Bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida con trimetildiclorosilano** - Emplear uno de grado apropiado.

**Bisulfato de amonio** -  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  - (PM: 115,1) - Cristales blancos. Fácilmente soluble en agua;

prácticamente insoluble en alcohol, acetona y piridina.

**Valoración** - Disolver aproximadamente 300 mg, exactamente pesados, en 50 mL de una mezcla de agua y alcohol (25:25). Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 11,51 mg de  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$ . Contiene no menos de 98 %.

**Bisulfato de potasio** -  $\text{KHSO}_4$  - (PM: 136,2) - Masas delicuescentes, blancas fundidas o gránulos. Muy soluble en agua. Cuando se incinera, se generan  $\text{SO}_3$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , cambiando primero a piro-sulfato de potasio luego a sulfato.

**Acidez** - Disolver 4 g, exactamente pesados, en 50 mL de agua, agregar fenolftaleína (SR) y titular con álcali 1 N: contiene entre 34 y 36 %, calculado como  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

**Materia insoluble y precipitado de hidróxido de amonio** - Disolver 10 g en 100 mL de agua, agregar rojo de metilo (SR), alcalinizar con amoníaco (SR), calentar a ebullición durante 1 minuto y digerir en un baño de vapor durante 1 hora. Filtrar a través de un crisol filtrante previamente pesado, lavar y secar a 105 °C durante 2 horas: el precipitado no pesa más de 1 mg (0,01 %).

Para los siguientes ensayos, preparar una *Solución muestra* del siguiente modo: disolver 6 g en 45 mL de agua, agregar 2 mL de ácido clorhídrico, calentar a ebullición suavemente durante 10 minutos, enfriar y diluir con agua a 60 mL.

**Metales pesados** (Ensayo para reactivos) - A 30 mL de *Solución muestra*, agregar fenolftaleína (SR) y neutralizar con amoníaco (SR). Agregar 0,5 mL de ácido acético glacial, diluir con agua a 40 mL y agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR): cualquier color pardo producido no es más oscuro que el de un control que contiene 10 mL de *Solución muestra* y 0,02 mg de Pb (0,001 %).

**Hierro** <580> - A 5 mL de *Solución muestra*, agregar 2 mL de ácido clorhídrico y diluir con agua a 47 mL: la solución no presenta más de 0,01 mg de Fe (0,002 %).

**Bisulfato de sodio** - Ver *Sulfato ácido de sodio*.

**Bisulfato de tetrabutilamonio** - (*Sulfato Hidrogenado de Tetrabutilamonio*) -  $\text{C}_{16}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{S}$  - (PM: 800) - Polvo cristalino o cristales incoloros. Fácilmente solubles en agua y metanol.

**Intervalo de fusión** <260> - Entre 169 y 173 °C.

**Absorbancia** - Preparar una solución de 50 mg de Bisulfato de tetrabutilamonio por mL y medir la

absorbancia entre 240 y 300 nm: no debe ser mayor a 0,05.

**Bisulfito de sodio** - Emplear *Metabisulfito de sodio*.

**Bitartrato de sodio** -  $\text{NaHC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  - (PM: 190,1) - Cristales blancos o polvo cristalino. Soluble en agua fría.

**Valoración** - Disolver aproximadamente 500 mg, exactamente pesados, en 30 mL de agua, agregar fenolftaleína (SR). Titular con hidróxido de sodio 0,1M (SV): cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 19,01 mg de  $\text{NaHC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Contiene entre 99 y 100,5 %.

**Materia insoluble** (Ensayo para reactivos) - No más de 1 mg, determinado sobre 10 g (0,01 %).

**Cloruro** (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,2 mg de Cl (0,02 %).

**Metales pesados** (Ensayo para reactivos) - Disolver 4 g en 25 mL de agua, agregar 2 gotas de fenolftaleína (SR) y luego agregar amoníaco (SR), gota a gota, hasta que la solución sea algo rosada. Agregar 4 mL de ácido clorhídrico 1 M, diluir con agua a 40 mL y agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR): ningún color pardo que se produzca debe ser más oscuro que el de un control que contenga 0,04 mg de Pb (0,001 %).

**Sulfato** (Ensayo para reactivos) - *Método I*. 1 g no presenta más de 0,2 mg de  $\text{SO}_4$  (0,02 %).

### **Boldina**

(*1,10-Dimetoxi-6- $\alpha$ -aporfina-2,9-diol*)-  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  - (PM: 327,1) - Polvo cristalino blanco, soluble en alcohol y soluciones diluidas de ácidos, ligeramente soluble en agua.

**Punto de fusión** <260> - Aprox. 163 °C.

**Rotación específica** <170> - Aprox. + 127°, determinado sobre una solución de 1 g por litro en metanol.

**Cromatografía** -

**Fase estacionaria** - Emplear una placa para cromatografía en placa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía con 0,25 mm de espesor.

**Fase móvil** - Tolueno, dietilamina y metanol (80:10:10).

**Revelador 1** - Iodobismutato de potasio (SR2).

**Revelador 2** - Preparar una solución de 100 g de nitrato de sodio por litro.

**Procedimiento** - Aplicar sobre la placa 10  $\mu\text{L}$  de una solución de 0,4 mg de boldina por mL de metanol. Desarrollar el cromatograma hasta que el frente de solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, dejar secar, pulverizar sobre la placa con *Revelador 1*. Dejar secar y pul-

verizar sobre la placa con *Revelador 2*: el cromatograma debe presentar sólo una mancha principal.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada en un equipo para cromatografía de líquido (ver *100. Cromatografía*) equipado con un detector ultravioleta ajustado a 304 nm y una columna de 250 cm × 4,6 mm recubierta con fase estacionaria constituida por octadecilsilano de 5 µm. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto con fase móvil constituida por una mezcla de 84 volúmenes de una mezcla 99,8 mL de agua y 0,8 mL de dietilamina ajustado a pH 3,0 con ácido fórmico y 16 volúmenes de una solución preparada con 99,8 mL de acetonitrilo y 0,2 mL de dietilamina. La respuesta del pico principal no debe ser menor de 99,0 % de la suma de las respuestas de todos los picos.

**Borato de sodio** - (*Bórax; Tetraborato de sodio*) -  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 381,4) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Borohidruro de sodio** -  $\text{NaBH}_4$  - (PM: 37,8) - Sólido blanco, cristalino. Fácilmente soluble en agua; soluble (con reacción) en metanol. Sus soluciones se descomponen rápidamente por calentamiento a ebullición.

**Valoración** -

**Solución de iodato de potasio** (0,25 N) - Disolver 8,917 g, previamente secados a 110 °C hasta peso constante y exactamente pesados, en agua para obtener 1 litro.

**Procedimiento** - Disolver aproximadamente 500 mg, exactamente pesados, en 125 mL de solución de hidróxido de sodio (1 en 25) en un matraz aforado de 250 mL, diluir a volumen con la solución de hidróxido de sodio y mezclar. Transferir 10 mL de la solución a un matraz para iodo de 250 mL, agregar 35,0 mL de *Solución de iodato de potasio* y mezclar. Agregar 2 g de ioduro de potasio, mezclar, agregar 10 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 10), insertar el tapón en el matraz y dejar reposar en la oscuridad durante 3 minutos. Titular la solución con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Calcular la cantidad, en mg, de  $\text{NaBH}_4$  en la muestra por la fórmula siguiente:

$$[(35,0)(0,25)] - 0,1V)4,729$$

en la cual V es el volumen, en mL, de tiosulfato de sodio 0,1 M empleado en la titulación. Contiene no menos de 98 %.

**Bromato de potasio** -  $\text{KBrO}_3$  - (PM: 167,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Bromo** - Br - (PA: 79,90) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**α-Bromo-2-acetonafona** - (*Bromometil 2-naftil cetona*) -  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrO}$  - (PM: 249,1) - Cristales de color rosado a tostado claro.

**Intervalo de fusión** <260> - Entre 81 y 83 °C.

**p-Bromoanilina** -  $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}$  - (PM: 172,0) - Cristales blancos a casi blancos. Insoluble en agua; soluble en alcohol y éter.

**Valoración** - Transferir aproximadamente 650 mg, exactamente pesados, a un envase apropiado y disolver en 50 mL de ácido acético glacial (SR). Agregar cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 17,20 mg de  $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}$ . Contiene no menos de 98 %.

**Intervalo de fusión** <260> - Entre 60 y 65 °C, con un intervalo fusión no mayor de 2 °C.

**5-Bromo-2'-desoxiuridina** -  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_5$  - (PM: 307,1).

**Punto de fusión** <260> - Aprox. 194 °C.

**Cromatografía** - Analizar según se indica en *Sustancias relacionadas* para *Idoxiuridina* depositando 5 µL de una solución de 5-iodouracilo de 0,25 mg por mL. El cromatograma sólo presenta una mancha principal.

**N-Bromosuccinimida** -  $\text{C}_4\text{H}_4\text{BrNO}_2$  - (PM:178,0) - Cristales o polvo de color blanco o casi blanco, de olor débil. Fácilmente soluble en agua, acetona y ácido acético glacial. **Precaución** - Sumamente irritante a los ojos, piel y mucosas.

**Valoración** - Transferir 200 mg, exactamente pesados, a un erlenmeyer, agregar 25 mL de hidróxido de potasio alcohólico 0,5 M, cubrir con un vidrio de reloj, calentar a ebullición durante 5 minutos. Enfriar, transferir la solución a un vaso de precipitados, lavar el erlenmeyer con agua hasta que el volumen total de solución más los lavados sea de aproximadamente 100 mL y agregar 10 mL de ácido acético glacial. Insertar electrodos apropiados y titular con nitrato de plata 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Cada mililitro de nitrato de plata 0,1 M equivale a 17,80 mg de  $\text{C}_4\text{H}_4\text{BrNO}_2$ . Contiene no menos de 98 %.

**Bromuro de amonio** -  $\text{NH}_4\text{Br}$  - (PM: 97,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Bromuro de dimidio**  
*Bromuro de 3,8-diamino-5-metil-6-fenilfenantridinium.*

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_3$  - (PM: 380,3) - Cristales negro-rojizos. Levemente soluble en agua a 20 °C; poco soluble en agua a 60 °C y alcohol.



**Bromuro de cianógeno** - BrCN - (PM: 105,9) - Cristales incoloros. Se volatiliza a temperatura ambiente. Sus vapores son altamente irritantes y muy tóxicos. Funde aproximadamente a 52 °C. Fácilmente soluble en agua y alcohol. Almacenar en envases de cierre perfecto, en un sitio frío.

*Solubilidad* - Porciones separadas de 1 g se disuelven completamente en 10 mL de agua y en 10 mL de alcohol, respectivamente, produciendo soluciones incoloras.

**Bromuro de yodo** - IBr - (PM: 206,8) - Cristales negro-azulados o negro-parduscos. Fácilmente soluble en agua, alcohol, éter y ácido acético glacial. Funde aproximadamente a 40 °C. Punto de ebullición: aproximadamente a 116 °C. Conservar en envase inactivo, en un sitio fresco.

**Bromuro de *p*-nitrobencilo** - NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>Br - (PM: 216,0) - Cristales de color casi blanco a amarillo pálido, se oscurece por exposición a la luz. Prácticamente insoluble en agua; fácilmente soluble en alcohol, éter y ácido acético glacial. Almacenar en envases inactivos de cierre perfecto.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 98 y 100 °C.

*Solubilidad* - Porciones separadas de 200 mg proporcionan soluciones transparentes en 5 mL de alcohol y en 5 mL de ácido acético glacial.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Inapreciable, determinado sobre 200 mg.

**Bromuro de potasio** - KBr - (PM: 119,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Bromuro de sodio** - NaBr - (PM: 102,9) - Cristales cúbicos o polvo granular blanco, inodoro. Soluble en agua; poco soluble en alcohol.

*Materia insoluble* (Ensayo para reactivos) - La materia insoluble a partir de 20 g, disuelta en 150 mL de agua caliente, no pesa más de 1 mg (0,005 %).

*pH* <250> - Entre 5,5 y 7,5, determinado en una solución (1 en 20).

*Bario* - Disolver 6 g en 15 mL de agua, agregar 5 mL de ácido acético, 5 mL de peróxido de hidrógeno al 30 % y 1 mL de ácido clorhídrico y digerir en un vaso de precipitados cubierto hasta que cese la reacción. Retirar la cubierta y evaporar hasta sequedad. Disolver el residuo en 15 mL de agua, filtrar si fuera necesario, diluir con agua a 23 mL y agregar 2 mL de solución de dicromato de potasio (1 en 10). Agregar hidróxido de amonio hasta que se haya disipado el color anaranjado y el color amarillo persista luego agregar 25 mL de metanol, agitar vigorosamente y dejar reposar durante 10 minutos: cualquier turbidez que aparezca no excede la de un control que contenga 1,0 g de muestra y 100 µg de ion bario (0,002 %).

*Bromato* - Disolver 1 g en 10 mL de agua, agregar 100 µL de solución de yoduro de potasio (1 en 10), 1 mL de almidón (SR) y 25 µL de ácido sulfúrico diluido (1 en 36) y dejar reposar a 25 °C: no se produce color azul ni violeta dentro de los 10 minutos (aproximadamente 0,001 %).

*Calcio, magnesio y precipitado de R<sub>2</sub>O<sub>3</sub>* - Agregar al filtrado del ensayo para *Materia insoluble*, 5 mL de oxalato de amonio (SR), 2 mL de fosfato de amonio (SR) y 10 mL de hidróxido de amonio. Dejar reposar durante aproximadamente 16 horas, filtrar, lavar con amoníaco (SR) diluido (1 en 4), someter a ignición y pesar: el peso del residuo no es mayor de 1 mg (0,005%).

*Cloruro* - Disolver 500 mg en 15 mL de ácido nítrico diluido (1 en 3) en un erlenmeyer apropiado, agregar 3 mL de peróxido de hidrógeno al 30 % y digerir en un baño de vapor hasta que la solución sea incolora. Lavar las paredes del erlenmeyer con agua, digerir durante un periodo adicional de 15 minutos, enfriar y diluir con agua a 200 mL. Diluir una alícuota de 2 mL con agua a 25 mL y agregar 1 mL de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata (SR): si se produce turbidez no excede la de un control que contenga 10 µg de ion cloruro (0,2 %).

*Metales pesados* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,0005 %.

*Hierro* <580> - 2 g, disueltos en 47 mL de agua que contenga 2 mL de ácido clorhídrico, no presentan más de 0,01 mg de Fe (5 ppm).

*Compuestos nitrogenados* (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 5 µg de N (0,0005 %).

*Potasio* (Ensayo para reactivos) -

*Solución de ensayo* - Disolver 10 g en agua, diluir con agua a 100 mL y mezclar.

*Solución muestra* - Diluir 10,0 mL de *Solución de ensayo* con agua a 100 mL y mezclar.

*Solución control* - Agregar a 10,0 mL de *Solución de ensayo*, 50 µg de ion potasio (K), diluir con agua a 100 mL y mezclar. No más de 0,005 %.

*Sulfato* - Disolver 10 g en 100 mL de agua, filtrar si fuera necesario y agregar 1 mL de ácido clorhídrico: la solución proporciona no más de 1,2 mg de residuo (0,005 %).

**Bromuro de tetrabutilamonio** - (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>NBr - (PM: 322,4) - Polvo cristalino blanco.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 34 mg, exactamente pesados, en 50 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido

perclórico 0,1 M equivale a 32,24 mg de  $(C_4H_9)_4NBr$ . Contiene no menos de 99 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 103 y 105 °C.

**Bromuro de tetraheptilamonio** -  $(C_7H_{15})_4NBr$  - (PM: 490,7) - Polvo blanco, escamoso.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 89 y 91 °C.

**Bromuro de tetrametilamonio** -  $(CH_3)_4NBr$  - (PM: 154,1) - Cristales incoloros. Soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol absoluto; insoluble en cloroformo y éter.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 400 mg, exactamente pesados, a un vaso de precipitados, agregar 50 mL de agua y 10 mL de ácido nítrico diluido, agitar por rotación hasta disolver la muestra, agregar 50,0 mL de nitrato de plata 0,1 M (SV) y mezclar. Agregar 2 mL de sulfato férrico amónico (SR) y titular el exceso de nitrato de plata con tiocianato de amonio 0,1 M (SV). Cada mililitro de nitrato de plata 0,1 M consumido equivale a 15,41 mg de  $(CH_3)_4NBr$ . Contiene no menos de 98 %.

**Bromuro mercúrico** -  $HgBr_2$  - (PM: 360,4) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**1,3-Butanodiol** - (*1,3-Butilenglicol*) -  $C_4H_{10}O_2$  - (PM: 90,1) - Líquido viscoso, incoloro. Muy higroscópico. Soluble en agua, alcohol, acetona y metil etil cetona; prácticamente insoluble en hidrocarburos alifáticos y tolueno.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,8 m x 3 mm que contiene 20 % de una fase estacionaria constituida por polietilenglicol (p.m.p. aproximadamente 15.000) diepóxido en un soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad, no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener el inyector a aproximadamente 265 °C. La temperatura de la columna se mantiene a 150 °C y se programa un ascenso de 8 °C por minuto hasta 210 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de butanodiol no es menor de 98 % del área total.

*Índice de refracción* - Entre 1,4390 y 1,4410, a 20 °C.

**2,3-Butanodiona** - (*Diacetilo*) -  $CH_3COCOCH_3$  - (PM: 86,1) - Líquido amarillo brillante a verde amarillento con fuerte olor, acre. Soluble en agua. Miscible con alcohol y éter. Hierve aproxima-

mente a 88 °C. Densidad relativa: aproximadamente 0,98.

*Valoración* -

*Solución de clorhidrato de hidroxilamina* - Disolver 20 g de clorhidrato de hidroxilamina en 40 mL de agua, y diluir con alcohol a 400 mL. Agregar, con agitación, 300 mL de hidróxido de potasio alcohólico 0,5 M y filtrar. Descartar después de 2 días.

*Procedimiento* - Transferir aproximadamente 1 g, exactamente pesado, a un erlenmeyer con tapón de vidrio de 250 mL, agregar 75,0 mL de *Solución de clorhidrato de hidroxilamina*, e insertar el tapón en el erlenmeyer. Calentar a reflujo la mezcla durante 1 hora luego enfriar a temperatura ambiente. Agregar azul de bromofenol (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,5 M (SV) hasta punto final amarillo verdoso. [NOTA: alternativamente, la solución puede titularse potenciométricamente hasta pH 3,4.] Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido clorhídrico 0,5 M equivale a 43,05 mg de  $CH_3COCOCH_3$ . Contiene no menos de 97 % de  $CH_3COCOCH_3$ .

*Índice de refracción* - Entre 1,3935 y 1,3965, a 20 °C.

*Intervalo de solidificación* <180> - Entre - 2,0 y - 5,5 °C.

**Butanol** - Ver Alcohol butílico.

**2-Butanona** - Ver Metil etil cetona.

**Butano sulfonato de sodio** - (*Sal sódica del ácido 1-butano sulfónico*) -  $C_4H_9NaO_3S$  - (PM: 160,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Butilamina normal** - Ver *n*-Butilamina.

***n*-Butilamina** -  $CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$  - (PM: 73,1) - Líquido incoloro a amarillo pálido, inflamable. Miscible con agua, alcohol y éter. Almacenarlo en envases de cierre perfecto. Densidad relativa: aproximadamente 0,740.

*Intervalo de destilación* <240> - *Método I*. No menos de 95 % destila entre 76 y 78 °C.

*Agua* <120> - *Titulación volumétrica directa*. No más de 1,0 %.

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 1 g (1,5 mL) no presenta más que 0,01 mg de Cl (0,001 %).

*Impurezas ácidas* - A 50 mL, agregar 5 gotas de una solución saturada de azul violeta en benceno y titular rápidamente con metóxido sódico 0,1 M (SV) hasta punto final azul profundo, tomando precauciones para impedir la absorción de dióxido de carbono atmosférico mediante el empleo de una atmósfera de nitrógeno. No más de 1,0 mL de

metóxido sódico 0,1 M se requieren para la neutralización.

**4-(Butilamino)benzoico, ácido** - Ver *ácido 4-(Butilamino)benzoico*.

**4-ter-Butilfenol** -  $C_{10}H_{14}O$  - (PM: 150,2) - Escamas o agujas blancas, cristalinas. Prácticamente insoluble en agua; soluble en alcohol y éter.

*Intervalo de fusión* (260) - Entre 98 y 101 °C.

**Butilhidroxianisol** - Emplear *Butilhidroxianisol*.

**Butilhidroxitolueno** - Emplear *Butilhidroxitolueno*.

**ter-Butil metil éter** -  $C_5H_{12}O$  - (PM: 88,2) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*)

equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,25 mm recubierta con una capa de 1  $\mu$ m de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 100 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a temperatura ambiente y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 150 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico  $C_5H_{12}O$  no es menor de 99,8 % del área total.

**Butilparabeno** - (*p*-hidroxibenzoato de butilo) -  $C_{11}H_{14}O_3$  - (PM: 194,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Butírico, ácido** - Ver *Ácido butírico*.

*Índice de refracción* <230> - Entre 1,367 y 1,371, a 20 °C.

## C

**Cadmio** - Cd - 112,4 - Metal blanco plateado brillante. Prácticamente insoluble en agua. Fácilmente soluble en ácido nítrico y ácido clorhídrico caliente.

**Cafeína** - Ver *Cafeína*.

**Caolín ligero** - Silicato de aluminio hidratado natural, purificado con un dispersante apropiado. Polvo blanco, ligero, libre de partículas granulares. Graso al tacto. Prácticamente insoluble en agua y ácidos minerales.

*Partículas gruesas* - Transferir 5,0 g de Caolín ligero a una probeta con tapón esmerilado, agregar 60 mL de una solución de 10 mg de pirofosfato de sodio por mL, agitar enérgicamente y dejar reposar durante 5 minutos. Con la ayuda de una pipeta, extraer 50 mL, tomados a unos 5 cm por debajo de la superficie. Agregar 50 mL de agua, agitar y dejar reposar durante 5 minutos. Repetir esta operación hasta que se hayan retirado 400 mL. Transferir la suspensión restante a una cápsula, evaporar a sequedad en un baño de agua y secar el residuo a una temperatura comprendida entre 100 y 105 °C hasta peso constante. El peso del residuo no debe ser mayor a 25 mg (0,5 %).

*Partículas finas* - Dispersar 5,0 g de Caolín ligero en 250 mL de agua, agitar enérgicamente durante 2 minutos y transferir a una probeta. Con la ayuda de una pipeta, transferir 20 mL de la suspensión a una cápsula, evaporar a sequedad en un baño de agua y secar el residuo a una temperatura comprendida entre 100 y 105 °C hasta peso constante. Dejar el resto de la suspensión en reposo a 20 °C durante 4 horas y con la ayuda de una pipeta transferir 20 mL tomados exactamente a 5 cm por debajo de la superficie de la suspensión, a una cápsula. Evaporar a sequedad en un baño de agua y secar el residuo a una temperatura comprendida entre 100 y 105 °C hasta peso constante. El peso del residuo de la segunda extracción no debe ser menor al 70 % del peso del residuo obtenido en la primera extracción.

**Carbamato de metilo** - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub> - (PM: 75,1) - Cristales blancos. Fácilmente soluble en agua.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 54 y 56 °C.

**Carbazol** - C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N - (PM: 167,21) - Polvo casi blanco a canela.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un equipo para cromatografía de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m

× 0,25 mm recubierta con una capa de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpoliloxano de 1 µm. Mantener el inyector, el detector y la columna a aproximadamente 280, 300 y 280 °C, respectivamente. Se debe emplear helio como gas transportador. La respuesta del pico de C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N no debe ser menor de 95,5 % de la respuesta total.

**Carbón vegetal activado** - (*Carbón activado; Carbón decolorante*) - Polvo fino, negro, inodoro, es el residuo de la destilación destructiva de diversos materiales orgánicos, tratado para aumentar su alta capacidad de adsorción de sustancias orgánicas coloreadas, así como bases nitrogenadas.

*Poder adsorbente* - Disolver 100 mg de sulfato de estriquina en 50 mL de agua, agregar 1 g de muestra, agitar durante 5 minutos y filtrar a través de un filtro seco, descartando los primeros 10 mL del filtrado. A 10 mL del filtrado, agregar 1 gota de ácido clorhídrico y 5 gotas de ioduro mercuríco (SR): no se produce turbidez.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - El residuo no pesa más de 20 mg, determinado sobre 500 mg (4,0 %).

*Reacción* - Calentar a ebullición 2 g con 50 mL de agua durante 5 minutos, dejar enfriar, restaurar el volumen original agregando cantidad suficiente de agua y filtrar: el filtrado es incoloro y es neutro al papel de tornasol.

*Sustancias solubles en ácidos* - Calentar a ebullición 1,0 g con 25 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 5) durante 5 minutos, filtrar a través de un crisol de porcelana previamente pesado y lavar el residuo con 10 mL de agua caliente. Combinar los lavados y el filtrado, agregar 1 mL de ácido sulfúrico, evaporar hasta sequedad e incinerar hasta peso constante: el residuo no pesa más de 35 mg (3,5 %).

*Sustancias solubles en alcohol* - Calentar a ebullición 2 g con 40 mL de alcohol durante 5 minutos bajo un condensador a reflujo y filtrar. Evaporar 20 mL del filtrado en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 1 hora: el residuo no pesa más de 2 mg (0,2%).

*Elementos constitutivos no carbonizados* - A 250 mg agregar 10 mL de hidróxido de sodio (SR), calentar a ebullición y filtrar: el filtrado es incoloro.

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 5 mL del filtrado obtenido en el ensayo para *Reacción* no presenta más de 0,04 mg de Cl (0,02 %).

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método I*. 5 mL del filtrado obtenido en el ensayo de *Reacción* no presenta más de 0,3 mg de  $\text{SO}_4$  (0,15 %).

*Sulfuro* - Colocar 1 g en un erlenmeyer pequeño con un cuello estrecho, agregar 35 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico y calentar a ebullición suavemente: los vapores que se desprenden no oscurecen un papel humedecido con acetato de plomo (SR).

**Carbonato de amonio** - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Carbonato de calcio** -  $\text{CaCO}_3$  - (PM: 100,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Carbonato de calcio, estándar para quelatometría** -  $\text{CaCO}_3$  - (PM: 100,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Carbonato de calcio precipitado** - Emplear *Carbonato de calcio precipitado*.

**Carbonato de potasio** - Ver Carbonato de potasio anhidro.

**Carbonato de potasio anhidro** -  $\text{K}_2\text{CO}_3$  - (PM: 138,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Carbonato de sodio** - Emplear Carbonato de sodio anhidro.

**Carbonato de sodio anhidro** -  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  - (PM: 106,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Carbonato sódico hidrogenado** - Ver Bicarbonato de sodio.

**Caseína** - Polvo blanco o algo amarillo, inodoro, granular. Insoluble en agua y otros solventes neutros; fácilmente soluble en amoníaco (SR) y soluciones de hidróxidos de álcali, generalmente forma una solución turbia.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - El residuo no pesa más de 20 mg, determinado sobre 2 g (1,0 %).

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C hasta peso constante: no pierde más de 10,0 % de su peso.

*Alcalinidad* - Agitar 1 g con 20 mL de agua durante 10 minutos y filtrar: el filtrado no es alcalino frente al papel de tornasol rojo.

*Sustancias solubles* - Evaporar el filtrado del ensayo de *Alcalinidad* y secarlo a 105 °C, el residuo no pesa más de 1 mg (0,1 %).

*Grasas* - Disolver 1 g en una mezcla de 10 mL de agua y 5 mL de amoníaco alcohólico (SR) y agitar con dos porciones de 20 mL de éter de petróleo. Evaporar el éter de petróleo a temperatura

baja y secar a 80 °C: el peso del residuo no excede 5 mg (0,5 %).

*Determinación de nitrógeno* <200> - *Método I*. Contiene entre 15,2 y 16,0 % de N, sobre la sustancia anhidra.

Cuando se requiera caseína libre de vitaminas, emplear caseína que se ha liberado de su contenido de vitaminas liposolubles mediante extracción continua con alcohol caliente durante 48 horas seguido de secado al aire para remover el solvente.

**Caseinato de calcio** - Polvo blanco o algo amarillo, casi inodoro. Insoluble en agua fría, pero forma una solución lechosa cuando es suspendido en agua, agitado y calentado.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 5 g a 550 °C: el residuo pesa entre 150 y 300 mg (3,0 a 6,0 %).

*Calcio* - Tratar el residuo del ensayo anterior con 10 mL de ácido clorhídrico diluido, filtrar, y al filtrado transparente agregarle 5 mL de oxalato de amonio (SR): en reposo aparece un precipitado blanco.

*Pérdida por secado* <680> - Secar al vacío a 70 °C hasta peso constante: no pierde más de 7,0 % de su peso.

*Grasa* - Suspender 1,0 g en 5 mL de alcohol en un matraz de Mojonnier, agregar 0,8 mL de agua de amoníaco fuerte y 9 mL de agua y agitar. Agregar una segunda porción de 5 mL de alcohol luego agregar porciones sucesivas de 25 mL cada una de éter de petróleo, agitando después de cada agregado invirtiendo el matraz 30 veces. Centrifugar, decantar la fase orgánica, evaporar a temperatura baja y secar en un baño de vapor: el residuo pesa no más de 20 mg (2,0 %).

*Determinación de nitrógeno* <200> - *Método I*. Contiene entre 12,5 y 14,3 % de N, calculado sobre la sustancia anhidra.

*Suspendibilidad en agua* - Colocar 2 g en un vaso de precipitados y agregar agua fresca lentamente con agitación hasta formar una pasta delgada, suave. Completar con agua hasta obtener 100 mL. Agitar, y calentar a 80 °C: se forma una suspensión lechosa que no sedimenta después de 2 horas de reposo.

**Catalizador de níquel-aluminio** - Emplear uno de grado apropiado.

**Catecol** - (*o*-Dihidroxibenceno) -  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$  - (PM: 110,1) - Cristales blancos, que se decoloran por exposición al aire y luz. Fácilmente soluble en agua, alcohol, éter, cloroformo y piridina, formando soluciones claras.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 104 y 105 °C.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 500 mg con 5 gotas de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 1 mg (0,2 %).

**Cefelina** - (*Dihidrocloreto de (R)-1-[(2S,3R,11bS)-3-etil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-2H-benzo[ $\alpha$ ]quinolin-2-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-6-isoquinolinol heptahidrato; Desmetilemetina*) -  $C_{28}H_{40}Cl_2N_2O_4 \cdot 7H_2O$  - (PM: 666) - Polvo cristalino blanco o amarillento. Fácilmente soluble en agua, soluble en acetona y alcohol.

*Rotación específica* <170> - +25 °, determinada a 20 °C en una solución que contenga 20 mg por mL.

**Celulosa con indicador de fluorescencia para cromatografía** - Mezcla de celulosa con una sustancia fluorescente apropiada.

**Celulosa microcristalina** - Emplear *Celulosa microcristalina*.

**Celulosa para cromatografía** - Emplear uno de grado apropiado.

**Cerebro de buey desecado con acetona, polvo de** - Cortar en trozos pequeños un cerebro de buey fresco, libre de tejidos vasculares y conjuntivos. Deshidratar el material sumergiéndolo en acetona. Triturar 30 g en un mortero para completar la deshidratación y agregar porciones sucesivas de 75 mL de acetona hasta obtener un polvo seco luego de filtrar. Secar a 37 °C durante 2 horas o hasta que el olor a acetona desaparezca.

**Cetrimida** - (*Bromuro de alquiltrimetilamonio*) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cianoacetato de etilo** -  $CNCH_2COOC_2H_5$  - (PM: 113,1) - Líquido incoloro a amarillo pálido, de olor agradable. Poco soluble en agua. Miscible con alcohol y éter. Intervalo de ebullición: entre 205 y 209 °C, con descomposición. A una presión de 10 mm de Hg destila aproximadamente a 90 °C.

*Densidad relativa* <160> - Entre 1,057 y 1,062.

*Acidez* - Disolver 2 mL en 25 mL de alcohol neutralizado, agregar fenoltaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,10 M: no se requieren más de 1,5 mL para producir color rosado.

**Cianoguanidina** - (*Diciandiamida; 1-cianoguanina*) -  $C_2H_4N_4$  - (PM: 84,1) - Polvo blanco cristalino. Moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en cloroformo y cloruro de metileno. Funde a proximadamente a 210 °C.

**Cianuro de potasio** - KCN - (PM: 65,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cianuro de sodio** - NaCN - (PM: 49,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ciclohexano** -  $C_6H_{12}$  - (PM: 84,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ciclohexanol** -  $C_6H_{12}O$  - (PM: 100,2) - Líquido transparente de olor alcanforáceo. Fácilmente soluble en agua. Miscible con alcohol, acetato de etilo e hidrocarburos aromáticos. Punto de fusión: aproximadamente a 23 °C. Densidad relativa: aproximadamente 0,962, a 20 °C.

*Valoración* - Cuando se analiza por cromatografía gas-líquido, empleando un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) y condiciones apropiadas, presenta una pureza no menor al 98 %.

**Cinamato de bencilo** - (*3-Fenilprop-2-enoato de bencilo*) -  $C_{16}H_{14}O_2$  - (PM: 238,3) - Cristales amarillentos o incoloros. Prácticamente insoluble en agua, soluble en alcohol y éter. Punto de fusión: aproximadamente a 39 °C.

*Cromatografía* - Analizar según se especifica en la monografía de *Bálsamo de Perú*, aplicando sobre la placa 20  $\mu$ L de una solución al 0,3 % en acetato de etilo. Luego de pulverizar la placa y calentar, el cromatograma presenta una mancha principal cuyo  $R_f$  es aproximadamente 0,6.

**Cinc** - Zn - (PA: 65,39) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cinconidina** -  $C_{19}H_{22}N_2O$  - (PM: 294,4) - Cristales, polvo cristalino o granular color blanco. Soluble en alcohol y cloroformo; prácticamente insoluble en agua.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 125 mg, exactamente pesados, en 50 mL de ácido acético glacial. Agregar unas gotas de *p*-naftolbenceína (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 14,72 mg de  $C_{19}H_{22}N_2O$ . Contiene no menos de 99,0 %.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C hasta peso constante: no pierde más de 1,0 % de su peso.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 200 y 205 °C.

*Rotación específica* <170> - Entre -105° y -115°, calculado sobre la sustancia seca, determinada en una solución alcohólica que contiene 10 mg por mL.

**Cinconina** -  $C_{19}H_{22}N_2O$  - (PM: 294,4) - Cristales, polvo cristalino o granular color blanco. Poco soluble en cloroformo; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

**Valoración** - Disolver aproximadamente 125 mg, exactamente pesados, en 50 mL de ácido acético glacial. Agregar unas pocas gotas de *p*-naftolbenceína (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 14,72 mg de  $C_{19}H_{22}N_2O$ . Contiene no menos de 99,0 %.

**Pérdida por secado** <680> - Secar a 105 °C hasta peso constante: no pierde más de 1,0 % de su peso.

**Intervalo de fusión** <260> - Entre 255 y 261 °C.

**Rotación específica** <170> - Entre +219° y +229°, calculado sobre la sustancia seca, determinada en una solución alcohólica que contiene 50 mg por 10 mL.

**Cineol** - (*Eucaliptol*; 1,8-Cineol; 1,8-Epoxi-*p*-mentano) -  $C_{10}H_{18}O$  - (PM: 154,3) - Líquido incoloro, miscible en alcohol y éter; prácticamente insoluble en agua.

**Densidad relativa** <160> - Entre 0,922 y 0,927.

**Índice de refracción** <230> - Entre 1,456 y 1,459.

**Punto de solidificación** <180> - Entre 0 y 1 °C.

**Intervalo de destilación** <240> - Entre 174 y 177 °C.

**Fenol** - Agitar 1 g de Cineol con 20 mL de agua. Dejar reposar. Separar 10 mL de la fase acuosa y agregar 0,1 mL de cloruro férrico (SR): no debe producirse coloración violeta.

**Escencia de trementina** - Disolver 1 g de Cineol en 5 mL de alcohol. Agregar gota a gota agua de bromo, recientemente preparada: el viraje al amarillo de persistir durante 30 minutos y no se requieren más de 0,5 mL de agua de bromo.

**Residuo de evaporación** - A 10 mL de Cineol agregar 25 mL de agua, evaporar en un baño de agua y secar el residuo entre 100 y 105 °C hasta peso constante: no debe contener más de 0,05 %.

Para uso en cromatografía de gases, debe cumplir con el siguiente ensayo.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 60 m × 0,25 mm recubierta con una capa de fase estacionaria constituida por goma de polietilenglicol 20.000. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 220 °C. La temperatura de la columna se debe mantener a 60 °C durante 10 minutos, se programa un ascenso de 2 °C por minuto hasta 180 °C, y mantener a esta temperatura durante 5 minutos. Se emplea helio como gas transportador, el caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto. La respuesta

del pico principal no debe ser menor de 98,0 % de la suma de las respuestas de todos los picos.

**Circonilo, nitrato de** -  $ZrO(NO_2)_2 \cdot 2H_2O$  - Polvo blanco o cristales higroscópicos. Soluble en agua. La solución acuosa debe ser transparente o ligeramente opalescente. Conservar en envases herméticos.

**L-Cistina** - (PM: 240,3) -  $HOOC(NH_2)CHCH_2S-SCH_2CH(NH_2)COOH$  - Polvo blanco, cristalino. Muy poco soluble en agua; soluble en ácidos minerales diluidos y en soluciones de hidróxidos alcalinos; insoluble en alcohol y en otros solventes orgánicos.

**Rotación específica** <170> - Entre -215° y -225°, determinada en una solución (2 en 100) de la muestra, secada previamente sobre gel de sílice durante 4 horas, en ácido clorhídrico diluido (1 en 10), a 20 °C.

**Pérdida por secado** <680> - Secar sobre gel de sílice durante 4 horas: no pierde más de 0,2 % de su peso.

**Residuo de ignición** (Ensayo para reactivos) - No más de 0,1 %.

**Citral** -  $C_{10}H_{16}O$  - (PM: 152,2) - Mezcla de (2*E*)- y (2*Z*)-3,7-dimetilocta-2,6-dienal. Líquido amarillo claro, miscible con alcohol, éter y glicerina, prácticamente insoluble en agua.

**Valoración** -

**Fase estacionaria** - Emplear una placa para cromatografía en placa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia con 0,25 mm de espesor.

**Fase móvil** - Tolueno y acetato de etilo (85:15).

**Procedimiento** - Aplicar sobre la placa 10 µL de una solución de citral en tolueno de 1 g por litro. Desarrollar el cromatograma hasta que el frente de solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, dejar secar y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: el cromatograma debe presentar sólo una mancha principal.

Para uso en cromatografía de gases, debe cumplir con el siguiente ensayo.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 60 m × 0,25 mm recubierta con una capa de fase estacionaria constituida por goma de polietilenglicol 20.000 de 0,2 µm. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 260 °C. La temperatura de la columna se debe mantener a 80 °C durante 2 minutos, se programa un ascenso de 3 °C por

minuto hasta 150 °C, luego un ascenso de 2,2 C por minuto hasta 185 °C y luego se programa un ascenso de 9,3 °C por minuto hasta 250 °C. Se emplea helio como gas transportador, el caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto. El contenido de citral (neral + geranial) no debe ser menor de 95,0 %, calculado por el procedimiento de normalización.

**Citrato cúprico** - (*[Citrato(4-)]dicobre*) - (PM: 315,2) -  $\text{Cu}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7$  - Emplear uno de grado apropiado.

**Citrato de sodio** - Emplear *Citrato de sodio*.

**Citrato de calcio** -  $\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 570,5) - Polvo blanco, inodoro, cristalino. Poco soluble en agua; fácilmente soluble en ácido clorhídrico 3 M y ácido nítrico 2 M; insoluble en alcohol. A 15 mL de ácido sulfúrico 1 M caliente agregar, en porciones y con agitación, aproximadamente 500 mg de citrato de calcio. Calentar a ebullición la mezcla durante 5 minutos y filtrar en caliente: el filtrado enfriado responde al ensayo de identificación para *Citrato* (ver 410. *Ensayos generales de identificación*).

*Valoración* - Pesar exactamente 400 mg de la sal, previamente secada a 150 °C hasta peso constante, y transferir a un vaso de precipitados de 250 mL. Disolver la muestra en 150 mL de agua que contiene 2 mL de ácido clorhídrico 3 M, agregar 15 mL de hidróxido de sodio 1 M y 250 mg de azul hidroxinaftol. Titular con edetato disódico 0,05 M (SV) hasta que la solución se torna de color azul profundo. Cada mililitro de edetato disódico 0,05 M equivale a 8,307 mg de  $\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$ . Contiene entre 97,5 y 101 %.

*Óxido de calcio y carbonato* - Triturar 1 g de citrato de calcio con 5 mL de agua durante 1 minuto: la mezcla no colorea de rojo el papel de tornasol azul. Luego agregar 5 mL de ácido clorhídrico 3 M caliente: sólo se desprenden unas pocas burbujas aisladas.

*Materia insoluble en ácido clorhídrico* - Disolver 5 g calentando con una mezcla de 10 mL de ácido clorhídrico y 50 mL de agua durante 30 minutos: se obtiene no más de 2,5 mg de residuo insoluble (0,05%).

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 150 °C hasta peso constante: pierde entre 12,2 y 13,3 % de su peso.

*Límite de arsénico* <540> - Proceder según se indica para compuestos orgánicos, empleando 0,50 g (6 ppm de As).

*Metales pesados* <590> - *Método I*. No más de 0,002 %.

**Citrato dibásico de amonio** -  $(\text{NH}_4)_2\text{HC}_6\text{H}_5\text{O}_7$  - (PM: 226,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Citrato férrico amónico** - Escamas delgadas, transparentes, de color rojo granate o gránulos o polvo amarillo pardusco, inodoro o con un ligero olor a amoníaco. Es delicuescente y sensible a la luz. Muy soluble en agua; insoluble en alcohol.

*Valoración* - Pesar exactamente alrededor de 1 g y transferir a un erlenmeyer con tapón de vidrio. Disolver en 25 mL de agua, agregar 5 mL de ácido clorhídrico y 4 g de yoduro de potasio, colocar el tapón en el erlenmeyer y dejar reposar en la oscuridad durante 15 minutos. Agregar 100 mL de agua y titular el yodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de tiosulfato de sodio 0,1 M equivale a 5,585 mg de Fe. Contiene entre 16,5 y 18,5 %.

*Citrato férrico* - A 250 mg disueltos en 25 mL de agua, agregar 1 mL de ferrocianuro de potasio (SR): no se forma precipitado azul.

*Tartrato* - Disolver 1 g en 10 mL de agua, agregar 1 mL de hidróxido de potasio (SR), calentar a ebullición para coagular el hidróxido férrico, agregando más hidróxido de potasio (SR), si fuera necesario, para precipitar todo el hierro, filtrar y acidificar levemente el filtrado con ácido acético glacial. Agregar 2 mL de ácido acético glacial y dejar reposar durante 24 horas: no se forma precipitado blanco cristalino.

*Plomo* <600> - Disolver 1,0 g en 30 mL de agua, agregar 5 mL de ácido nítrico diluido (1 en 21), calentar a ebullición suavemente durante 5 minutos, enfriar y diluir con agua a 50 mL: 20 mL de solución no presentan más de 0,008 mg de Pb (0,002 %).

**Citronelal** - (*3,7-Dimetil-6-octenal*) -  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$  - (PM: 154,3) - Soluble en alcoholes, muy poco soluble en agua.

*Densidad relativa* <160> - Entre 0,848 y 0,856.

*Índice de refracción* <230> - Aprox. 1,446.

*Rotación específica* <170> - Aprox. + 11,50°.

Para uso en cromatografía de gases, debe cumplir con el siguiente ensayo.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 60 m × 0,25 mm recubierta con una capa de fase estacionaria constituida por goma de polietilenglicol 20.000 de 0,2 μm. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 260 °C. La temperatura de la columna se debe mantener a 80 °C durante



2 minutos, se programa un ascenso de 3 °C por minuto hasta 150 °C, luego un ascenso de 2,2 °C por minuto hasta 185 °C y luego se programa un ascenso de 9,3 °C por minuto hasta 250 °C. Se emplea helio como gas transportador, el caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto. El contenido de citronelal no debe ser menor de 95,0 %, calculado por el procedimiento de normalización.

**Cloramina T** - (*p*-Toluensulfocloramida) - (PM: 281,7) -  $C_7H_7ClNNaO_2S \cdot 3H_2O$  - Cristales o polvo cristalino blanco o débilmente amarillo, con un leve olor a cloro. Fácilmente soluble en agua y agua hirviendo; soluble en alcohol, con descomposición; insoluble en cloroformo y éter. Almacenar en envases inactivos de cierre perfecto, en un sitio frío.

**Valoración** - Pesar exactamente 400 mg y disolver en 50 mL de agua. Agregar, en el siguiente orden, 10 mL de ioduro de potasio (SR) y 5 mL de ácido sulfúrico diluido. Dejar reposar durante 10 minutos y titular el yodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV). Cada mililitro de solución de tiosulfato de sodio 0,1 M equivale a 14,1 mg de  $C_7H_7ClNNaO_2S \cdot 3H_2O$ . Contiene entre 98,0 y 103,0 % de  $C_7H_7ClNNaO_2S \cdot 3H_2O$ .

**Compuesto orto** - Calentar a ebullición 2,0 g con una mezcla de 10 mL de agua y 1,0 g de metabisulfito de sodio, enfriar en hielo y filtrar rápidamente: el residuo, luego de lavarse con tres porciones de 5 mL de hielo-agua fría y secado al vacío sobre pentóxido de fósforo, funde a una temperatura mayor o igual a 134 °C.

**Cloruro de sodio** - Pesar exactamente 1 g, agitar con 15 mL de alcohol absoluto, filtrar, lavar el residuo con dos porciones de 5 mL de alcohol absoluto y secar a 105 °C hasta peso constante: el residuo representa no más de 1,5 % del peso tomado.

**Clorato de potasio** -  $KClO_3$  - (PM: 122,6) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Clorhidrato de alprenolol** -  $C_{15}H_{23}NO_2 \cdot HCl$  - (PM: 285,8) - Emplear uno de grado apropiado.

**Clorhidrato de clortetraciclina** - Emplear *Clorhidrato de clortetraciclina*.

**Clorhidrato de 3,3'-diaminobencidina** - (PM: 360,1) -  $(NH_2)_2C_6H_3C_6H_3(NH_2)_2 \cdot 4HCl$  - Cristales en forma de aguja, de color blanco a canela amarillento (ocasionalmente púrpura). Soluble en agua. Estable en solventes orgánicos pero inestable en solución acuosa a temperatura ambiente. Almacenar las soluciones acuosas en un refrigerador.

**Materia insoluble** - Disolver 2 g en 100 mL de agua sin calentar y filtrar de inmediato: el residuo insoluble no es mayor de 1 mg (0,05 %).

**Residuo de ignición** (Ensayo para reactivos) - No más de 1 mg, determinado sobre 2 g (0,05 %).

**Ensayo de aptitud para la detección de selenio** - Disolver 1,633 g de ácido selenioso ( $H_2SeO_3$ ) en agua y diluir con agua a 1 litro. Diluir 10 mL de esta solución con agua a 1 litro, hasta obtener una solución que contenga 0,010 mg de Se por mL (*Solución de selenio estándar*). Transferir 1 mL de la solución resultante a un vaso de precipitados de 100 mL, agregar 2 mL de solución de ácido fórmico (1 en 7) y diluir con agua a 50 mL. Agregar 2 mL de solución de clorhidrato de 3,3'-diaminobencidina (1 en 200) y dejar reposar durante 30 a 50 minutos. Ajustar con hidróxido de amonio 6 M a pH entre 6 y 7. Transferir a una ampolla de decantación de 125 mL, agregar 10,0 mL de tolueno y agitar vigorosamente durante 30 segundos: se produce un color amarillo característico en la fase de tolueno. Un blanco conteniendo clorhidrato de diaminobencidina pero no *Solución de selenio estándar*, tratado de la misma manera, no presenta color en la fase de tolueno.

**Clorhidrato de 2-etilaminopropiofenona** - (PM: 213,7) -  $C_6H_5COCH(CH_3)NHC_2H_5 \cdot HCl$  - Emplear uno de grado apropiado.

**Clorhidrato p-fenilendiamina** - (*Diclorhidrato de 1,4-diaminobenceno*) -  $C_6H_8N_2 \cdot 2HCl$  - (PM: 181,1) - Cristales de color entre blanco y canela pálido o polvo cristalino, que se torna de color rojo por exposición al aire. Fácilmente soluble en agua; algo soluble en alcohol y éter. Conservar en envases inactivos de cierre perfecto.

**Materia insoluble** - Disolver 1 g en 10 mL de agua: la solución es clara y completa.

**Absortividad molar** (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) - Disolver 60 mg en 100,0 mL de agua y mezclar. Transferir 2 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con solución reguladora pH 7 y mezclar. La absortividad molar de esta solución, a 239 nm, no es menor de 9000.

**Clorhidrato de fenilhidracina** - (PM: 144,6) -  $C_6H_5NHNH_2 \cdot HCl$  - Cristales o polvo blanco o amarillento. Soluble en agua y alcohol. Almacenar en envases inactivos de cierre perfecto.

**Intervalo de fusión <260>** - Entre 242 y 246 °C, con un leve oscurecimiento.

**Solubilidad** - Disolver porciones separadas de 500 mg en 10 mL de agua y en 10 mL de alcohol,

respectivamente, para obtener soluciones completas y transparentes o prácticamente transparentes.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 1 g con 0,5 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 1 mg (0,1 %).

**Clorhidrato de fenoxibenzamina** - [N-(2-Cloroetil)-N-(1-metil-2-fenoxietil)bencilamina clorhidrato] -  $C_{18}H_{22}ClNO$  · HCl - (PM: 340,3) - Polvo blanco, cristalino.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 137 y 140 °C.

*Absortividad* - Su absortividad (1 %, 1 cm) en el intervalo de 272 a 290 nm, en solución de cloroformo es aproximadamente 178.

**Clorhidrato de guanidina** -  $CH_5N_3$  · HCl - (PM: 95,5) - Polvo cristalino blanco. Fácilmente soluble en agua y alcohol.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 178 y 189 °C.

*Contenido de cloruro* - Disolver aproximadamente 400 mg, exactamente pesados, en 5 mL de agua. Agregar 5 mL de ácido acético glacial, 50 mL de metanol y 1 gota de eosina (SR). Titular con nitrato de plata 0,1M (SV). Cada mililitro de nitrato de plata 0,1 M equivale a 3,545 mg de Cl. Contiene no menos de 36,1 % y no más de 37,1 %, calculado sobre la sustancia anhidra.

**Clorhidrato de guanina** -  $C_5H_5N_5O$  · HCl ·  $H_2O$  - (PM: 205,6) - Polvo blanco, cristalino. Funde por encima de 250 °C, con descomposición. Poco soluble en agua y alcohol; soluble en agua acidulada e hidróxido de sodio (SR). Sus soluciones no son precipitadas por yodo (SR) o por yodomercuriato de potasio (SR) pero forman un precipitado con trinitrofenol (SR).

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Inapreciable, determinado sobre 100 mg.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C hasta peso constante: no pierde más de 10,0 % de su peso.

**Clorhidrato de hidroxilamina** -  $NH_2OH$  · HCl - (PM: 69,5) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Clorhidrato de metafenilendiamina** - (Diclorhidrato de metafenilendiamina) -  $C_6H_4(NH_2)_2$  · 2HCl - (PM: 181,1) - Polvo cristalino blanco o algo rojizo. Fácilmente soluble en agua. Expuesto a la luz adquiere un color rojizo. Almacenar en envases inactivos.

*Solubilidad* - Una solución de 1 g en 200 mL de agua es incolora.

[NOTA: la solución de clorhidrato de metafenilendiamina puede ser decolorada mediante tratamiento con una pequeña cantidad de carbón activado.]

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 1 g con 0,5 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 1 mg (0,1 %).

**Clorhidrato de metilbenzotiazolona-hidrazona** - Ver Metilbenzotiazolona-hidrazona, clorhidrato de.

**Clorhidrato de 1-naftilamina** -  $C_{10}H_7NH_2$  · HCl (PM: 179,7) - Polvo blanco, cristalino que se torna azulado por exposición a la luz y al aire. Soluble en agua, alcohol y éter.

Una solución (1 en 100) acidificada con ácido acético, da un color violeta con 5 gotas de cloruro férrico (SR). Una solución (1 en 40) en ácido acético diluido es incolora y sólo algo opalescente.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 200 mg con unas pocas gotas de ácido sulfúrico: el peso del residuo es mínimo.

**Clorhidrato de N-(1-naftil)etilendiamina** -  $C_{12}H_{14}N_2$  · HCl - (PM: 259,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Clorhidrato del éster metílico de p-toluensulfonil-L-arginina** -  $C_{14}H_{22}N_4O_4S$  · HCl - (PM: 378,9) - Determinar su aptitud según se especifica en el ensayo *Límite de tripsina* en *Quimotripsina*.

**Clorhidrato del éster etílico de N-benzoil-L-arginina** -  $C_{15}H_{22}N_4O_3$  · HCl - (PM: 342,8) - Determinar si es apropiado para emplear como sustrato según se especifica en *Tripsina cristalizada*.

**Clorhidrato de piridoxal** -  $C_8H_9NO_3$  · HCl - (PM: 203,6) - Cristales o polvo cristalino de un color entre blanco a ligeramente amarillo. Se oscurece gradualmente por exposición al aire o a la luz solar. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol; insoluble en acetona, cloroformo y éter. Sus soluciones son ácidas (aproximadamente pH 3).

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 171 y 175 °C, con descomposición.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,1 %.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C durante 2 horas: no pierde más de 0,5 % de su peso.

*Contenido de nitrógeno* (Ensayo para reactivos) - Determinar por el método de Kjeldahl, empleando una muestra secada previamente a 105 °C durante 2 horas: contiene entre 6,7 y 7,1 % de N.

*Contenido de cloruro* - Pesar exactamente 500 mg, previamente secados a 105 °C durante 2 horas, y disolver en 50 mL de agua. Agregar 3 mL de ácido nítrico y 50,0 mL de nitrato de plata 0,1 M (SV) luego agregar 5 mL de nitrobenzoceno, agitar durante aproximadamente 2 minutos, agregar

sulfato férrico amónico (SR) y titular el nitrato de plata en exceso con tiocianato de amonio 0,1 M (SV). Cada mililitro de nitrato de plata 0,1 M equivale a 3,545 mg de Cl. Contiene entre 17,2 y 17,7 %.

**Cloro** - Cl<sub>2</sub> - (PM: 70,9) - Gas amarillo verdoso. Grado de alta pureza comercialmente disponible por la mayoría de los proveedores de gases de la especialidad.

**m-Cloroacetanilida** - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO - (PM: 169,6) - Gránulos de color beige a casi blanco.

*Valoración* -

*Fase móvil* - Acetonitrilo y agua (22:3).

*Procedimiento* - Inyectar aproximadamente 20 µL en un cromatógrafo de líquidos (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector a 254 nm y una columna de 15 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas de sílice porosa de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal es de aproximadamente 1,5 mL por minuto. El área del pico de C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO no es menor de 99,9 % del área total.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 79 y 80 °C.

**p-Cloroacetanilida** - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO - (PM: 169,6) - Cristales o polvo cristalino en forma de agujas, blanco o amarillo pálido. Insoluble en agua; soluble en alcohol y éter.

*Solubilidad* - 1 g se disuelve en 30 mL de alcohol para formar una solución transparente.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 178 y 181 °C.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,1 %.

**1-Cloroadamantano** - C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>Cl - (PM: 170,7) - Sólido cristalino de color blanco.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m x 0,25 mm recubierta con una capa de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano de 1 µm. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 250 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 150 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 280 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>Cl no es menor de 97,5 % del área total.

**3-Cloroanilina** - C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>ClN - (PM: 127,6) - Líquido incoloro a pardo claro. Soluble en ácido y en la mayoría de los solventes orgánicos; prácticamente insoluble en agua.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y

una columna capilar de 30 m x 0,25 mm recubierta con una capa de 1 µm de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 250 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 150 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 280 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>ClN no es menor de 99 % del área total.

*Índice de refracción* <230> - Entre 1,592 y 1,596, a 20 °C.

**Clorobenceno** - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Cl - (PM: 112,6) - Líquido transparente, incoloro de olor característico. Insoluble en agua; soluble en alcohol, cloroformo y éter.

*Densidad relativa* <160> - Entre 1,100 y 1,111.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - No menos de 95 % destila entre 129 y 131 °C.

*Acidez* - A 200 mL de metanol agregar rojo de metilo (SR) y neutralizar con hidróxido de sodio 0,1 M, sin tener en cuenta la cantidad de álcali consumido. Disolver 23 mL de muestra en el metanol neutralizado y titular con hidróxido de sodio 0,10 M: no se requiere más de 1,0 mL para neutralizar la muestra (aproximadamente 0,015 % como HCl).

*Residuo de evaporación* - Evaporar 91 mL en una placa calefactora y secar a 105 °C durante 30 minutos: el residuo no pesa más de 10 mg (aproximadamente 0,010 %).

**4-Clorobenzofenona** - C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClO - (PM: 216,7) - Emplear uno de grado apropiado.

**1-Clorobutano** - Ver Cloruro de n-butilo.

**Clorobutanol** - (1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanol) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**2-Cloroetilamina monoclóhidrato** - (PM: 116,0) - C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>ClN . HCl - Polvo casi blanco.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m x 0,25 mm recubierta con una capa de 1 µm de fase estacionaria que consiste en 14 % de cianopropilfenil y 86 % de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 150 °C y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a aproximadamente 50 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 200 °C. Se empleando helio como gas transportador. El área del pico de C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>ClN . HCl no es menor de 99 % del área total.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 150 y 246 °C.

**p-Clorofenol** -  $C_6H_5ClO$  - (PM: 128,6) - Sólido cristalino blanco a amarillo pálido, de olor característico. Moderadamente soluble en agua; muy soluble en acetona, éter y metanol.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 200 mg, exactamente pesados, a un vaso de precipitados de 100 mL, agregar 25 mL de agua, agitar por rotación hasta disolver y agregar gota a gota, suficiente solución de hidróxido de sodio para asegurar la completa disolución de la muestra. Transferir la solución a un erlenmeyer con tapón de vidrio de 500 mL, emplear agua para lavar el vaso de precipitados y diluir con agua a aproximadamente 100 mL. Agregar 25,0 mL de bromurobromato de potasio 0,1 M (SV) y 10 mL de ácido clorhídrico, inmediatamente insertar el tapón en el erlenmeyer y agitar por rotación vigorosamente durante 2 a 3 minutos. Remover el tapón, agregar rápidamente 5 mL de solución de yoduro de potasio (1 en 5), teniendo cuidado de evitar pérdida de bromo, insertar de inmediato el tapón y agitar vigorosamente durante aproximadamente 1 minuto. Lavar el tapón y el cuello del erlenmeyer con agua. Titular con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Cada mililitro de bromuro-bromato de potasio 0,1 M equivale a 6,43 mg de  $C_6H_5OCl$ . Contiene no menos de 99 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 42 y 44 °C.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - No menos de 90 % destila entre 218,5 y 221,5 °C.

**Cloroformo** -  $CHCl_3$  - (PM: 119,4) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloroformo libre de alcohol** - Emplear uno de grado apropiado.

**Cloroformo, metil** - Ver Metilcloroformo.

**1-Cloronaftaleno** - (*Alfacloronaftaleno*) - (PM: 162,6) -  $C_{10}H_7Cl$  - Líquido incoloro a amarillo claro.

*Valoración* - Emplear un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,83 m × 3,2 mm con una fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano al 7 % sobre soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad, pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 250 y 310 °C,

respectivamente. La temperatura de la columna se programa para que aumente 10 °C por minuto de 50 a 250 °C. Contiene no menos de 98 % de  $C_{10}H_7Cl$ , siendo 2-cloronaftaleno no más de 2 %.

*Índice de refracción* - Entre 1,6320 y 1,6340, a 20 °C.

**2-Cloro-4-nitroanilina** -  $C_6H_5ClN_2O_2$  - (PM: 172,6) - Polvo cristalino amarillo. Fácilmente soluble en metanol. Funde aproximadamente a 107 °C. Conservar en envases inactivos.

**Cloroplatinato de potasio** -  $K_2PtCl_6$  - (PM: 486,0) - Polvo pesado, amarillo. Soluble en ácido clorhídrico y ácido nítrico.

*Valoración* - Pesar exactamente alrededor de 300 mg, transferirlos a un vaso de precipitados de 600 mL, agregar 20 mL de ácido clorhídrico y calentar suavemente, si fuera necesario, para lograr la disolución completa. Agregar granallas de cinc, lentamente, hasta que no se disuelvan más. Agregar 2 mL de ácido clorhídrico y digerir durante 1 hora en un baño de vapor para coagular el platino reducido. Agregar más ácido, si fuera necesario, para asegurar que se haya disuelto todo el cinc. Filtrar a través de papel, lavando el vaso de precipitados con ácido clorhídrico diluido hasta que todo el precipitado sea transferido al filtro luego lavar con varias porciones de agua. Incinerar el filtro en un crisol previamente pesado a  $800 \pm 25$  °C hasta peso constante. Cada miligramo de residuo equivale a 1,0 mg de platino. Contiene no menos de 40 %.

**5-Cloro salicílico, ácido** - Ver ácido 5-cloro salicílico.

**Clorotrimetilsilano** -  $C_3H_9ClSi$  - (PM: 108,6) - Líquido transparente, incoloro a amarillo claro. Emite gases cuando se expone al aire húmedo.

*Precaución* - *Reacciona violentamente con agua, alcoholes y otros dadores de hidrógeno. Almacenar en envases de vidrio de cierre perfecto.*

*Índice de refracción* - Entre 1,3850 y 1,3890, a 20 °C.

**Cloruro cobaltoso** - (*Cloruro de cobalto*) - (PM: 237,9) -  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$  - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro cúprico** -  $CuCl_2 \cdot H_2O$  - (PM: 170,5) - Cristales delicuescentes verde azulados. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol; poco soluble en éter.

*Materia insoluble* (Ensayo para reactivos) - No más de 1,0 mg, determinado sobre 10 g (0,010 %). Retener el filtrado y los lavados combinados para el ensayo de *Sulfato*.

*Nitrato* - Disolver 500 mg en 30 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 30). Lentamente agregar la solución, con agitación constante, a 20 mL de solución de hidróxido de sodio (1 en 10) y digerir en un baño de vapor durante 15 minutos. Enfriar, diluir con agua a 50 mL y filtrar. A 10 mL del filtrado transparente, agregar 0,05 mL de índigo carmín (SR) seguido de 10 mL de ácido sulfúrico: el color azul no desaparece completamente dentro de 5 minutos (aproximadamente 0,15 %).

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método II*. El filtrado y los lavados combinados retenidos del ensayo para *Materia insoluble* no producen más de 1,2 mg de residuo (0,005 %).

*Sustancias no precipitadas por sulfuro de hidrógeno* - Disolver 2 g en 100 mL de agua, agregar 1 mL de ácido sulfúrico, calentar la solución a 70 °C y pasar sulfuro de hidrógeno a través de la solución hasta que el cobre precipite completamente. Dejar que el precipitado sedimente y filtrar sin lavar. Transferir 50,0 mL del filtrado a un cristizador previamente pesado y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Suavemente calcinar el cristizador sobre una llama y luego a 800 ± 25 °C hasta peso constante. Enfriar y pesar: el residuo no pesa más de 1,0 mg (0,1%). Retener el residuo para el ensayo de *Hierro*.

*Hierro* <580> - Al residuo retenido del ensayo anterior, agregar 2 mL de ácido clorhídrico, 2 mL de agua y 0,05 mL de ácido nítrico. Evaporar lentamente en un baño de vapor hasta sequedad luego tomar el residuo en 1 mL de ácido clorhídrico y 10 mL de agua. Diluir con agua a 100 mL y mezclar. A 20 mL de la dilución agregar 10 mL de agua y mezclar: 10 mL de esta solución no presenta más de 0,01 mg de Fe (0,015 %). Retener la dilución del residuo para el ensayo de *Otros metales*.

*Otros metales* - A 20 mL de la solución del residuo retenida del ensayo para *Hierro* agregar un leve exceso de hidróxido de amonio, calentar a ebullición la solución durante 1 minuto, filtrar y lavar el residuo con agua hasta que el filtrado y los lavados combinados midan 20 mL. Neutralizar el filtrado con ácido clorhídrico diluido, diluir con agua a 25 mL y agregar 0,15 mL de hidróxido de amonio y 1 mL de sulfuro de hidrógeno (SR): cualquier color producido no es más oscuro que el de un control que contiene, en el mismo volumen, 0,15 mL de hidróxido de amonio, 1 mL de sulfuro de hidrógeno (SR) y 0,02 mg de Ni (0,01 % como Ni).

**Cloruro de acetilcolina** - (PM: 181,7) -  $[\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)]\text{Cl}$  - Polvo blanco cristalino, inodoro o casi inodoro. Muy

delicuescente. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol.

*Intervalo de fusión* <260> - Cuando se seca previamente a 110 °C en un tubo capilar durante 1 hora, funde entre 149 y 152 °C.

*Reacción* - Una solución 1 en 10 es neutra frente al tornasol.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Inapreciable, determinado sobre 200 mg.

*Solubilidad en alcohol* - Una solución de 500 mg en 5 mL de alcohol es completa e incolora.

*Porcentaje de acetilo* ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ) - Pesar exactamente 400 mg, previamente secados a 105 °C durante 3 horas, y disolver en 15 mL de agua en un erlenmeyer con tapón de vidrio. Agregar 40,0 mL de hidróxido de sodio 0,1 M (SV), calentar en un baño de vapor durante 30 minutos. Insertar el tapón, dejar enfriar, agregar fenoltaleína (SR) y titular el exceso de álcali con ácido sulfúrico 0,05 M (SV). Determinar la normalidad exacta del hidróxido de sodio 0,1 M titulado 40,0 mL, una vez tratados de la misma manera que en el ensayo. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 4,305 mg de  $\text{CH}_3\text{CO}$ . Contiene entre 23,2 y 24,2 %.

*Porcentaje de cloro* (Cl) - Pesar exactamente 400 mg, previamente secados a 105 °C durante 3 horas, y disolver en 50 mL de agua en un erlenmeyer de 125 mL con tapón de vidrio. Agregar mediante agitación 30,0 mL de nitrato de plata 0,1 M (SV), a continuación agregar 5 mL de ácido nítrico y 5 mL de nitrobenzoceno, agitar, agregar 2 mL de sulfato férrico amónico (SR) y titular el nitrato de plata en exceso con tiocianato de amonio 0,1 M (SV). Cada mililitro de nitrato de plata 0,1 M (SV) equivale a 3,545 mg de Cl. Contiene entre 19,3 y 19,8 % de Cl.

**Cloruro de acetilo** -  $\text{CH}_3\text{COCl}$  - (PM: 78,5) - Líquido transparente, incoloro, de fuerte olor acre. Se descompone en presencia de agua y alcohol. Miscible con cloroformo. Densidad relativa: aprox. 1,1.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - No menos de 94 % destila entre 49 y 53 °C.

*Residuo de evaporación* - Evaporar 10 mL en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 1 hora: el residuo no pesa más de 2,5 mg (aproximadamente 0,02 %).

*Miscibilidad con cloroformo* - Porciones separadas de 5 mL proporcionan soluciones claras con 20 mL de cloroformo.

*Solubilidad* - Colocar 5 mL en una probeta de 50 mL y agregar con cuidado, gota a gota, aproximadamente 3 mL de agua, agitando luego de cada agregado hasta que la reacción se complete,

luego diluir con agua a 50 mL: la solución es transparente.

**Compuestos fosforados** (Ensayo para reactivos) - Agregar 3 mL de ácido nítrico a 5 mL de la solución obtenida en el ensayo para *Solubilidad* y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. El residuo, disuelto en 20 mL de agua, no presenta más de 0,03 mg de  $\text{PO}_4$  (0,02 % como P).

**Metales pesados** - Diluir 10 mL de la solución obtenida en el ensayo para *Solubilidad* con 30 mL de agua, agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR) y alcalinizar con amoníaco (SR): no se produce ningún cambio notorio en el color.

**Cloruro de amonio** -  $\text{NH}_4\text{Cl}$  - (PM: 53,5) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro de bario** -  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 244,3) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro de bario anhidro** -  $\text{BaCl}_2$  - (PM: 208,2) - Puede obtenerse secando cloruro de bario en capas delgadas a 125 °C hasta que la pérdida de peso entre dos periodos de secado de 3 horas sucesivos no sea mayor de 1 %.

**Cloruro de bario dihidrato** - Emplear cloruro de bario.

**Cloruro de bencenosulfonilo** -  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{Cl}$  - (PM: 176,6) - Líquido incoloro, aceitoso. Insoluble en agua fría; soluble en alcohol y éter. Solidifica a 0 °C.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 14 y 17 °C.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Entre 251 y 252 °C.

**Cloruro de benciltrimetilamonio** - (PM: 185,7)  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$  - Disponible como una solución acuosa al 60 %. Esta solución es transparente e incolora o algo amarillenta y tiene un leve olor a amina.

*Valoración* - Transferir 2 mL a un matraz aforado de 50 mL y completar a volumen con agua. Transferir 20 mL de la solución en un erlenmeyer de 125 mL, agregar aproximadamente 30 mL de agua, luego agregar 0,25 mL de diclorofluoresceína (SR) y titular con nitrato de plata 0,1 M (SV).

Cada mililitro de nitrato de plata 0,1 M equivale a 18,57 mg de  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$ . Contiene entre 59,5 y 60,5 %.

**Cloruro de benzalconio** - Emplear *Cloruro de benzalconio*.

**Cloruro de benzoilo** -  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$  - (PM: 140,6) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro de cobalto** -  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 237,9) - Polvo cristalino rojo o cristales rojo oscuro. Muy soluble en agua; soluble en alcohol.

**Cloruro de *n*-butilo** - (*1-Clorobutano*) -  $\text{C}_4\text{H}_9\text{Cl}$  - (PM: 92,6) - Líquido transparente, incoloro, volátil, de olor leve, característico. Altamente inflamable. Prácticamente insoluble en agua. Miscible con alcohol y éter.

*Valoración* - Analizar por cromatografía gas-líquido empleando un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,8 m  $\times$  3 mm con una fase estacionaria de polietilenglicol (p.m.p aproximadamente 15.000 [NOTA: un compuesto de polietilenglicol de alto peso molecular con un ligando diepóxido]) sobre soporte constituido por tierra silícea para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silícea se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad, pero no se lava con bases. La tierra silícea puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener el detector y el inyector a aproximadamente 310 y 230 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se programa para aumentar 10 °C por minuto de 35 a 150 °C. Se emplea helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 40 mL por minuto. Presenta una pureza de no menos de 98 %.

*Intervalo de ebullición* <240> - Entre 76 y 80 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 2 °C.

*Índice de refracción* - Entre 1,4015 y 1,4035, a 20 °C.

*Acidez* - Agregar fenoltaleína (SR) a 75 mL y titular con hidróxido de potasio 0,1 M en metanol hasta color rosado débil persistente, con agitación, durante 1,5 segundos: no se requieren más de 0,91 mL (aproximadamente 0,005 % como HCl).

*Agua* <120> - *Titulación volumétrica directa*. No más de 0,02 %.

*Residuo después de la evaporación* - Evaporar aproximadamente 60 mL (50 g), exactamente pesados, en una cápsula de platino, previamente pesada, en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 1 hora: no contiene más de 0,005 %.

**Cloruro de calcio** -  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 147,0) - Emplear cloruro de calcio dihidrato de grado apropiado.

**Cloruro de calcio anhidro** (para secado) -  $\text{CaCl}_2$  - (PM: 111,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro de cesio** -  $\text{CsCl}$  - (PM: 168,4) - Polvo blanco. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en metanol; prácticamente insoluble en acetona.

**Cloruro de cetiltrimetilamonio al 25 % en agua** -  $C_{19}H_{42}ClN$  - (PM: 320,0) - Emplear uno de grado apropiado.

**Cloruro de cinc anhidro pulverizado** - Emplear *Cloruro de cinc* secado y pulverizado.

**Cloruro de colina** -  $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3Cl$  - (PM: 139,6) - Cristales blancos o polvo cristalino. Muy soluble en agua. Es higroscópico. Almacenar en envases de cierre perfecto.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 100 mg, previamente secados a 105 °C durante 2 horas y exactamente pesados, a un vaso de precipitados, agregar 20 mL de agua y 1 gota de solución de cloruro de aluminio (1 en 10) y mezclar. Agregar lentamente 20 mL de una solución de tetrafenilborato de sodio recientemente preparada y filtrada (1 en 50) y dejar la mezcla en reposo durante 30 minutos agitando ocasionalmente por rotación. Filtrar a través de un filtro de vidrio sinterizado de porosidad media y lavar el vaso de precipitados y el precipitado con cuatro porciones de 10 mL de agua. El peso del precipitado, determinado luego de secar a 105 °C durante 2 horas y multiplicado por 0,3298, da el peso equivalente de  $C_5H_{14}ClNO$ . Contiene no menos de 99,5 %.

*Residuo de ignición* <270> - No más de 0,1 %.

**Cloruro de dimetiletil(3-hidroxifenil)amonio** - Emplear *Cloruro de edrofonio*.

**Cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo** - (PM: 230,6) -  $(NO_2)_2C_6H_3COCl$  - Polvo cristalino amarillo pálido. Fácilmente soluble en soluciones de hidróxido de sodio diluidas; soluble en alcohol.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 67 y 69 °C.

*Solubilidad en hidróxido de sodio* - Una solución de 500 mg en 25 mL de hidróxido de sodio 1 M es transparente o no más que débilmente turbia.

*Residuo de ignición* - Someter a ignición 1 g con 0,5 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 1 mg (0,1 %).

**Cloruro de etileno** - (*1,2-Dicloroetano*) -  $C_2H_4Cl_2$  - (PM: 99,0) - Líquido transparente e incoloro. Miscible con éter. Soluble en 120 partes de agua aproximadamente; soluble en 2 partes de alcohol.

*Densidad relativa* <160> - Aprox. 1,250.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - No menos de 95 % destila entre 82 y 84 °C.

**Cloruro de 3-hidroxifenildimetiletil amonio** - [*Cloruro de dimetiletil(3-hidroxifenil)amonio*] - Emplear *Cloruro de edrofonio*.

**Cloruro de lantano** -  $LaCl_3$  - (PM: 245,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro de litio** -  $LiCl$  - (PM: 42,4) - Cristales o gránulos blancos, delicuescentes. Fácilmente soluble en agua; soluble en acetona, alcohol, alcohol amílico y éter. Conservar en envases de cierre perfecto.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 1,3 g, previamente secados a 120 °C durante 1 hora y exactamente pesados, en agua para obtener 50,0 mL. Transferir 5 mL de la solución a un erlenmeyer de 250 mL y agregar 5 mL de ácido acético glacial, 50 mL de metanol y 2 gotas de eosina (SR). Titular lentamente con nitrato de plata 0,1 M (SV), agregándolo gota a gota hacia el final, hasta que se torne de un color rojo intenso algo fluorescente. Cada mililitro de nitrato de plata 0,1 M equivale a 4,239 mg de  $LiCl$ . Contiene no menos de 98 %.

*Neutralidad* - Disolver 2 g en 20 mL de agua y agregar 1 gota de rojo de metilo (SR): cualquier color rojo producido vira al amarillo con el agregado de no más de 0,30 mL de hidróxido de sodio 0,020 M. Cualquier color amarillo producido vira a rosado con el agregado de no más de 0,30 mL de ácido clorhídrico 0,020 M.

*Materia insoluble* (Ensayo para reactivos) - No más de 1,0 mg, determinado sobre 10 g (0,010 %).

*Nitrato* (Ensayo para reactivos) - 1 g disuelto en 2 mL de agua no presenta más color que el que se observa en 1,0 mL de *Solución de nitrato estándar* (0,001 %).

*Fosfato* (Ensayo para reactivos) - 2 g no presentan más de 0,02 mg de  $PO_4$  (0,001 %).

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método I*. 1 g presenta no más de 0,2 mg de  $SO_4$  (0,02 %).

*Amonio* -

*Solución de amonio estándar* - Disolver 296 mg de cloruro de amonio en agua para obtener 1 litro. Esta solución contiene el equivalente de 0,1 mg de amonio ( $NH_4$ ) por mL.

*Procedimiento* - A una solución de 900 mg en 50 mL de agua, agregar 1 mL de solución de hidróxido de sodio (1 en 10) y 2 mL de iodomercuriato de potasio alcalino (SR): no se produce más color que el producido por 0,3 mL de *Solución de amonio estándar*, diluido con agua a 50 mL y tratado en forma similar (0,003 %).

*Bario* - Disolver 2 g en 20 mL de agua, filtrar y fraccionar el filtrado en dos porciones iguales. A una porción agregar 1 mL de ácido sulfúrico diluido y al otro agregar 1 mL de agua: luego de 2 horas, las dos porciones están igualmente claras.

*Calcio* (Ensayo para reactivos) - Disolver 2,50 g en agua para obtener 100 mL (*Solución muestra*). Disolver otros 2,50 g en una mezcla de 5,00 mL de *Solución de calcio estándar* y agua para obtener 100 mL (*Solución control*). Determinar el calcio

según se indica en *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica para reactivos* (Ensayo para reactivos) (0,02%).

*Metales pesados* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,001 %.

*Hierro* <580> - Una solución de 500 mg en 47 mL de agua que contiene 2 mL de ácido clorhídrico no presenta más de 0,01 mg de Fe (0,002 %).

*Magnesio* -

*Solución de magnesio estándar* - Disolver 1,014 g de cristales transparentes no eflorecidos de sulfato de magnesio en agua para obtener 1 litro. Esta solución contiene el equivalente de 0,1 mg de magnesio (Mg) por mL.

*Procedimiento* - A una solución de 1 g en 45 mL de agua, agregar 0,5 mL de solución de amarillo de tiazol (1 en 10.000) y 5 mL de solución de hidróxido de sodio (1 en 10): el color rosado que se produce no es más intenso que el producido por 1 mL de *Solución de magnesio estándar*, diluida con agua a 45 mL y tratada en forma similar (0,1 %).

*Potasio* (Ensayo para reactivos) - Disolver 5,0 g en agua para obtener 100 mL (*Solución muestra*). Disolver otros 5,0 g en una mezcla de 1,00 mL de *Solución de potasio estándar* y agua para obtener 100 mL (*Solución control*). Determinar el potasio según se indica en *Fotometría de llama para reactivos* (Ensayo para reactivos) (0,01 %).

*Sodio* (Ensayo para reactivos) - Disolver 200 mg en agua para obtener 100 mL (*Solución muestra*). Disolver otros 200 mg en una mezcla de 20 mL de *Solución de sodio estándar* y agua para obtener 100 mL (*Solución control*). Determinar el sodio según se indica en *Fotometría de llama para reactivos* (Ensayo para reactivos) (0,1 %).

**Cloruro de magnesio** -  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$  - (PM: 203,3) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro de mercurio** -  $HgCl_2$  - (PM: 271,5) - 7487-94-7 - Emplear un reactivo analítico de grado apropiado

**Cloruro de metileno** - (*Diclorometano*) -  $CH_2Cl_2$  - (PM: 84,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro de nitrobenzilo** -  $C_7H_4ClNO_3$  - (PM: 185,6) - Masa cristalizada o cristales amarillos que se descomponen en el aire húmedo. Muy soluble en soluciones de hidróxido de sodio dando una solución amarilla-anaranjada.

*Punto de fusión* - Aprox. 72 °C.

**Cloruro de oro** - (*Ácido cloráurico*) -  $HAuCl_4 \cdot 3H_2O$  - (PM: 393,8) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro de paladio** -  $PdCl_2$  - (PM: 177,3) - Polvo cristalino marrón. Soluble en agua, alcohol, acetona y ácido clorhídrico diluido.

*Valoración* - Disolver 80 mg, exactamente pesados, en 10 mL de ácido clorhídrico diluido, diluir con agua a 50 mL y agregar 25 mL de una solución 1 en 100 de dimetilglioxima en alcohol. Dejar reposar durante 1 hora y filtrar. Controlar la completa precipitación con la solución de dimetilglioxima. Incinerar el precipitado en un crisol de platino, previamente pesado, a 850 °C durante 2 horas, enfriar y pesar el paladio. El peso del residuo no es menor de 59,0 % del peso de la muestra.

**Cloruro de potasio** -  $KCl$  - (PM: 74,6) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro de sodio** -  $NaCl$  - (PM: 58,4) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro de tetrametilamonio** -  $(CH_3)_4NCl$  - (PM: 109,6) - Cristales incoloros. Soluble en agua y alcohol; insoluble en cloroformo.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 200 mg, exactamente pesados, a un vaso de precipitados, agregar 50 mL de agua y 10 mL de ácido nítrico diluido, agitar por rotación hasta disolver la muestra, agregar 50,0 mL de nitrato de plata 0,1 M (SV) y mezclar. Agregar 2 mL de sulfato férrico amónico (SR) y 5 mL de nitrobenzilo, agitar y titular el exceso de nitrato de plata con tiocianato de amonio 0,1 M (SV). Cada mililitro de nitrato de plata 0,1 M equivale a 10,96 mg de  $(CH_3)_4NCl$ . Contiene no menos de 98 %.

**Cloruro de trifeniltetrazolio** -  $C_{19}H_{15}ClN_4$  - (PM: 334,8) - Polvo cristalino blanco a amarillento. Fácilmente soluble en agua y alcohol; poco soluble en acetona; insoluble en éter. Contiene generalmente solvente de cristalización y cuando se seca a 105 °C funde aproximadamente a 240 °C, con descomposición.

*Solubilidad* - Porciones separadas de 100 mg se disuelven completamente en 10 mL de agua y en 10 mL de alcohol, respectivamente, dando soluciones transparentes o prácticamente transparentes.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C hasta peso constante: no pierde más de 5,0 % de su peso.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Inapreciable, determinado sobre 100 mg.

*Sensibilidad* - Disolver 10 mg en 10 mL de alcohol absoluto (A). Luego disolver 10 mg de dextrosa en 20 mL de alcohol absoluto (B). A 0,2 mL de B agregar 1 mL de alcohol absoluto y 0,5 mL de hidróxido de tetrametilamonio (SR) diluido



(1 volumen se diluye con 9 volúmenes de alcohol absoluto) luego agregar 0,2 mL de A: un color rojo intenso se desarrolla dentro de los 10 minutos.

**Cloruro de trifluorvinilo (polímero)** - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro de vinilo** -  $C_2H_3Cl$  - (PM: 62,5) - Gas incoloro. Poco soluble en solventes orgánicos.

**Cloruro de trimetilacetohidrazida amonio** - (*Cloruro de betaín hidracida; Reactivo de Girard T*)  $[(CH_3)_3N^+CH_2CONHNH_2]Cl$  - (PM: 167,6) - Cristales incoloros o blancos. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol; insoluble en cloroformo y éter. Higroscópico.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 185 y 192 °C, determinado luego de recristalización de alcohol caliente, si fuera necesario.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 1 g con 0,5 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 10 mg (1 %).

**Cloruro estañoso** -  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  - (PM: 225,7) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro férrico** -  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  - (PM: 270,3) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro mercúrico** -  $HgCl_2$  - (PM: 271,5) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cloruro platínico** - (*Ácido cloroplatínico*) -  $H_2PtCl_6 \cdot 6H_2O$  - (PM: 517,9) - Emplear Ácido cloroplatínico de grado apropiado.

**Cloruro talioso** -  $TiCl_3$  - (PM: 239,8) - Polvo fino, blanco, cristalino. Poco soluble en agua fría; moderadamente soluble en agua en ebullición; insoluble en alcohol. *Precaución* - *Veneno*; emplear con ventilación apropiada.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 500 mg, exactamente pesados, en una mezcla de 80 mL de agua y 0,5 mL de ácido sulfúrico. Cuando la disolución es completa, agregar 20 mL de ácido clorhídrico. Calentar a 60 °C y mantener esta temperatura mientras se titula con sulfato cérico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente, empleando electrodos de plata-cloruro de plata y platino. Cada mililitro de sulfato cérico 0,1 M equivale a 11,99 mg de  $TiCl_3$ . Contiene no menos de 99 %.

**Cobaltinitrito de sodio** -  $Na_3Co(NO_2)_6$  - (PM: 403,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cobalto, cloruro de** - Ver Cloruro de cobalto.

**Cobre** -  $Cu$  - (PA: 63,55) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Colestano** -  $C_{27}H_{48}$  - (PM: 372,7) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Colesterilo, n-heptilato** - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Compactina** -  $C_{23}H_{34}O_5$  - (PM: 390,5) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cortisona** -  $C_{21}H_{28}O_5$  - (PM: 360,4) - Polvo blanco, cristalino. Prácticamente insoluble en agua; moderadamente soluble en alcohol y acetona. Funde aproximadamente a 220 °C, con descomposición.

*Máximo de absorción* - El espectro de absorción ultravioleta de una solución 1 en 100.000 en alcohol presenta un máximo aproximadamente a 238 nm.

*Rotación específica* <170> - Aproximadamente + 209°, determinada en una solución 1 en 100 en alcohol.

**Cromato de potasio** -  $K_2CrO_4$  - (PM: 194,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Cromatografía, celulosa con indicador de fluorescencia para** - Ver Celulosa con indicador de fluorescencia para cromatografía.

**Cromatografía, éter de petróleo para** - Ver Éter de petróleo para cromatografía.

**Cromatografía, gel de sílice para** - Ver Gel de sílice para cromatografía.

**Cromatografía, gel de sílice con indicador de fluorescencia para** - Ver Gel de sílice con indicador de fluorescencia para cromatografía.

**Cromatografía, n-heptano para** - Ver n-Heptano para cromatografía.

**Cromatografía, óxido de magnesio para** - Ver Óxido de magnesio para cromatografía.

**Cromatografía, tierra de Fuller para** - Ver Tierra de Fuller para cromatografía.

**Cromatografía, tierra silícea para** - Ver Tierra silícea para cromatografía.

**Cromatografía, tierra silícea silanizada para** - Ver Tierra silícea silanizada para cromatografía.

**Cromazurol** -  $(5-[(3-Carboxilato-5-metil-4-oxociclohexa-2,5-dien-1-ilideno)(2,6-dicloro-3-sulfonatofenil)metil]-2-hidroxil-3-metilbenzoato de trisodio)$  -  $C_{23}H_{13}Cl_2Na_3O_9S$  - (PM: 605,0) - Polvo negro pardusco, soluble en agua, poco soluble en alcohol.

**Cromotropato de sodio** - Ver Ácido cromotrópico.

**Cromotropato disódico** - (*Sal disódica del ácido 4,5-dihidroxi-2,7-naftalenodisulfónico*) -

$C_{10}H_6O_8S_2Na_2 \cdot 2H_2O$  - (PM: 400,3) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Curcumina** - (1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)hepta-1,6-dieno-3,5-diona) -  $C_{21}H_{20}O_6$  - (PM: 368,4) - Polvo cristalino, pardo-anaranjado. Soluble en ácido acético glacial; prácticamente insoluble en agua y éter.

*Punto de fusión* - Aprox. 183 °C.

## D

**Dantrón** - (1,8-Dihidroxiantraquinona) -  $C_{14}H_8O_4$  (PM: 240,2) - Emplear uno de grado apropiado.

**Decanol** - (Alcohol *n*-decílico) -  $C_{10}H_{22}O$  - (PM: 158,3) - Líquido transparente, viscoso. Densidad relativa: aproximadamente 0,83, a 20 °C. Solidifica aproximadamente a 6,5 °C. Insoluble en agua; soluble en alcohol y éter.

*Valoración* - Cuando se analiza por cromatografía gas-líquido (ver 100. *Cromatografía*) empleando un cromatógrafo de gases y condiciones apropiadas, presenta una pureza no menor a 99 %.

**1-Decanosulfonato de sodio** - Emplear uno de grado apropiado.

**Decilsulfato de sodio** -  $C_{10}H_{21}NaO_4S$  - (PM: 260,3) - Sólido blanco, cristalino.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 1 g, exactamente pesado, a un crisol apropiado, previamente pesado, humedecer con unas gotas de ácido sulfúrico y someter a ignición suavemente hasta peso constante. Cada miligramo de residuo equivale a 3,662 mg de  $C_{10}H_{21}NaO_4S$ . Contiene no menos de 95%.

**Desoxicolato de sodio** - Ver Sales biliares.

**2'-Desoxiuridina** -  $C_9H_{12}N_2O_5$  - (PM:228,2).

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 165 °C.

*Cromatografía* - Analizar según se indica en el ensayo para *Sustancias relacionadas* en *Idoxiuridina* aplicando 5  $\mu$ L de una solución de 5-iodouracilo que contenga 0,25 mg por mL. El cromatograma sólo presenta una mancha principal.

**Deuterocloroformo** -  $CDCl_3$  - (PM: 120,4) - Emplear uno de grado apropiado.

**Dextrina** -  $(C_6H_{10}O_5)_n \cdot xH_2O$  - Polvo amorfo blanco. Lentamente soluble en agua fría; más fácilmente soluble en agua caliente; insoluble en alcohol.

*Materia insoluble* - Calentar a ebullición 1 g con 30 mL de agua en un matraz apropiado: la solución es incolora y transparente o débilmente no opalescente.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C hasta peso constante: no pierde más de 10,0 % de su peso.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 1 g con 0,5 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 5 mg (0,5 %).

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - Disolver 3 g en 75 mL de agua hirviendo, enfriar, diluir con agua

a 75 mL y filtrar si fuera necesario. A 25 mL del filtrado agregar 2 mL de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata (SR) y dejar reposar durante 5 minutos: cualquier turbidez producida no es mayor que la de un control que contiene 0,02 mg de Cl (0,002 %).

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método I*.

*Sustancias solubles en alcohol* - Calentar a ebullición 1 g con 20 mL de alcohol durante 5 minutos bajo un refrigerante y filtrar en caliente. Evaporar 10 mL del filtrado en un baño de vapor y secar a 105 °C: el residuo no pesa más de 5 mg (1 %).

*Azúcares reductores* - Agitar 2 g con 100 mL de agua durante 10 minutos y filtrar hasta clarificar. A 50 mL del filtrado, agregar 50 mL de tartrato cúprico alcalino (SR) y calentar a ebullición durante 3 minutos. Filtrar a través de un crisol filtrante, previamente pesado, lavar con agua luego con alcohol y finalmente con éter y secar a 105 °C durante 2 horas: el precipitado de óxido cuproso no pesa más de 115 mg (correspondiente a aproximadamente 5 % de azúcares reductores como dextrosa).

**Dextro pantotenato de calcio** - Emplear *Pantotenato de calcio*.

**Dextrosa anhidra** -  $C_6H_{12}O_6$  - (PM: 180,2) - Emplear *D*-glucosa anhidra de grado apropiado.

**Diacetilo** - Ver 2,3-Butanodiona.

**2,3-Diaminonaftaleno** -  $C_{10}H_{10}N_2$  - (PM: 158,2) - Emplear uno de grado apropiado.

**Diaveridina** -  $C_{13}H_{16}N_4O_2$  - (PM: 260,3) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Dibencilo** - Ver Bibencilo.

**2,6-Dibromoquinona-clorimida** - (2,6-Dibromo-*N*-cloro-*p*-benzoquinonaimina; reactivo *DBQ*) -  $O:C_6H_2Br_2:NCl$  - (PM: 299,4) - Polvo amarillo, cristalino. Insoluble en agua; soluble en alcohol y en soluciones de hidróxidos alcalinos diluidos.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 82 y 84 °C.

*Solubilidad en alcohol* - Una solución de 100 mg en 10 mL de alcohol presenta sólo una leve turbidez.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 500 mg con 0,5 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 1 mg (0,2 %).

**Sensibilidad** - A 10 mL de una solución en agua que contiene 0,01 mg de fenol agregar 0,3 mL de una solución reguladora de borato de sodio (preparada disolviendo 2,84 g de borato de sodio cristalizado en 90 mL de agua caliente, agregando 8,2 mL de hidróxido de sodio 1 M y diluyendo con agua a 100 mL) y 0,1 mL de una solución de 10 mg de la muestra en 20 mL de alcohol: se desarrolla un color azul característico dentro de los 10 minutos.

**Dibutilamina** -  $C_8H_{19}N$  - (PM: 129,3) - Líquido incoloro.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,25 mm recubierta con una capa de 1  $\mu$ m de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a 200 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 100 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta alcanzar 200 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico  $C_8H_{19}N$  no es menor de 99 % del área total.

**Índice de refracción** <230> - Entre 1,415 y 1,419, a 20 °C.

**Diciclohexilamina** -  $(C_6H_{11})_2NH$  - (PM: 181,3) - Líquido transparente, fuertemente alcalino, con débil olor a pescado. Moderadamente soluble en agua. Miscible con solventes orgánicos comunes. Densidad: 0,9104. Solidifica a + 0,1 °C; funde aproximadamente a 20 °C.

**Valoración** - Pesar exactamente alrededor de 400mg en un pesafiltro previamente pesado. Transferir el pesafiltro tapado a un vaso de precipitados de 250 mL, agregar ácido acético glacial (SR) suficiente para cubrir el pesafiltro y abrirlo bajo la superficie del ácido. Agregar cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV). Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 18,13 mg de  $(C_6H_{11})_2NH$ . Contiene no menos de 98 %.

**Densidad relativa** <160> - Entre 0,911 y 0,917.

**Intervalo de ebullición** (Ensayo para reactivos) - Entre 255 y 257 °C.

**Agua** <120> - *Titulación volumétrica directa*. No más de 0,5 %.

**Diciclohexilo** - (*Biciclohexilo*) -  $C_{12}H_{22}$  - (PM: 166,3).

**Punto de ebullición** - Aprox. 227 °C.

**Punto de fusión** <260> - Aprox. 4 °C.

**Diciclohexilurea** - (*1,3-Diciclohexilurea*) -  $(C_{13}H_{24}N_2O)$  - (PM: 222,4) - Polvo cristalino blanco.

**Punto de fusión** <260> - Aprox. 232 °C.

**N,N-Diclorhidrato de dimetil-p-fenilendiamina** -  $(CH_3)_2NC_6H_4NH_2 \cdot 2HCl$  - (PM: 209,1) - Sólido fino cristalino casi blanco, higroscópico, puede tener un tinte rosado. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol.

**Valoración** - Transferir aproximadamente 400 mg, exactamente pesados, a un vaso de precipitados de 250 mL y disolver en aproximadamente 75 mL de agua. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 10,46 mg de  $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$ . Contiene no menos de 98 %.

**Solubilidad** - Una solución de 1 g en 10 mL de agua no produce más que una leve turbidez.

**Diclorhidrato de o-fenilendiamina** - (PM: 181,1)  $C_6H_8N_2 \cdot 2HCl$  - Polvo blanco.

**Valoración** -

**Fase estacionaria** - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor.

**Fase móvil** - Alcohol butílico, agua y ácido acético (12:5:3).

**Procedimiento** - Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: se observa una sola mancha, con trazas de impurezas.

**Diclorhidrato de p-fenilendiamina** - Ver Clorhidrato de p-fenilendiamina.

**Diclorhidrato de hidracina** -  $(NH_2)_2 \cdot 2HCl$  - (PM: 105,0) - Polvo blanco.

**Valoración** - Disolver aproximadamente 34 mg, exactamente pesados, en 50 mL de agua. Agregar cuidadosamente con agitación, 1 g de bicarbonato de sodio. **Precaución** - *Se puede producir una rápida liberación de dióxido de carbono*. Titular con solución de yodo 0,1 N determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de solución de yodo 0,1 N equivale a 2,63 mg de  $(NH_2)_2 \cdot 2HCl$ . Contiene no menos de 98 %.

**Diclorhidrato de N-(1-Naftil)etilendiamina** -  $C_{10}H_7NH(CH_2)_2NH_2 \cdot 2HCl$  - (PM: 259,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Diclorhidrato de piridoxamina** - (PM: 241,1)  $C_8H_{12}N_2O_2 \cdot 2HCl$  - Cristales o polvo cristalino de color blanco o amarillo. Se oscurece gradualmente por exposición al aire o luz solar. 1 g se disuelve en aproximadamente 1 mL de agua y en aproximadamente 60 mL de alco-

hol. Insoluble en cloroformo y éter. Sus soluciones son ácidas.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 225 y 230 °C, con descomposición.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,15 %.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105°C durante 2 horas: no pierde más de 0,5 % de su peso.

*Contenido de nitrógeno* (Ensayo para reactivos) - Determinar por el método de Kjeldahl, empleando una muestra previamente secada a 105 °C durante 2 horas. Contiene entre 11,3 y 11,8 % de N.

*Contenido de cloruro* - Proceder según se indica en el ensayo para *Contenido de cloruro* en *Clorhidrato de piridoxal*. Contiene entre 29,1 y 29,6 % de Cl.

**2,5-Dicloroanilina** -  $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2$  - (PM: 162,0) - Cristales blancos en forma de agujas. Poco soluble en agua; soluble en alcohol y éter.

*Intervalo de fusión* <260> - *Método I*. Entre 49 y 50 °C.

**2,6-Dicloroanilina** -  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}$  - (PM: 162,0) - Polvo casi blanco.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 38 y 41 °C.

**o-Diclorobenceno** -  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$  - (PM: 147,0) - Líquido transparente, de color pardo amarillento claro y olor aromático. Prácticamente insoluble en agua. Miscible con alcohol y éter. Hierve aproximadamente a 180 °C.

*Valoración* - Cuando se analiza por cromatografía gas-líquido (ver 100. *Cromatografía*) empleando un cromatógrafo de gases y condiciones apropiadas, presenta una pureza no menor a 98 %.

*Densidad relativa* <160> - Entre 1,299 y 1,301.

*Índice de refracción* - Entre 1,548 y 1,550, a 25°C.

*Residuo de evaporación* - Evaporar 80 mL en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 1 hora: el residuo no pesa más de 50 mg (0,005 %).

*Acidez* - Agregar fenoltaleína (SR) a 25 mL de metanol y titular con hidróxido de potasio alcohólico 0,02 M (SV) hasta un color rosado suave persistente durante 15 segundos. Transferir 25 mL de muestra a la solución, mezclar, evitar la exposición a la atmósfera y titular con hidróxido de potasio alcohólico 0,02 M (SV). No se requieren más de 2,2 mL para restaurar el color rosado (aproximadamente 0,005 %).

**1,2-Dicloroetano** - Ver Dicloruro de etileno.

**2,6-Diclorofenol-indofenol sódico** - (2,6-Dicloroindofenol sódico) -  $\text{O}:\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2:\text{NC}_6\text{H}_4\text{ONa}$  con aproximadamente  $2\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 290,1, anhidro) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Diclorofluoresceína** -  $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_5$  - (PM: 401,2) - [NOTA: esta especificación es tanto para el isómero 4,5 como para el 2,7 de diclorofluoresceína; el que sea apropiado para la preparación de diclorofluoresceína (SR).] Polvo cristalino de color anaranjado débil. Moderadamente soluble en agua; soluble en alcohol y en soluciones de hidróxidos alcalinos.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 200 mg con 5 gotas de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 1 mg (0,5 %).

*Sensibilidad* - Disolver 100 mg en 60 mL de alcohol, agregar 2,5 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y diluir con agua a 100 mL. Agregar 1 mL de esta solución a una solución de yoduro de potasio preparada disolviendo 100 mg de yoduro de potasio, previamente secados a 105 °C hasta peso constante y exactamente pesados, en 50 mL de agua que contienen 1 mL de ácido acético glacial y titular con nitrato de plata 0,1 M (SV) hasta que el color del precipitado cambie de anaranjado amarillento pálido a rosado. El volumen de nitrato de plata 0,1 M consumido no es más de 0,10 mL mayor que el volumen calculado en base al contenido de KI de la muestra seca determinado en la *Valoración en Ioduro de potasio*.

**Diclorofluorometano** -  $\text{CHCl}_2\text{F}$  - (PM: 102,9) - Gas incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de conductividad térmica y una columna capilar de 30 m × 0,53 mm recubierta con una capa de 5 µm de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a 200 °C. La temperatura de la columna se mantiene a 0 °C y se programa un ascenso de 5 °C por minuto hasta alcanzar 40 °C y luego un ascenso de 10 °C por minuto hasta alcanzar 180 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de  $\text{CHCl}_2\text{F}$  no es menor de 98 % del área total.

**Diclorometano** - Ver Cloruro de metileno.

**2,4-Dicloro-1-naftol** -  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{OCl}_2$  - (PM: 213,1) Polvo color pardo brillante.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 103 y 107 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 2 °C.

**2,6-Dicloroquinona-clorimida** - (2,6-Dicloro-N-cloro-p-benzoquinona imina) -  $\text{O}:\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2:\text{NCl}$  - (PM: 210,4) - Polvo cristalino amarillo pálido. Insoluble en agua; soluble en

alcohol y en soluciones de hidróxidos alcalinos diluidos.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 65 y 67 °C.

*Solubilidad en alcohol* - Una solución de 100 mg en 10 mL de alcohol es completa y transparente.

*Residuo de ignición* - Someter a ignición 500 mg con 0,5 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 1 mg (0,2 %).

*Sensibilidad* - Cumple con los requisitos del ensayo para *Sensibilidad* en 2,6-Dibromoquinonaclorimida.

**Dicloruro de etileno** - (1,2-Dicloroetano) - (PM: 99,0) -  $C_2H_4Cl_2$  - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Dicromato de potasio** -  $K_2Cr_2O_7$  - (PM: 294,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Dicromato de sodio** - (Para la preparación de mezcla sulfocrómica para limpieza de materiales de vidrio) -  $Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$  - (PM: 298,0) - Cristales o gránulos de color rojo anaranjado. Muy soluble en agua; insoluble en alcohol.

**Dietilacetil de dimetilformamida** -  $C_7H_{17}NO_2$  - (PM: 147,2) - *N,N*-dimetilformamida-dietilacetil. Punto de ebullición entre 128 y 130 °C. Índice de refracción: aproximadamente 1,40.

**Dietilamina** -  $(C_2H_5)_2NH$  - (PM: 73,1) - Líquido incoloro, inflamable, altamente alcalino. Miscible con agua y alcohol. Forma un hidrato con agua. *Precaución* - Puede ser irritante para la piel y mucosas. Almacenar en envases bien cerrados.

*Valoración* - A 50 mL de agua agregar 6 a 8 gotas de un indicador recientemente preparado (mezclando 5 partes de una solución (1 en 1000) de verde de bromocresol en metanol con 1 parte de una solución (1 en 1000) de rojo de metilo en metanol) y neutralizar con ácido clorhídrico 0,1 M hasta la desaparición del color verde. Transferir aproximadamente 2 g de muestra, exactamente pesados, a un erlenmeyer con tapón de vidrio, previamente pesado, de 250 mL que contiene unos pocos mL del agua neutralizada. Agregar el resto del agua neutralizada y titular con ácido clorhídrico 1 M (SV) hasta la desaparición del color verde. Cada mililitro de ácido clorhídrico 1 M equivale a 73,1 mg de  $(C_2H_5)_2NH$ . Contiene no menos de 99,0%.

*Densidad relativa* <160> - Entre 0,700 y 0,705.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Entre 55 y 58 °C.

*Residuo después de la evaporación* - Evaporar 14 mL (10 g) en un cristizador en un baño de vapor hasta sequedad, secar a 105 °C durante 1 hora, enfriar y pesar: el peso del residuo no es mayor de 1,0 mg (0,010 %).

*Sustancias insolubles en agua* - Transferir 25 mL a un erlenmeyer de 125 mL y agregar 25 mL de agua en porciones de 5 mL, agitando bien luego de cada agregado. Agregar otros 25 mL de muestra a 25 mL de agua de la misma manera. En ningún caso se produce oscurecimiento o turbidez.

***N,N*-Dietilanilina** -  $C_6H_5N(C_2H_5)_2$  - (PM: 149,2) - Líquido amarillo claro a ámbar.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada (aproximadamente 0,2  $\mu$ l) en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,8 m  $\times$  3 mm recubierta por una fase estacionaria constituida por un compuesto de polietilenglicol al 20 % (p.m.p aproximadamente 15.000 [NOTA: un compuesto de polietilenglicol de alto peso molecular con un ligando diepóxido]) sobre un soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases, la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener el inyector y el detector a 250 y 310 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 140 °C y se programa un ascenso de 6 °C por minuto hasta alcanzar 200 °C. Se emplea helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 40 mL por minuto. El tiempo de retención para la *N,N*-dietilanilina es de aproximadamente 4,9 minutos y el área del pico no es menor de 99 % del área total.

*Índice de refracción* - Entre 1,5405 y 1,5425, a 20 °C.

**Dietilditiocarbamato de plata** -  $(C_2H_5)_2NCS_2Ag$  (PM: 256,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Dietilditiocarbamato de sodio** - (PM:225,3)  $(C_2H_5)_2NCS_2Na \cdot 3H_2O$  - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Dietilenglicol** -  $C_4H_{10}O_3$  - (PM: 106,1) - Líquido incoloro a débilmente amarillo, viscoso e higroscópico, con olor leve. Miscible con agua, alcohol, éter y acetona. Insoluble en tetracloruro de carbono.

*Densidad relativa* <160> - Entre 1,117 y 1,120, a 20 °C.

*Intervalo de destilación*<240> - Entre 240 y 250 °C.

*Acidez* - Transferir 54 mL (60 g) a un erlenmeyer de 250 mL, agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de potasio alcohólico 0,02 M (SV) hasta color rosado estable durante no menos de 15 segundos. No se requieren más de 2,5 mL (0,005 % como CH<sub>3</sub>COOH).

*Agua* <120> - No más de 0,2 %.

*Residuo de ignición* <270> - Transferir 50 g a una cápsula de platino, previamente pesada, calentar la cápsula suavemente hasta que los vapores se enciendan y la muestra se queme completamente. Someter a ignición el residuo a 800 ± 25 °C, enfriar y pesar: el residuo no pesa más de 2,5 mg (0,005 %).

**Dietilenglicol succinato poliéster** - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OOCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO)<sub>n</sub> - Líquido transparente, viscoso. Soluble en cloroformo. Es estabilizado mediante modificación del poliéster succinato de dietilenglicol, haciéndolo apropiado para emplear en cromatografía gas-líquido a una temperatura de 200 °C.

**Dietilentriamina** - C<sub>4</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> - (PM: 103,2) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m × 0,25 mm recubierta con una fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a 200 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 100 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta alcanzar 250 °C, manteniendo esta temperatura durante 5 minutos. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico principal no es menor de 95 % del área total.

*Índice de refracción* - Entre 1,4815 y 1,4845, a 20 °C.

**Di(2-etilhexil)ftalato** - (*Bis (2-etilhexil) ftalato*) - C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> - (PM: 390,6) - Emplear uno de grado apropiado.

**Difenilamina** - (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NH - (PM: 169,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Difenilantraceno** - (*9,10-Difenilantraceno*) - C<sub>26</sub>H<sub>18</sub> - (PM: 330,4) - Polvo cristalino, amarillo o amarillento. Fácilmente soluble en éter; prácticamente insoluble en agua.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. a 248 °C.

**Difenilborinato de 2-aminoetilo** - (Aminoetil-difenilborinato) - C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BNO - (PM: 225,1) - Polvo cristalino blanco.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 192 y 194 °C.

**Difenilcarbazida** - (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNH)<sub>2</sub>CO - (PM: 242,3) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Difenilcarbazona** - (*Difenilcarbazona con s-difenilcarbazida (1:1)*) - (PM: 482,6) - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNHCON:NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNHCONHNH C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Difenil éter** - (*Éter de fenilo*) - (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O - (PM: 170,2) - Líquido incoloro. Insoluble en agua; soluble en ácido acético glacial y la mayoría de los solventes orgánicos. Hierve aproximadamente a 259 °C.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 26 y 28 °C.

**2,2-Difenilglicina** - C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> - (PM: 227,3) - Polvo casi blanco. Funde aproximadamente a 244 °C, con descomposición.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 115 mg, exactamente pesados, en 30 mL de metanol. Lentamente agregar aproximadamente 20 mL de agua, calentando suavemente, si fuera necesario, para disolver completamente. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 22,73 mg de C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>. Contiene no menos de 98,0 %.

**Digerido pancreático de caseína** (peptona bacteriológica) - (*Triptona*) - Polvo amarillo grisáceo, de olor característico pero no pútrido. Fácilmente soluble en agua; insoluble en alcohol y en éter. La caseína empleada en la preparación de este digerido debe reunir las siguientes especificaciones:

Residuo de ignición - No más de 2,5 %.

Pérdida por secado - No más de 8 %.

Ácido libre (como ácido láctico) - No más de 0,25 %.

Grasa - No más de 0,5 %.

Azúcares reductores - Trazas.

Finura - Todo debe pasar a través de un tamiz N° 20.

*Grado de digestión* - Disolver 1 g en 10 mL de agua y emplear esta solución para los siguientes ensayos:

(a) Cubrir 1 mL de la solución de digestión con 0,5 mL de una solución de 1 mL de ácido acético glacial en 10 mL de alcohol diluido: ningún anillo o precipitado se forma en la unión de los dos líquidos y cuando se agita no se produce turbidez (indicando la ausencia de caseína no digerida).

- (b) Mezclar 1 mL de solución de digestión con 4 mL de una solución saturada de sulfato de cinc: se forma una cantidad moderada de precipitado (indicando la presencia de proteosas). Filtrar y retener el filtrado.
- (c) A 1 mL del filtrado del ensayo anterior, agregar 3 mL de agua y a continuación 1 gota de bromo (SR): se produce un color rojo violeta (indicando de la presencia de triptofano).

*Compuestos nitrogenados* (Ensayo para reactivos) - Determinar por el método de Kjeldahl, empleando una muestra previamente secada a 105 °C hasta peso constante. Contiene no menos de 10,0 %.

*Pérdida por secado <680>* - Secar a 100 °C hasta peso constante: no pierde más de 7,0 % de su peso.

*Residuo de ignición <270>* - Someter a ignición 500 mg con 1 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 75 mg (15 %).

*Nitrito* - A 5 mL de una solución del digerido (1 en 50) agregar 0,5 mL de sulfanílico- $\alpha$ -naftilamina (SR), mezclar y dejar reposar durante 15 minutos: no se desarrolla color rosado o rojo.

*Contenido microbiano* - Disolver 1 g en 10 mL de agua. Difundir 0,01 mL en 1 cm<sup>2</sup> de un portaobjetos de vidrio. Teñir por el método de Gram y examinar con una lente de inmersión en aceite: no más de un total de 50 microorganismos o agregados, son visibles en 10 campos consecutivos.

*Ensayo bacteriológico* - El digerido cumple con los siguientes ensayos para propiedades de nutrientes bacterianos. Preparar medios de las siguientes composiciones:

- (a) 2 % de digerido, en agua;
- (b) 0,1 % de digerido, en agua;
- (c) 1 % de digerido, 0,5 % de cloruro de sodio, 0,5 % de dextrosa, en agua;
- (d) 1 % de digerido, en agua;
- (e) 2 % de digerido, 0,5 % de cloruro de sodio, 1,5% de agar, en agua.

Ajustar todos los medios a pH 7,2 a 7,4.

*Ausencia de carbohidratos fermentables* - Al medio (a) agregar rojo de fenol (SR) suficiente para dar un color apreciable, colocar en tubos de fermentación de Durham y esterilizar en autoclave. Inocular con un cultivo de 24 horas de *Escherichia coli*: no se produce ácido o sólo una traza en la recámara y no se produce ningún gas durante la incubación por 48 horas.

*Producción de indol* - Inocular 5 mL del medio (b) con *Escherichia coli*, incubar durante 24 horas y agregar aproximadamente 0,5 mL de *p*-dimetilaminobenzaldehído (SR): se observa un color rosado o rojo característico que es soluble en cloroformo.

*Producción de acetilmetilcarbinol* - Inocular 5 mL del medio (c) con *Aerobacter aerogenes* e incubar durante 24 horas. Agregar al cultivo un volumen igual de solución de hidróxido de sodio (1 en 10), agitar y dejar reposar a temperatura ambiente durante varias horas: la aparición de color rosado indica la presencia de acetilmetilcarbinol.

*Producción de sulfuro de hidrógeno* - Inocular 5 mL de medio (d) con *Salmonella typhosa*. Mantener una tira de papel de acetato de plomo entre el tapón de algodón y la boca del tubo de ensayo para que cuelgue aproximadamente 5 cm encima del medio. Luego de incubar durante 24 horas, la punta inferior del papel de acetato de plomo presenta poco o ningún oscurecimiento. Luego de 48 horas, presenta una cantidad apreciable de ennegrecimiento pardusco (que indica la formación de sulfuro de plomo).

*Propiedades que favorecen el crecimiento* - En los ensayos previos los medios producen buen desarrollo de *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes* y *Salmonella typhosa*. El medio (e) inoculado por picadura con un cultivo madre *Brucella abortus* presenta buen desarrollo en la línea de siembra luego de 48 horas de incubación. El medio (e) preparado en forma inclinada, inoculado con *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Salmonella typhosa*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus albus*, presenta desarrollo característico luego de incubar durante 24 horas. El medio (e) al que se le ha agregado aproximadamente 5 % de sangre de ovino o sangre de conejo y que se ha inoculado y vertido en placas de petri, presenta zonas características alfa o beta cerca de las colonias de *neumococos* y *estreptococo beta hemolítico* (grupos serológicos A y B) reconocible dentro de 24 horas y plenamente desarrollado luego de incubar durante 48 horas. El medio (e) al que se le ha agregado aproximadamente 10 % de sangre y el cual luego ha sido calentado de 80 a 90 °C hasta que la sangre se torna de color chocolate pardo, permite el crecimiento de colonias de *gonococos* dentro de 48 horas cuando se incuba en una atmósfera conteniendo aproximadamente 10 % de dióxido de carbono.

**Digerido papaínico de harina de soja** - Material nutritivo soluble preparado por la acción de la enzima papaína sobre la harina de soja seguido de purificación y concentración apropiada. Cumple las especificaciones dadas en *Digerido pancreático de caseína*, excepto en lo que se refiere a *Compuestos nitrogenados* y en que presenta cantidades importantes de azúcares reductores. Contiene carbohidratos fermentables



y da positivo el ensayo para indol, acetilmetilcarbinol y sulfuro con inoculación e incubación con los microorganismos especificados.

*Compuestos nitrogenados* (Ensayo para reactivos) Determinar por el método Kjeldahl, empleando una muestra previamente secada a 105 °C hasta peso constante. Contiene no menos de 8,5 %.

**Digerido péptico de tejido animal** (peptona bacteriológica) - Polvo color pardo, de olor característico pero no pútrido. Soluble en agua; insoluble en alcohol y éter. Una solución (2 en 100) esterilizada en autoclave es transparente y posee reacción neutra o casi neutra.

*Grado de digestión* - Disolver 1 g en 10 mL de agua y emplear esta solución para los siguientes ensayos:

- (a) Cubrir 1 mL de la solución digerida con 0,5 mL de una solución de 1 mL de ácido acético glacial en 10 mL de alcohol diluido: no se forma ningún anillo precipitado en la unión de los dos líquidos y al agitar no se produce turbidez (indicando la ausencia de proteína no digerida).
- (b) Mezclar 1 mL de la solución digerida con 4 mL de sulfato de cinc saturado: se forma una cantidad pequeña de precipitado (indicando la presencia de proteosas). Filtrar y retener el filtrado.
- (c) A 1 mL del filtrado anterior agregar 1 gota de bromo (SR): el cambio de color amarillo claro a rojo pardo indica la presencia de triptofano.

*Compuestos nitrogenados, Pérdida por secado, Residuo de ignición y Nitrito* - Proceder según se indica en *Digerido pancreático de caseína*.

*Contenido microbiano* - Disolver 1 g en 10 mL de agua. Difundir 0,01 mL en 1 cm<sup>2</sup> de un portaobjetos de vidrio. Teñir por el método de Gram y examinar con una lente de inmersión en aceite: no más de 50 microorganismos o agregados, son visibles en 10 campos consecutivos.

*Ensayo bacteriológico* - Cumple los siguientes ensayos para propiedades de nutriente bacteriano. Preparar medios de las siguientes composiciones:

- (a) 2 % de digerido y rojo de fenol (SR) suficiente para dar un color perceptible en agua;
- (b) 0,1 % de digerido en agua;
- (c) 0,1 % de digerido y 0,5 % de dextrosa en agua;
- (d) 1 % de digerido en agua.

Ajustar todos los medios a pH de 7,2 a 7,4. Transferir 5 mL de (a) a tubos de fermentación de Durham y 5 mL de (b), (c) y (d) a tubos de ensayo. Esterilizar en autoclave a 121 °C durante 15 minutos. Luego de 24 horas en reposo todos los medios permanecen transparentes.

*Presencia de carbohidratos fermentables* - Inocular medio (a) con *Escherichia coli* y con *Streptococcus liquefaciens*: el ácido es producido por *E. coli* pero no por *S. liquefaciens* luego de incubar durante 24 horas.

*Producción de indol* - Inocular medio (b) con *Escherichia coli* y con *Aerobacter aerogenes* e incubar durante 24 horas. Agregar aproximadamente 0,5 mL de *p*-dimetilaminobenzaldehído (SR): la aparición de un color rosado o rojo (soluble en cloroformo) indica la producción de indol por *E. coli*. El cultivo de *A. aerogenes* da resultado negativo.

*Producción de acetilmetilcarbinol* - Inocular medio (c) con *Escherichia coli* y con *Aerobacter aerogenes* e incubar durante 24 horas. Agregar al cultivo un volumen igual de solución de hidróxido de sodio (1 en 10), agitar y dejar reposar a temperatura ambiente durante varias horas: la aparición de un color rosado indica la producción de acetilmetilcarbinol por *A. aerogenes*. El cultivo de *E. coli* da resultado negativo.

*Producción de sulfuro de hidrógeno* - Inocular medio (d) con *Salmonella typhosa*. Colocar una tira de papel de acetato de plomo entre el tapón de algodón y la boca del tubo de ensayo para que cuelgue aproximadamente 5 cm encima del medio. Luego incubar durante 24 horas: la parte inferior del papel de acetato de plomo presenta un ennegrecimiento apreciable (indica la formación de sulfuro de plomo).

**Digitonina** - C<sub>56</sub>H<sub>92</sub>O<sub>29</sub> - (PM: 1.229,3) - Polvo blanco, cristalino. Practicamente insoluble en agua; soluble en alcohol caliente, ácido acético glacial y ácido acético al 75 %; insoluble en cloroformo y éter. Funde aproximadamente a 230 °C, con descomposición.

*Rotación específica* <170> - Entre - 47° y - 49°, determinado en una solución de ácido acético al 75 % conteniendo 100 mg por mL.

*Solubilidad en alcohol* - Una solución de 500 mg en 20 mL de alcohol caliente es incolora y completa.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C hasta peso constante: no pierde más de 6 % de su peso.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,3 %.

**Digoxigenina** - C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> - (PM: 390,5) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**10,11-Dihidrocarbamepina** - C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O - (PM: 238,3) - Cristales blancos.

*Valoración* - Cuando es ensayada por cromatografía en capa delgada, con el empleo de placas recubiertas con gel de sílice para cromatografía.

tografía, con el uso de una fase móvil preparada con tolueno y metanol (80:20) y es examinada visualmente bajo luz ultravioleta a 366 nm: es observada una única mancha.

**Diiodofluoresceína** -  $C_{20}H_{10}I_2O_5$  - (PM: 584,1) - Polvo inodoro rojo anaranjado. Poco soluble en agua; soluble en alcohol y soluciones de hidróxidos alcalinos.

*Residuo de ignición* - Someter a ignición 200 mg con 5 gotas de ácido sulfúrico: el peso del residuo no es mayor a 1,0 mg (0,5 %).

*Sensibilidad* - Disolver aproximadamente 100 mg de ioduro de potasio, exactamente pesados y previamente secados a 105 °C hasta peso constante, en 50 mL de agua. Agregar 1 mL de solución de diiodofluoresceína (SR) preparada con la muestra y 1 mL de ácido acético glacial y titular con nitrato de plata 0,1 M (SV) hasta que el precipitado cambie de color rojo pardusco a rojo azulado. El volumen de nitrato de plata 0,1 M consumido no es más de 0,10 mL mayor del volumen calculado en base al contenido de KI del ioduro de potasio seco determinado del siguiente modo. Disolver aproximadamente 500 mg de ioduro de potasio, exactamente pesados, en aproximadamente 10 mL de agua y agregar 35 mL de ácido clorhídrico y 5 mL de cloroformo. Titular con iodato de potasio 0,05 M (SV) hasta que el color púrpura del yodo desaparezca del cloroformo. Agregar las últimas porciones de la solución de iodato, gota a gota, agitando en forma vigorosa y continua. Luego que se haya decolorado el cloroformo, dejar reposar la mezcla durante 5 minutos. Si el cloroformo desarrolla un color púrpura, continuar titulado con la solución de iodato. Cada mL de iodato de potasio 0,05 M equivale a 16,60 mg de KI.

**Diisodecil ftalato** - (*Bis (isodecil) ftalato*) -  $C_{28}H_{46}O_4$  - (PM: 446,7) - Emplear uno de grado apropiado.

**Diisopropilamina** -  $[(CH_3)_2CH]_2NH$  - (PM: 101,2) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,83 m × 3,2 mm con un soporte de poliestireno entrecruzado. Mantener el inyector y el detector a 250 y 310 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se programa para aumentar 10 °C por minuto de 50 a 220 °C. Contiene no menos de 98 % de  $C_6H_{15}N$ .

*Índice de refracción* - Entre 1,3915 y 1,3935, a 20 °C.

**Diisopropil éter** (*Éter isopropílico*) - (PM: 102,2)  $[(CH_3)_2CH]_2O$  - Líquido incoloro,

móvil. Poco soluble en agua. Miscible con alcohol y éter.

*Precaución* - *Altamente inflamable. No evaporar hasta sequedad, ya que tiende a formar peróxidos explosivos.*

*Densidad relativa* - Entre 0,716 y 0,720.

*Intervalo de destilación <240>* - *Método II.* No menos de 95 % destila entre 65 y 70 °C.

*Peróxidos* - A 10 mL, contenidos en una probeta limpia, con tapón de vidrio previamente lavada con una porción del éter bajo ensayo, agregar 1 mL de solución de ioduro de potasio recientemente preparada (1 en 10). Agitar y dejar reposar durante 1 minuto: no se observa color amarillo en ninguna de las fases (aproximadamente 0,001 % como  $H_2O_2$ ).

*Residuo de evaporación* - [NOTA: si hay peróxidos presentes, no llevar a cabo este procedimiento.] Evaporar 14 mL (10 g) en un cristallizador, previamente pesado, y secar a 105 °C durante 1 hora: el residuo no pesa más de 1 mg (0,01 %).

*Acidez* - Agregar 2 gotas de azul de bromotimol (SR) a 10 mL de agua en un erlenmeyer de 50 mL con tapón de vidrio y titular con hidróxido de sodio 0,010 M hasta que el color azul persista luego de agitar vigorosamente. Agregar 5 mL de diisopropil éter y titular con hidróxido de sodio 0,010 N. No se requieren más de 0,30 mL para restaurar el color azul (0,005 % como  $CH_3COOH$ ).

[NOTA: para determinaciones espectrofotométricas, emplear diisopropil éter que cumple con el siguiente requisito adicional:

*Absorbancia* - La absorbancia a 255 nm, en una celda de cuarzo de 10 mm, empleando agua como blanco, no es mayor de 0,2].

**Diisopropiletilamina** - (PM: 129,2) -  $C_8H_{19}N$  - (*N,N-Diisopropiletilamina*) - Líquido transparente, incoloro. Soluble en ácido acético glacial.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 500 mg, exactamente pesados, en 50 mL de ácido acético glacial, mezclar, agregar cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV). Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 12,92 mg de  $C_8H_{19}N$ . Contiene no menos de 98 %.

*Índice de refracción* - Entre 1,4125 y 1,4145, a 20 °C.

**N,N-Diisopropiletildiamina** - (*N-Etildiisopropilamina*) - (PM: 129,3) -  $[(CH_3)_2CH]_2NC_2H_5$  - Emplear un reactivo analítico apropiado.

***N,N*-Dimetilacetamida** -  $C_4H_9NO$  - (PM: 87,1) - Líquido transparente, incoloro. Miscible con agua y solventes orgánicos.

*Valoración* - Cuando se analiza por cromatografía gas-líquido (ver 100. *Cromatografía*) empleando un cromatógrafo de gases y condiciones apropiadas, presenta una pureza no menor a 99 %.

*Intervalo de destilación* <240> - Entre 164,5 y 167,5 °C.

*Residuo de evaporación* - Evaporar 215 mL en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 1 hora: el residuo no pesa más de 2 mg (0,001 %).

*pH de una solución al 20 %* - Transferir 20 g, exactamente pesados, a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con agua: la solución presenta un pH entre 4,0 y 7,0.

*Absorbancia ultravioleta* - Determinar la absorbancia en una celda de 1 cm, entre 270 y 400 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando agua como blanco: la absorbancia no es mayor de 1,00 a 270 nm; 0,30 a 280 nm; 0,15 a 290 nm; 0,05 a 310 nm; 0,03 a 320 nm y 0,01 de 360 a 400 nm.

*Agua* <120> - *Titulación volumétrica directa*. No más de 0,05 %.

***p*-Dimetilaminoazobenceno** - (*Amarillo de metilo*) -  $C_6H_5N:NC_6H_4N(CH_3)_2$  - (PM: 225,3) - Escamas amarillas o polvo cristalino amarillo. Insoluble en agua; moderadamente soluble en cloroformo, éter y aceites grasos.

*Solubilidad* - Disolver 100 mg en 20 mL de alcohol: la disolución es completa o prácticamente completa y la solución resultante es transparente.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 115 y 117 °C.

*Residuo de ignición* <270> - No más de 0,1 %.

*Sensibilidad* - Agregar 0,05 mL de una solución de alcohol (1 en 200) y 2 g de cloruro de amonio a 25 mL de agua: el color amarillo limón de la solución cambia a anaranjado por el agregado de 0,05 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y se restaura por el agregado posterior de 0,05 mL de hidróxido de sodio 0,1 M.

***p*-Dimetilaminobenzaldehído** - (PM: 149,2) -  $(CH_3)_2NC_6H_4CHO$  - Emplear un reactivo analítico apropiado.

***p*-Dimetilaminocinamaldehído** - (PM: 175,2) -  $(CH_3)_2NC_6H_4CH:CHCHO$  - Polvo amarillo anaranjado. Soluble en acetona y alcohol.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 132 y 136 °C.

**Dimetilaminofenol** (isómero meta) -  $C_8H_{11}NO$  - (PM: 137,2) - Sólido cristalino de color negro, púrpura, gris o canela.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 83 y 85 °C.

**2,6-Dimetilanilina** -  $C_8H_{11}N$  - (PM: 121,2) - Líquido amarillo.

*Índice de refracción* <230> - 1,560, a 20 °C.

***N,N*-Dimetilanilina** -  $C_6H_5N(CH_3)_2$  - (PM: 121,2) Líquido amarillo brillante, transparente e incoloro cuando está recientemente destilado pero luego adquiere un color rojizo a pardo rojizo. Densidad relativa: aproximadamente 0,960. Punto de congelación: aproximadamente 2 °C. Insoluble en agua; soluble en alcohol, cloroformo, éter y ácidos minerales diluidos.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada (aproximadamente 0,2  $\mu$ L) en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,8 m  $\times$  3 mm con fase estacionaria constituida por un compuesto de polietilenglicol al 20 % (p.m.p aproximadamente 15.000 [NOTA: un compuesto de polietilenglicol de alto peso molecular con un ligando diepóxido]) sobre soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales.] Mantener el inyector y el detector a 250 y 310 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 50 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta alcanzar 200 °C. Se emplea helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 40 mL por minuto. El tiempo de retención para la *N,N*-Dimetilanilina es de aproximadamente 11,5 minutos y el área del pico no es menor de 99 % del área total.

*Índice de refracción* - Entre 1,5571 y 1,5591, a 20 °C.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Destilar 100 mL: la diferencia entre las temperaturas observadas cuando han destilado 1 mL y 95 mL, no es mayor de 2,5 °C. La temperatura de ebullición a una presión de 760 mm Hg es 194,2 °C.

*Hidrocarburos* - Disolver 5 mL en una mezcla de 10 mL de ácido clorhídrico y 15 mL de agua: se obtiene una solución transparente que permanece así cuando se enfría cerca de 10 °C.

*Anilina o monometilanilina* - Transferir 5 mL a un erlenmeyer con tapón de vidrio, agregar 5 mL de una solución de anhídrido acético en benceno (1 en 10), mezclar y dejar reposar durante 30 minutos. Agregar 30,0 mL de hidróxido de sodio 0,5 M (SV), agitar la mezcla, agregar fenolftaleína (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,5 M (SV). Realizar una determinación con un

blanco y hacer las correcciones necesarias. No se requieren más de 0,30 mL de hidróxido de sodio 0,5 M.

**3,4-Dimetilbenzofenona** -  $C_{15}H_{14}O$  - (PM: 210,3) - Trozos blancos que funden a 45 °C.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m × 0,25 mm recubierta con fase estacionaria constituida por aceite de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a 300 °C. La temperatura de la columna se mantiene a 180 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta alcanzar 280 °C y se mantiene a esa temperatura durante 10 minutos. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico principal no es menor de 99 % del área total.

**5,5-Dimetil-1,3-ciclohexanodiona** -  $C_8H_{12}O_2$  - (PM: 140,2) - Sólido blanco, cristalino. Poco soluble en agua; soluble en alcohol, metanol, cloroformo y ácido acético.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 148 y 150 °C.

**Dimetil estearilamida** -  $C_{20}H_{41}NO$  - (PM: 327,5) - (*N,N*-Dimetil estearilamida) - Masa sólida, blanca o casi blanca. Soluble en numerosos solventes orgánico, incluyendo acetona. Punto de fusión: aproximadamente 51 °C.

**1,1-Dimetiletilamina** -  $C_2H_5N(CH_3)_2$  - (PM: 73,1). Emplear un reactivo analítico apropiado.

**2,6-Dimetilfenol** -  $(CH_3)_2C_6H_3OH$  - (PM: 122,2) Sólido cristalino blanco a amarillo pálido.

*Valoración* - Inyectar una solución (1 en 3) en xileno en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,83m × 3,2 mm con una fase estacionaria constituida por un compuesto de polietilenglicol TPA al 10 % [NOTA: un compuesto de alto peso molecular de un polietilenglicol y un diepóxido que se esterifica con ácido tereftálico], sobre un soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C. [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 250 y 310 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se programa para aumentar 8 °C por minuto de 100 a 200 °C. Se emplea helio como gas transportador

con un caudal de aproximadamente 40 mL por minuto. En forma similar inyectar una alícuota de xileno. El área del pico  $C_8H_{10}O$  no es menor de 98 % del área total corregida por el pico de xileno.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 44 y 46 °C.

**Dimetilformamida** - (*N,N*-dimetilformamida) -  $HCON(CH_3)_2$  - (PM: 73,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Dimetilglioxima** - (*2,3-Butanodiona dioxima*) -  $C_4H_8N_2O_2$  - (PM: 116,1) - Polvo cristalino blanco o cristales incoloros, solubles en alcohol y éter, muy poco solubles en agua en ebullición, prácticamente insolubles en agua fría.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. a 240 °C, con descomposición.

*Residuo de ignición* <270> - No más de 0,05 %.

***N,N*-Dimetil-1-naftilamina** -  $C_{12}H_{13}N$  - (PM: 171,2) - Líquido amarillo pálido a amarillo, aromático. Soluble en alcohol y éter.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 250 mg, exactamente pesados, a un vaso de precipitados, agregar 100 mL de ácido acético glacial y disolver mediante agitación. Cuando la disolución sea completa, titular con ácido perclórico 0,1 M (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 17,12 mg de  $C_{12}H_{13}N$ . Contiene no menos de 98 %.

*Índice de refracción* - Entre 1,6210 y 1,6230, a 20 °C, empleando luz de sodio.

*Ensayo de sulfanilamida* - Disolver 20 mg de *Sulfanilamida SR-FA* en 100 mL de agua para obtener la *Solución de sulfanilamida*. Transferir a dos vasos de precipitados de 150 mL, 1,0 mL y 2,5 mL de la *Solución de sulfanilamida*, respectivamente. Diluir con agua a 90 mL. Transferir 90 mL de agua a un tercer vaso de precipitados que se empleará como blanco. A cada vaso de precipitados agregar 8,0 mL de solución de ácido tricloroacético (3 en 20) y 1,0 mL de solución de nitrito de sodio (1 en 1000). Agitar las soluciones durante 5 minutos, agregar 10 mL de solución reguladora de acetato (SR) y 1,0 mL de una solución (1 en 1.000) de *N,N*-dimetil-1-naftilamina en alcohol. El pH es aproximadamente de 5 a 6, empleando papel de pH. Agitar durante un periodo adicional de 5 minutos y agregar 20 mL de ácido acético glacial. El pH es aproximadamente de 3 a 4, empleando papel de pH. Comparando con el blanco, el vaso de pre-

cipitados que contiene 1,0 mL de la *Solución de sulfanilamida* presenta color rosado, mientras que el otro vaso de precipitados presenta un color rosa profundo a rojo.

***N,N*-Dimetiloctilamina** -  $C_{10}H_{23}N$  - (PM: 157,3) - Líquido incoloro.

*Índice de refracción* <230> - 1,4243, a 20 °C.

**2,2-Dimetil-2-silapentano-5-sulfonato de sodio** - Ver 3-(trimetilsilil)-1-propano sulfonato de sodio.

**Dimetiltetradecilamina** -  $C_{16}H_{35}N$  - (PM: 241,5) (*N,N*-Dimetiltetradecilamina) - Líquido transparente o casi transparente, incoloro o casi incoloro, prácticamente insoluble en agua; miscible con acetona, alcohol y metanol. Contiene no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de  $C_{16}H_{35}N$ .

*Densidad relativa* <160> - Aprox. 0,80, a 20 °C.

*Intervalo de destilación* - Aprox. a 260 °C.

*Agua* <120> - *Titulación volumétrica directa*. No más de 0,3 %.

*Valoración* - Disolver 200 mg de dimetiltetradecilamina en 10 mL de alcohol. Titular con ácido clorhídrico 0,1 M en presencia de 0,1 mL de rojo de metilo (SR) hasta coloración roja. Cada mililitro de ácido clorhídrico 0,1 M equivale a 24,15 mg de  $C_{16}H_{35}N$ .

**Dimetilsulfona** - (*Metilsulfona*) -  $(CH_3)_2SO_2$  - (PM: 94,1) - Cristales blancos.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 109 y 111 °C.

**Dimetilsulfóxido** - Ver Metilsulfóxido.

**Dimetilsulfóxido grado espectrofotométrico** - Emplear metilsulfóxido que cumple las siguientes especificaciones adicionales:

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada (aproximadamente 0,1  $\mu$ l) en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de conductividad térmica y una columna de vidrio 2 m  $\times$  3 mm con una fase estacionaria constituida por un compuesto de polietilenglicol al 20% (p.m.p aproximadamente 15.000 [NOTA: un compuesto de polietilenglicol de alto peso molecular con un ligando diepóxido]) en un soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales.] Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 180 °C. La columna se mantiene aproximadamente a 95 °C. Se em-

plea helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 50 mL por minuto. El área del pico simétrico del dimetilsulfóxido no es menor de 99 % del área total.

*Absorción ultravioleta* - Determinar la absorbancia de la muestra en una celda de 1 cm, entre 400 y 262 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando agua como blanco. La absorbancia no es mayor de 1,00 a 262 nm; 0,360 a 270 nm; 0,080 a 300 nm y 0,010 en el intervalo de 340 a 400 nm. La curva de absorbancia es suave y no presenta absorbancias extrañas dentro del intervalo observado.

**2,5-Dimetoxibenzaldehído** -  $C_9H_{10}O_3$  - (PM: 166,2) - Cristales casi blancos.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,3 mm recubierta con fase estacionaria constituida por aceite de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 270 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 150 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta alcanzar 270 °C. Se emplea nitrógeno como gas transportador. El área del pico principal no es menor de 97 % del área total.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 50 y 52 °C.

**3,4-Dimetoxibenzaldehído** - (*Veratraldehído*) -  $C_9H_{10}O_3$  - (PM: 166,2) - Cristales aciculares, fácilmente solubles en alcohol y éter, ligeramente solubles en agua.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 42 y 43 °C.

**1,2-Dimetoxietano** -  $C_4H_{10}O_2$  - (PM: 90,1) - Líquido transparente, incoloro, de olor etéreo. Miscible con agua y alcohol. Soluble en hidrocarburos. *Precaución* - *Puede formar peróxidos durante el almacenamiento.*

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - No menos de 95 % destila entre 83 y 86 °C.

*Índice de refracción* <230> - Entre 1,379 y 1,381, a 20 °C.

*Acidez* - A 20 mL agregar azul de bromofenol (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,020 N. No se requieren más de 2,0 mL (aproximadamente 0,015 % como  $CH_3COOH$ ).

*Agua* <120> - *Titulación volumétrica directa*. No más de 0,2 %.

**(3,4-Dimetoxifenil)-acetonitrilo** -  $C_{10}H_{11}NO_2$  - (*Homoveratronitrilo*) - (PM: 177,2) - Fibras casi blancas.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 65 y 67 °C.

**m-Dinitrobenceno** -  $C_6H_4(NO_2)_2$  - (PM: 168,1) - Cristales o polvo cristalino color amarillo pálido. Casi insoluble en agua fría; poco soluble en agua caliente; soluble en cloroformo; moderadamente soluble en alcohol. Es volátil en vapor.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 89 y 92 °C.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,5 %.

**2,4-Dinitroclorobenceno** -  $C_6H_3(NO_2)_2Cl$  - (PM: 202,6) - Cristales amarillos a amarillo parduscos. Insoluble en agua; soluble en alcohol caliente y éter.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 51 y 53 °C.

*Residuo de ignición* - Someter a ignición 500 mg con 5 gotas de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 1 mg (0,2 %).

**2,4-Dinitrofenilhidracina** -  $C_6H_3(NO_2)_2NHNH_2$  - (PM: 198,1) - Cristales rojo anaranjado, que bajo el microscopio parecen ser individualmente agujas de color amarillo limón. Poco soluble en agua y alcohol; moderadamente soluble en ácidos inorgánicos diluidos.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 197 y 200 °C.

*Solubilidad en ácido sulfúrico* - Disolver 500 mg en una mezcla de 25 mL de ácido sulfúrico y 25 mL de agua: la solución es transparente o apenas turbia.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Inapreciable, determinado sobre 500 mg.

**2,4-Dinitrofluorobenceno** -  $C_6H_3FN_2O_4$  - (PM: 186,1) - (*1-Flúor-2,4-dinitrobenceno*) - Sólido amarillo claro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada (aproximadamente 0,2  $\mu$ l) en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de conductividad térmica y una columna de acero inoxidable de 1,8 m  $\times$  4 mm con una fase estacionaria al 10 % constituida por aceite de dime-tilpolisiloxano, sobre un soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales.] Mantener el inyector y detector a 290 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 140 °C y se programa un ascenso de 3 °C por minuto hasta alcanzar 190 °C. Se

emplea helio como gas transportador. El área del pico de 2,4-dinitrofluorobenceno no es menor de 99 % del área total.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 28 y 31 °C.

**Dioxano** - (*Dietilen dióxido; 1,4-Dioxano*) -  $C_4H_8O_2$  - (PM: 88,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Dióxido de manganeso** - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Dipicrilamina** - Ver Hexanitrodifenilamina.

**$\alpha$ '-Dipiridilo** - Ver 2,2N-Bipiridina.

**Disulfuro de carbono** -  $CS_2$  - (PM: 76,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Disulfuro de carbono cromatográfico** - Emplear uno de grado apropiado.

**Disulfuro de dioctadecilo** -  $C_{36}H_{74}S_2$  - (PM: 571,1) - Polvo blanco, prácticamente insoluble en agua.

*Intervalo de fusión* - Entre 53 y 58 °C.

**5,5'-Ditiobis (ácido 2-nitrobenzoico)** - (PM: 396,4) -  $C_{14}H_8N_2O_8S_2$  - (*3-Carboxi-4-nitrofenil disulfuro; Reactivo de Ellman*) - Polvo amarillo; funde aproximadamente a 242 °C. Moderadamente soluble en alcohol.

**3-(3,5-di-ter-butil-4-hidroxifenil)propionato de octadecilo** -  $C_{35}H_{62}O_3$  - (PM: 530,9) - Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento. Prácticamente insoluble en agua; muy soluble en acetona y hexano; poco soluble en metanol.

*Intervalo de fusión* - Entre 49 y 55 °C.

**Ditiol** - (*Tolueno-3,4-ditiol. 4-Metilbenceno-1,2-ditiol*) -  $C_7H_8S_2$  - (PM: 156,3) - Cristales blancos, higroscópicos. Soluble en metanol y soluciones de hidróxidos alcalinos. Almacenar en envases de cierre hermético.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. a 30 °C.

**Ditionito de sodio** - Ver Hidrosulfito de sodio.

**Ditiotreitól** -  $HSCH_2CH(OH)CH(OH)CH_2SH$  - (*Reactivo de Cleland; treo-1,4-Dimercapto-2,3-butanodiól; DTT*) - (PM: 154,3) - Agujas algo higroscópicas cuando se obtienen a partir de éter, fácilmente solubles en agua, acetona, etanol, acetato de etilo y éter.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 23 y 25 °C.

**Ditizona** -  $C_6H_5N:NCSNHNHC_6H_5$  - (PM: 256,3) - (*Difeniltiocarbazona; Ácido feni-*

*lazotiofórmico 2-fenilhidrazida*) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Docusato sódico** - (*Diocilsulfosuccinato de sodio*) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**1-Dodecanol** -  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{OH}$  - (PM: 186,3) - (*Alcohol dodecílico*) - Líquido transparente, incoloro. Cristaliza como escamas en solución de alcohol diluido.

*Intervalo de fusión <260>* - Entre 23 y 25 °C.

**Dodecil sulfato de sodio** -  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_4\text{Na}$  - (PM: 288,4) - Polvo cristalino amarillo claro.

*Valoración* - Pesar exactamente alrededor de 800 mg y disolver en 100 mL de agua. Verter la solución a través de una columna de intercambio catiónico, recolectando el eluato en un recipiente apropiado. Lavar la columna con 400 mL de agua,

recolectando el lavado en el mismo recipiente que el eluato. Titular la solución con hidróxido de sodio 0,1 M (SV) empleando fenoltaleína (SR) como indicador. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 28,84 mg de  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_4\text{Na}$ . Contiene no menos de 99,0 %.

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 200 mg no presentan más de 0,02 mg de Cl (0,01 %).

*Metales pesados <590>* - *Método II*. No más de 2 ppm.

*Fosfato* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 10 g en un crisol y enfriar. El residuo, disuelto en 25 mL de ácido sulfúrico 0,5 N, no debe contener más de 0,01 mg de  $\text{PO}_4$  (1 ppm).

**Dulcitol** - Ver Galactitol.

## E

**Edetato disódico** - (*Etilendiaminotetraacetato disódico*) -  $C_{10}H_{14}N_2O_8Na_2 \cdot 2H_2O$  - (PM: 372,2) - Emplear un grado apropiado de la sal disódica dihidratada del ácido etilendinitrilo tetraacético.

**Edetato cálcico disódico** - (*Etilendiaminotetraacetato cálcico disódico*) -  $C_{10}H_{12}N_2O_8CaNa_2$  - (PM: 374,3) - Emplear un grado apropiado de la sal disódica cálcica del ácido etilendinitrilo tetraacético. Puede ser anhidro o dihidrato.

**n-Eicosano** -  $C_{20}H_{42}$  - (PM: 282,6) - Sólido blanco, cristalino.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 37 y 39 °C.

**Enzima fosfática** - Una preparación de enzimas de origen microbiano, con alta actividad de fosfatasa y de amilasa, siendo la primera propiedad la que la hace apropiada para emplearse en la liberación de tiamina de sus ésteres ortofosfato y pirofosfato. Polvo color crema brillante o algo gris. Fácilmente soluble en agua. Hidroliza 300 veces su peso de almidón en 30 minutos.

*Actividad de amilasa* - Transferir a un tubo de ensayo 5 mL de una solución (1 en 50) de almidón soluble en solución reguladora de acetato de sodio 0,2 M, pH 5 (que contenga 1,6 g de acetato de sodio anhidro en cada litro y ácido acético glacial suficiente para ajustar a pH 5) y agregar 4 mL de agua. Mezclar y colocar en un baño de agua a 40 °C. Agregar 1 mL de una solución que contiene 0,3 mg de la enzima fosfática, mezclar y observar el tiempo exacto. Luego de 30 minutos retirar 1,0 mL de la mezcla y agregarla a 5,0 mL de iodo 0,00025 M en un tubo de ensayo de 150 mm × 20 mm: se produce un color rojo transparente.

**Eosina (eosina Y)** - (*Tetrabromofluoresceína sódica*) -  $C_{20}H_6Br_4Na_2O_5$  - (PM: 691,9) - Piezas o polvo de un color entre rojo y pardusco. 1 g se disuelve en aproximadamente 2 mL de agua y en 50 mL de alcohol.

*Apariencia y color* - Una solución (1 en 500) presenta una coloración entre amarillenta y rojo púrpura con fluorescencia verdosa. Una solución (1 en 12.000) en alcohol presenta una coloración entre rosada y rojo púrpura con fluorescencia amarilla verdosa. El agregado de ácidos minerales a una solución (1 en 100) produce un precipitado entre anaranjado y anaranjado rojizo de tetrabromofluoresceína. Al agregar 2 mL de solución saturada de hidróxido de sodio a 10 mL de una solución del colorante (1 en 100) se forma un precipitado rojo.

**Epiandrosterona** -  $C_{19}H_{30}O_2$  - (PM: 290,4) - Polvo cristalino de color blanco.

*Valoración* -

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Tolueno y etanol (9:1).

*Procedimiento* - Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm. Se observa una sola mancha con trazas de impurezas.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 172 y 177 °C.

**Equilenina** -  $C_{18}H_{18}O_2$  - (PM: 266,3) - Cristales o polvo cristalino incoloros o blancos. Insoluble en agua; soluble en cloroformo y dioxano; moderadamente soluble en alcohol.

*Intervalo de fusión* <260> - *Método II*. Entre 256 y 260 °C.

*Rotación específica* <170> - Entre + 85° y + 88°, determinada en una solución en dioxano que contiene 75 mg de equilenina cada 10 mL.

*Máximos de absorción* - Una solución de alcohol presenta máximos de absorción a 231, 282, 325 y 340 nm.

**Eriocromo cianina R** -  $C_{23}H_{15}Na_3O_9S$  - (PM: 536,4) - Polvo oscuro, rojo pardusco. Fácilmente soluble en agua; insoluble en alcohol.

*Solubilidad* - 200 mg en 100 mL de agua producen una solución que permanece transparente y está exenta de materia no disuelta durante 30 minutos.

*Pérdida por secado* <680> - Secar al vacío sobre gel de sílice hasta peso constante: no pierde más de 2 % de su peso.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - 0,5 g tratados con 1 mL de ácido sulfúrico y 2 mL de ácido nítrico, producen entre 42,0 y 44,0 % de peso seco (teórico 42,9 % de  $Na_2SO_4$ ).

*Sensibilidad* - Agregar 2 mL de una solución (1 en 1000) a 1 mL de solución de sulfato de aluminio (1 en 10.000), calentar a  $37 \pm 3$  °C durante 5 minutos, enfriar y agregar 1 mL de acetato de sodio (SR): se produce un color fuerte entre rojo y rojo violáceo en no más de 5 minutos.

**Eritritol** - (*Mesoeritritol; 1,2,3,4-Butanotetrol*) -  $C_4H_{10}O_4$  - (PM: 122,1) - Prismas tetragonales. Estable al aire. Muy soluble en agua proporcionando una solución transparente, incolora. Almacenar en un sitio frío o a temperatura ambiente en un área seca.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 118 y 120 °C.

*Agua* <120> - *Titulación volumétrica directa*. No más de 0,5 %.

*Residuo de ignición* <270> - No más de 0,1 %.



**Erucamida** - ((*z*)-Docos-13-enamida) - (PM: 337,6) -  $C_{22}H_{43}NO$  - Polvo o granulado blanco a amarillento. Prácticamente insoluble en agua; muy soluble en cloruro de metileno; soluble en etanol.

*Punto de fusión* - Aproximadamente a 70 °C.

**Escina** - Mezcla de saponósidos relacionados, obtenida a partir de las semillas de *Aesculus hippocastanum* L. Polvo amorfo, fino, prácticamente blanco o ligeramente amarillento o rojizo.

*Cromatografía* -

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

*Fase móvil* - Butanol, agua y ácido acético glacial (50:40:10).

*Revelador* - Anisaldehído (SR1).

*Procedimiento* - Aplicar sobre la placa 20  $\mu$ L de una solución de 1 mg de escina por mL de alcohol al 70 % v/v. Desarrollar el cromatograma hasta que el frente de solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, secar entre 100 y 105 °C, pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar entre 100 y 105 °C hasta la aparición de bandas rojas. El cromatograma una mancha principal con valor de  $R_f$  de 0,4.

**Escualano** - (2,6,10,15,19,23-Hexametil-tetracosano) -  $C_{30}H_{62}$  - (PM: 422,8) - Líquido oleoso, incoloro. Fácilmente soluble en éter y aceites; poco soluble en acetona, alcohol, ácido acético glacial y metanol.

*Densidad relativa* <160> - Entre 0,811 y 0,813, a 20 °C.

*Índice de refracción* <230> - Entre 1,451 y 1,453, a 20 °C.

**Estaño** - Sn - (PA: 118,71) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Estearato de metilo** -  $C_{19}H_{38}O_2$  - (PM: 298,5) - Sólido cristalino casi blanco.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar recubierta con una capa 1  $\mu$ m de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 300 °C. La temperatura de la columna se mantiene a 200 °C y se programa un aumento de 10 °C por minuto hasta 300 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico  $C_{19}H_{38}O_2$  no es menor de 99 % del área total.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 40 y 42 °C.

**Éster etílico de N-acetil-L-tirosina** -  $C_{13}H_{17}NO_4$  - (PM: 251,3) - Determinar si el material es apropiado según se indica en *Valoración de Quimotripsina*.

**Estrona** - (PM: 270,4) - Emplear un reactivo analítico de grado apropiado.

**Etanol** - Ver Alcohol etílico.

**Etanol absoluto** - (*Alcohol deshidratado; Etanol deshidratado*) -  $C_2H_5OH$  - (PM: 46,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Etanol 70 %, 80 % y 90 %** - Preparar mediante la mezcla de etanol y agua en las proporciones correspondientes, realizando las mediciones a 25 °C.

Las proporciones de etanol y agua tomadas para preparar las soluciones, en % (v/v) se pueden determinar del siguiente modo.

Calcular la cantidad de agua, en mL, que se va a mezclar con 100 mL de etanol por la fórmula siguiente:

$$[94,9 (d/C) - 0,8096]100$$

en la cual 94,9 es el % v/v de  $C_2H_5OH$  en etanol, 0,8096 es la densidad relativa de etanol al 94,9 %,  $d$  es la densidad relativa de la solución que contiene  $C$  % v/v de  $C_2H_5OH$ , obtenido a partir de la tabla alcoholimétrica (ver *Determinación de la concentración alcohólica en peso y en volumen de agua, según K. Windisch, en Tablas*) y 100 es el volumen, en mL, de etanol tomado.

**Etanol deshidratado** - Ver Etanol absoluto.

**Etanol diluido** - Diluir 100 mL de Etanol con 100 mL de agua.

**Etanolamina** - (*2-Aminoetanol*) -  $C_2H_7NO$  - (PM: 61,1) - Líquido higroscópico, viscoso incoloro, transparente, miscible con agua y metanol; muy soluble en éter. Conservar en envase hermético.

*Punto de fusión* - Aprox. 11 °C.

*Índice de refracción* - Aprox. 1,454; determinada a 20 °C:

*Densidad relativa* - Aprox. 1,04; determinada a 20 °C.

**Éter** - Ver Éter etílico.

**Éter absoluto** - Ver Éter etílico anhidro.

**Éter butílico** - (*n-Dibutil éter*) -  $C_8H_{18}O$  - (PM: 130,2) - Emplear uno de grado apropiado.

**Éter de petróleo** - (*Bencina de petróleo; Hexano solvente*) - Líquido transparente, volátil, de olor etéreo débil, similar al del petróleo. Prácticamente insoluble en agua; soluble en alcohol absoluto.

Miscible con éter, cloroformo y la mayoría de los aceites fijos y volátiles.

*Precaución* - Es muy inflamable. Mantener alejado de las llamas y almacenar en envases de cierre perfecto en un sitio fresco.

*Apariencia y color* - Verter 100 mL, previamente mezclados en su envase original, en un tubo de comparación de color de 100 mL y comparar con un estándar, en un tubo similar, que contenga 2 mL de platino-cobalto (SR) en volumen similar: los dos líquidos son igualmente transparentes y exentos de material o sedimento en suspensión y cuando se observan a través de las columnas por luz transmitida, la muestra no posee color más oscuro que el estándar.

*Olor* - Su olor no es desagradable y no sugiere mercaptanos o tiofeno.

*Intervalo de destilación* (Ensayo para reactivos) - Destilar 100 mL : no se obtiene destilado por debajo de 30 °C y no menos de 100 % destila entre 30 y 60 °C.

*Residuo de evaporación* - Evaporar 150 mL (100 g) en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 30 minutos: el residuo no pesa más de 1 mg (0,001 %).

*Acidez* - Agitar 10 mL con 5 mL de agua durante 2 minutos y dejar separar las fases: la fase acuosa no colorea de azul el papel de tornasol rojo dentro de un intervalo de 15 segundos.

*Aceites pesados y grasas* - Verter gradualmente 10 mL sobre el centro de un papel de filtro limpio: no hay olor desagradable y ninguna mancha grasosa visible en el papel una vez transcurridos 30 minutos.

**Éter de petróleo para cromatografía** - Cumple con las especificaciones para Éter de petróleo y con los requisitos del siguiente ensayo adicional.

*Pureza espectral* - Determinar en una celda de 1cm a 300 nm, con un espectrofotómetro apropiado, frente al aire como blanco: su absorbancia no es mayor de 0,08.

**Éter difenílico** - Ver Difenil éter.

**Éter etílico** - (Éter dietílico; Éter) - (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O - (PM: 74,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Éter etílico anhidro** - (Éter absoluto) - (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O - (PM: 74,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Éter isopropílico** - Ver Diisopropil éter.

**Éter monoetílico de etilenglicol** - (2-Etoxietanol) - C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> - (PM: 90,1) - Líquido transparente, incoloro de olor leve, característico. Miscible con agua, alcohol, éter y acetona.

*Densidad relativa* <160> - Aprox. 0,93.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - No menos de 95 % destila entre 133 y 135 °C.

**Éter, polietilenglicol fenil nonil** - Ver (p-ter-Octilfenoxi) nonaetoxietanol.

**4[(etilamino)metil]piridina** - C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> - (PM: 136,2) - Líquido amarillo pálido.

*Densidad relativa* <160> - Aprox. 0,98.

*Índice de refracción* <230> - Aprox. 1,156.

*Punto de ebullición* - Aprox. 98 °C.

**Etilbenceno** - C<sub>8</sub>H<sub>10</sub> - (PM: 106,2) - Líquido transparente e incoloro. Soluble en acetona y alcohol; prácticamente insoluble en agua. Emplear un reactivo analítico apropiado, no menos de 99,5 % peso en peso.

*Índice de refracción* - Aprox. 1,496 20 °C.

*Punto de ebullición* - Aprox. 135 °C.

**4-Etilbenzaldehído** - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO - (PM: 134,2) - Líquido incoloro a amarillo pálido.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 600 mg, exactamente pesados, en una mezcla de 100 mL de alcohol y 25 mL de clorhidrato de hidroxilamina 1 M en un vaso de precipitados. Cubrir el vaso de precipitados con un vidrio de reloj. Calentar suavemente hasta que empiece a formarse un condensado en el vidrio de reloj. Dejar enfriar durante aproximadamente 30 minutos. Titular con hidróxido de sodio 0,5 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,5 M equivale a 67,09 mg de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO. Contiene no menos de 98 %.

**Etilendiaminotetraacetato disódico** - Ver Ede-tato disódico.

**Etilendiaminotetraacetato tetrasódico** - (Sal tetrasódica del ácido etilendinitrilo tetraacético) - C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>8</sub> - (PM: 380,2) - Polvo fino, blanco, cristalino. Soluble en agua.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C durante 4 horas: no pierde más de 8 % de su peso.

**Etilenglicol** - HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH - (PM: 62,1) - Líquido transparente, incoloro, poco viscoso, higroscópico, prácticamente inodoro. Poco soluble en éter. Miscible con agua y alcohol.

*Densidad relativa* - Aprox. 1,11.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Entre 194 y 200 °C.

*Residuo de ignición* - Evaporar 100 mL (110 g) en un cristizador, previamente pesado, sobre una llama hasta que los vapores continúen quemándose luego de retirar la llama. Dejar que los vapores se quemem hasta que la muestra se consuma. Someter

a ignición a  $800 \pm 25$  °C durante 1 hora, enfriar y pesar: el residuo no pesa más de 5,5 mg (0,005 %).

**Acidez** - Agregar 0,2 mL de rojo de fenol (SR) a 50 mL de agua y titular con hidróxido de sodio 0,1 M hasta punto final rojo. Agregar 50 mL (55 g) de etilenglicol y titular con hidróxido de sodio 0,1 M: no se requiere más de 1 mL para restaurar el color rojo (0,01 % como  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ).

**Cloruro** (Ensayo para reactivos) - 4,5 mL (5 g) no presenta más de 0,025 mg de Cl (5 ppm).

**Agua <120>** - *Titulación volumétrica directa*. No más de 0,20 %.

**Eucaliptol** - Ver Cineol.

**Eugenol** - (*4-Alil-2-metoxifenol*) -  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$  - (PM: 164,2) - Líquido oleoso, incoloro o amarillo pálido. Por exposición al aire y a la luz, se colorea y se hace más viscoso. Miscible con aceites, aceites esenciales, alcohol y éter. Prácticamente insoluble en agua. Proteger de la luz.

**Densidad relativa <160>** - Aprox. 1,07.

**Punto de ebullición** - Aprox. 250 °C.

Para uso en cromatografía de gases, debe cumplir con el siguiente ensayo.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de vidrio de  $60 \text{ m} \times 0,25 \text{ mm}$  recubierta con una capa de fase estacionaria constituida por goma de polietilenglicol 20.000. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 270 °C. La temperatura de la columna se debe mantener a 60 °C durante 8 minutos, se programa un ascenso de 3 °C por minuto hasta 180 °C, y se mantiene a esta temperatura durante 5 minutos. Se emplea helio como gas transportador, el caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto. La respuesta del pico principal no debe ser menor de 98,0 % de la suma de las respuestas de todos los picos.

**Extracto de levadura** - Un derivado soluble en agua, similar a peptona de células de levadura (*Saccharomyces*) preparado bajo condiciones óptimas, clarificado y secado hasta obtener un polvo amarillo rojizo o pardo, de olor característico pero no pútrido. Soluble en agua, proporcionando una solución amarilla parda, teniendo una reacción algo ácida. No contiene carbohidratos agregados. 1 g representa no menos de 7,5 g de levadura.

**Pérdida por secado <680>** - Secar a 105 °C hasta peso constante: no pierde más de 5 % de su peso.

**Residuo de ignición <270>** - Someter a ignición 500 mg con 1 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 75 mg (15 %).

**Proteína coagulable** - Calentar una solución filtrada (1 en 20) a ebullición: no se forma precipitado.

**Cloruro** (Ensayo para reactivos) - No presenta más de 5 % de Cl, calculado como cloruro de sodio.

**Compuestos nitrogenados** (Ensayo para reactivos) - Determinar por el método Kjeldahl, empleando una muestra previamente secada a 105 °C hasta peso constante: contiene entre 7,2 y 9,5 % de N.

**Contenido microbiano** - Cumple con los requisitos del ensayo para *Contenido microbiano* en Digerido pancreático de caseína.

**Extracto de carne** - Concentrado de caldo de carne obtenido mediante la extracción de carne fresca, cocida con agua y evaporando el caldo a baja temperatura, generalmente al vacío, hasta que se obtenga un residuo espeso, pastoso. Masa color marrón, algo ácida, pastosa con olor a carne agradable. Almacenarlo en envases inactivos de cierre perfecto.

Para los siguientes ensayos, preparar una *Solución muestra* disolviendo 25 g en agua hasta obtener 250 mL de una solución prácticamente transparente y casi libre de sedimento.

**Contenido de nitrógeno en las sustancias solubles en alcohol** - Transferir una porción del filtrado y los lavados remanentes del ensayo para *Sustancias insolubles en alcohol*, correspondiente a 1 g de sólidos solubles en alcohol, a un matraz de Kjeldahl de 500 mL. Agregar aproximadamente 10 g de sulfato de potasio pulverizado y 20 mL de ácido sulfúrico. Calentar la mezcla a baja temperatura hasta que cese la espuma luego subir la temperatura y calentar a ebullición hasta que la mezcla adquiera un color amarillo pálido o se convierta en prácticamente incolora. Enfriar el matraz, agregar aproximadamente 250 mL de agua y, con cuidado, solución de hidróxido de sodio (3 en 10) hasta que el contenido sea alcalino luego agregar 5 mL adicionales. Conectar el matraz inmediatamente a través de una trampa a un condensador, cuyo tubo de salida se sumerge bajo la superficie de 50,0 mL de ácido sulfúrico 0,05 M (SV) contenido en un matraz colector. Destilar la mezcla hasta recoger aproximadamente 100 mL de destilado en el ácido. Agregar rojo de metilo (SR) y titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 0,1 M (SV). Cada mililitro de ácido sulfúrico 0,05 M equivale a 1,401 mg de N. Contiene no menos de 60 mg de nitrógeno.

**Valoración de nitrógeno como amoníaco** - A 100 mL de *Solución muestra*, contenida en un matraz de Kjeldahl de 500 mL, agregar 5 g de carbonato de bario y 100 ml de agua y a través de una trampa conectada a un condensador cuyo tubo de

salida inferior se sumerge bajo la superficie de 50,0 mL de ácido sulfúrico 0,05 M (SV) contenido en un matraz colector. Destilar la mezcla hasta recolectar aproximadamente 100 mL de destilado, agregar rojo de metilo (SR) y titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 0,1 M (SV). Cada mililitro de ácido sulfúrico 0,05 M equivale a 1,703 mg de NH<sub>3</sub>. La cantidad de amoníaco encontrado no excede 0,35 % de los sólidos totales en la porción de *Solución muestra* tomada.

*Sólidos totales* - Distribuir 10 mL de *Solución muestra* sobre arena o asbesto limpio y seco, previamente pesado en una cápsula de porcelana y secar a 105 °C durante 16 horas: el residuo no pesa menos de 750 mg (75 %).

*Residuo de ignición* - Someter a ignición el residuo obtenido en el ensayo para *Sólidos totales* calentando la placa moderadamente: el residuo no excede 30 % de los sólidos totales.

*Cloruros calculados como cloruro de sodio* - Disolver la ceniza obtenida en el ensayo para *Residuo de ignición* en aproximadamente 50 mL de agua y cuidadosamente transferir a un matraz aforado de 100 mL. Agregar a la solución unas pocas gotas de ácido nítrico y 10,0 mL de nitrato de plata 0,1 M (SV). Agregar agua a volumen y mezclar. Filtrar en un matraz seco a través de un filtro seco, rechazando los primeros 10 mL del filtrado. A 50,0 mL del filtrado posterior agregar 1 mL de sulfato férrico amónico (SR) y titular con tiocianato de amonio 0,1 M (SV). Cada mililitro de nitrato de plata 0,1 M equivale a 5,844 mg de NaCl. El peso de cloruros calculado como cloruro de sodio obtenido, multiplicando por 2, no es mayor de 6 % de los sólidos totales.

*Sustancias insolubles en alcohol* - Transferir 25 mL de *Solución muestra* a un erlenmeyer de 100 mL, agregar 50 mL de alcohol y agitar. Recolectar el precipitado en un filtro, lavarlo tres veces con una mezcla de 2 volúmenes de alcohol y 1 volumen de agua y secar a 105 °C durante 2 horas: el peso del precipitado, representando los sólidos insolubles de alcohol, no es mayor de 10 % de los sólidos totales en la porción de *Solución muestra* tomada.

*Nitrato* - Calentar a ebullición 10 mL de *Solución muestra* durante 1 minuto con 1,5 g de carbón activado, agregar agua para reemplazar la pérdida por evaporación, filtrar y agregar 1 gota del filtrado a 3 gotas de una solución de difenilamina en ácido sulfúrico (1 en 100): no se produce color azul.

## F

**Factor X<sub>a</sub> (Factor X Activado) para el ensayo de antifactor X<sub>a</sub>** - El Factor X<sub>a</sub> es la enzima proteolítica obtenida a partir del plasma bovino, que escinde a la protrombina para formar trombina. Es una glicoproteína que tiene un peso molecular de 40.000. Por electroforesis en gel (ver 300. *Electroforesis*) la proteína principal de interés constituye no menos de 90 % de la cantidad total de zonas proteicas. Para emplear como un reactivo en el ensayo de Antifactor X<sub>a</sub>, la enzima es activada por el veneno de serpiente de Russel, se retira el agente activante mediante cromatografía, la preparación se estabiliza con albúmina bovina y se liofiliza.

*Actividad específica* - No menos de 40 UI de Factor X<sub>a</sub> por mg de proteína, cuando se ensaya del siguiente modo: mezclar 0,1 mL de una solución saturada de cefalina derivada de tromboplastina cerebral de conejos, equivalente a la tromboplastina de aproximadamente 20 mg de polvo de cerebro-acetona de conejo por mL, en plasma bovino y 0,1 mL de cloruro de calcio 0,025 M; agregar de inmediato 0,1 mL de la solución de Factor X<sub>a</sub>, correspondiente a una concentración de 0,01 mg de proteína específica por mL, e incubar a 37 °C: produce un coágulo en 15 segundos.

*Ausencia de trombina* - Una solución que contenga 3,0 UI de Factor X<sub>a</sub> por mL en *Solución reguladora de pH 8,4* (ver *Heparina Sódica*) se incuba a 20 °C en ausencia de iones calcio: no se produce exceso de coagulación del fibrinógeno puro dentro de un periodo de 24 horas.

**Fenacetina** - Emplear uno de grado apropiado.

**1,10-Fenantrolina** - (*Ortofenantrolina*) - (PM: 198,2) - C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Fenantrolina, clorhidrato de** - C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O - (PM: 234,7) - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol.

*Punto de fusión*- Aprox. 215 °C, con descomposición.

**Fenazona** - (*Antipirina; 2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona*) - C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O - (PM: 188,2) - Polvo cristalino incoloro.

*Punto de fusión*- Aprox. 112 °C.

**dl-Fenilalanina** - C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> - (PM: 165,2) - Emplear uno de grado apropiado.

**3-Fenilfenol** - (*m-Fenilfenol*) - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH - (PM: 170,2) - Polvo cristalino blanco o casi blanco.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m × 0,25 mm recubierta por una fase estacionaria constituida por aceite de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 250 y 310 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 150 °C y se programa un ascenso de 15 °C por minuto hasta 250 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de 3-fenilfenol no es menor de 98 % del área total.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 76 y 79 °C.

**Fenil isocianato** - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NCO - (PM: 119,1) - Líquido transparente, incoloro o amarillo pálido de volatilidad media.

*Precaución* - *El Fenil isocianato es un violento lacrimatorio y el vapor es altamente tóxico. Manipular con cuidado.*

*Valoración* - Transferir 250 mg, exactamente pesados, a un erlenmeyer de 250 mL con tapón de vidrio. Tomar precauciones para evitar pérdidas por volatilización y evitar la respiración del vapor. Agregar 20 mL de solución de butilamina (25 g de butilamina, previamente secados sobre pellets de hidróxido de potasio, diluidos a 1 litro con dioxano), insertar el tapón en el erlenmeyer y dejar reposar durante 15 minutos. Agregar unas pocas gotas de rojo de metilo (SR) y 25 mL de agua y titular el exceso de amina con ácido sulfúrico 0,05 M (SV). Realizar una determinación con un blanco empleando 20 mL de la solución de butilamina (ver *Titulaciones residuales en 780. Volumetría*). Restar el volumen de ácido sulfúrico 0,05 M consumido en la titulación de la muestra de aquél consumido en la titulación del blanco. Cada mililitro de ácido sulfúrico 0,05 M, representando por esta diferencia, equivale a 11,91 mg de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NCO. Contiene no menos de 97,0 % de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NCO.

**Fenilhidracina** - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNH<sub>2</sub> - (PM: 108,1) - Líquido incoloro o ligeramente amarillento, altamente refractivo. [NOTA: proteger de la luz y destilar bajo presión reducida antes de emplear.]

*Temperatura de solidificación* <180> - No menor de 16 °C.

*Materia insoluble* - Agitar 1 mL con 20 mL de ácido acético diluido: la solución resultante es transparente o casi transparente.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 1 mL con 0,5 mL de ácido sulfúrico: el residuo pesa no más de 1 mg (0,1 %).

**Fenol** - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Fenolsulfotaleína** - Emplear Rojo de fenol (ver *Indicadores en Indicadores, papeles y papeles indicadores*).

**2-Fenoxietanol** -  $C_6H_5OCH_2CH_2OH$  - (PM: 138,2) - Líquido incoloro, algo viscoso. Soluble en agua. Miscible con alcohol, acetona y glicerina. Densidad: aproximadamente 1,107.

*Valoración* - A 2 g, exactamente pesados, agregar 10 mL de una solución recientemente preparada mediante disolución de 25 g de anhídrido acético en 100 g de piridina anhidra. Agitar por rotación para mezclar los líquidos, calentar en un baño de vapor durante 45 minutos, agregar 10 mL de agua, calentar durante 2 minutos adicionales y enfriar. Agregar 10 mL de alcohol *n*-butílico, agitar vigorosamente, agregar fenoltaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 M (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 1 M equivale a 138,2 mg de  $C_8H_{10}O_2$ . Contiene no menos de 99 %.

*Fenol* - Agregar 0,2 mL a 20 mL de agua, mezclar y, a 5 mL de la mezcla, agregar 0,2 mL de reactivo de Millon. Calentar la solución a 60 °C durante 90 segundos y dejar reposar: ningún color rosado o rojo se produce dentro de 1 minuto.

**Ferricianuro de potasio** -  $K_3Fe(CN)_6$  - (PM: 329,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ferrocianuro de potasio** -  $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$  - (PM: 422,4) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ferrocianuro de sodio** -  $Na_4Fe(CN)_6 \cdot 10H_2O$  - (PM: 484,1) - Cristales o gránulos amarillos. Fácilmente soluble en agua.

*Valoración* - Disolver 2 g, exactamente pesados, en 400 mL de agua, agregar 10 mL de ácido sulfúrico y titular con permanganato de potasio 0,1 N (SV). Cada mililitro de permanganato de potasio 0,1 N equivale a 48,41 mg de  $Na_4Fe(CN)_6 \cdot 10H_2O$ . Contiene no menos de 98 %.

*Materia insoluble* (Ensayo para reactivos) - No más de 1 mg, determinado sobre 10 g (0,01 %).

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - Disolver 1 g en 75 mL de agua, agregar una solución preparada disolviendo 1,2 g de sulfato cúprico en 25 mL de agua, mezclar y dejar reposar durante 15 minutos. A 20 mL del líquido decantado transparente agregar 2 mL de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata (SR): si aparece turbidez no excede la de un control que contenga 0,02 mg de Cl, 2 mL de ácido nítrico, 1 mL de nitrato de plata (SR) y sulfato cúprico

suficiente para armonizar el color de la solución muestra.

*Sulfato* - Disolver 5 g en 100 mL de agua sin calentar, filtrar y agregar al filtrado 0,25 mL de ácido acético glacial y 5 mL de cloruro de bario (SR): no se produce turbidez en 10 minutos (aproximadamente 0,01 % como  $SO_4$ ).

**Ferroína** - Transferir 0,7 g de sulfato férrico y 1,76 g de clorhidrato de fenantrolina a un matraz aforado de 100 mL, disolver en 70 mL de agua y completar a volumen con el mismo solvente.

*Ensayo de sensibilidad* - A 50 mL de ácido sulfúrico diluido, agregar 0,15 mL de una solución de 2,5 mg de tetróxido de osmio por mL de ácido sulfúrico 0,05 M y agregar 0,1 mL de ferroína. Después del agregado de 0,1 mL de nitrato cérico amónico 0,1 M, el color vira del rojo al verde pálido.

**Floroglucinol** -  $C_6H_3(OH)_3 \cdot 2H_2O$  - (PM: 162,1) - Cristales blancos o blanco amarillentos o polvo cristalino. Algo soluble en agua; soluble en alcohol y éter.

*Solubilidad en alcohol* - Disolver 1 g en 20 mL de alcohol: resulta una solución transparente y completa.

*Intervalo de fusión <260>* - *Método I*. Entre 215 y 219 °C.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 1 g con 0,5 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 1 mg (0,1 %).

*Diresorcinol* - Calentar a ebullición una solución de 100 mg en 10 mL de anhídrido acético, enfriar la solución y superponerla sobre 10 mL de ácido sulfúrico: ningún color violeta aparece en la zona de contacto de los líquidos.

**Fluoreno** -  $C_{13}H_{10}$  - (PM: 166,2) - Cristales o polvo blanco o casi blanco. Soluble en disulfuro de carbono, éter y alcohol caliente; fácilmente soluble en ácido acético glacial.

*Ensayo de solubilidad* - 1 g se disuelve en 10 mL de acetona para proporcionar una solución transparente y completa.

*Intervalo de fusión <260>* - Entre 113 y 117 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 2 °C.

**Fluorescamina** -  $C_{17}H_{10}O_4$  - (PM: 278,3) - Polvo blanco o casi blanco. Poco soluble en agua y cloroformo; fácilmente soluble en cloruro de metileno; soluble en alcohol.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 600 mg en 75 mL de dimetilformamida y titular con metóxido de litio 0,1 M hasta punto final azul, empleando azul de timol al 1 % en dimetilformamida como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las

correcciones necesarias. Cada mililitro de metóxido de litio 0,1 M equivale a 27,83 mg de  $C_{17}H_{10}O_4$ . Contiene no menos de 99 %.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C durante 4 horas: no pierde más de 0,5 % de su peso.

**Fluoresceína sódica** -  $C_{20}H_{10}Na_2O_5$  - (PM: 376,3) - Polvo higroscópico rojo-anaranjado. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol. Su solución en agua es de color rojo amarillento y presenta una fuerte fluorescencia verde amarillenta que desaparece cuando se acidifica la solución y reaparece cuando se neutraliza o se alcaliniza.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 120 °C hasta peso constante: no pierde más de 7,0 % de su peso.

**4'-Fluoroacetofenona** -  $FC_6H_4COCH_3$  - (PM: 138,1) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m × 25 mm recubierta con una capa de 1 μm de goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 200 y 250 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 100 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 250 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de  $FC_6H_4COCH_3$  no es menor de 99 % del área total.

*Índice de refracción* <230> - Aproximadamente 1,510, a 20 °C.

**Fluoruro de amonio** -  $NH_4F$  - (PM: 37,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Fluoruro de sodio** -  $NaF$  - (PM: 42,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Formaldehído** -  $CH_2O$  - (PM: 30,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Formamida** -  $HCONH_2$  - (PM: 45,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

*Preparación para la valoración de digitoxina* - Para garantizar la ausencia de amoníaco, proceder del siguiente modo. Agitar una cantidad apropiada de formamida con aproximadamente 10 % de su peso de carbonato de potasio anhidro durante 15 minutos y filtrar. Destilar el filtrado en un aparato totalmente de vidrio bajo vacío a una presión de aproximadamente 25 mm Hg o menor. Descartar la primera porción del destilado que contiene agua y recolectar la fracción que destila aproximadamente a 115 °C a una presión de 25 mm Hg o a 101 °C a una presión de 12 mm Hg.

Almacenar en envases inactivos de cierre perfecto.

**Formiato de amonio** - (*Sal de amonio del ácido fórmico*) -  $CH_5NO_2$  - (PM: 63,1) - Emplear uno de grado apropiado.

**Fosfatasa alcalina** - Emplear uno de grado apropiado.

**Fosfato amónico de sodio** -  $NaNH_4HPO_4 \cdot 4H_2O$  - (PM: 209,1) - Cristales incoloros o gránulos blancos. Fácilmente soluble en agua; insoluble en alcohol. Es eflorescente al aire y pierde amoníaco.

*Materia insoluble y precipitado de hidróxido de amonio* - Disolver 10 g en 100 mL de agua, agregar 10 mL de amoníaco (SR) y calentar en un baño de vapor durante 1 hora. Si se forma precipitado, filtrar, lavar bien con agua y someter a ignición: el precipitado sometido a ignición no pesa más de 1 mg (0,01 %).

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,02 mg de Cl (0,002 %).

*Metales pesados* - Disolver 3 g en 25 mL de agua, agregar 15 mL de ácido sulfúrico 0,5 M luego agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR): ningún color pardo que se desarrolle en 1 minuto debe ser más oscuro que el de un control que contenga 3 mL de *Solución estándar de plomo* (ver 600. *Límite de plomo*) y 0,5 mL de ácido sulfúrico 0,5 M (0,001 %).

*Nitrato* - Disolver 1 g en 10 mL de agua, agregar 0,1 mL de índigo carmín (SR) luego agregar, con agitación, 10 mL de ácido sulfúrico: el color azul persiste durante 10 minutos (aproximadamente 0,005 %).

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método II*. Disolver 10 g en 100 mL de agua, agregar 5 mL de ácido clorhídrico y filtrar si fuera necesario: el filtrado no produce más de 5 mg de residuo (0,02 %).

**Fosfato de amonio** - Ver Fosfato dibásico de amonio.

**Fosfato de dodeciltrietilamonio 0,5 M** -  $[C_{12}H_{25}N \cdot (C_2H_5)_3]_3PO_4$  - (PM: 906,0) - Emplear uno de grado apropiado.

**5-Fosfato de piridoxal** - (PM: 265,2) -  $4-CHOC_5HN-2-CH_3,3-OH, 5-CH_2PO_4H_2 \cdot H_2O$  - Polvo amarillo brillante.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 500 mg, exactamente pesados, a un erlenmeyer apropiado. Agregar 20,0 mL de hidróxido de sodio 0,5 M (SV) y 130 mL de agua y calentar a reflujo durante 1 hora. Enfriar, transferir la solución a un vaso de precipitados de 250 mL, lavar el erlenmeyer

con aproximadamente 30 mL de agua y agregar el lavado al vaso de precipitados. Titular la solución con ácido clorhídrico 0,5 M (SV), determinando el primer punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M consumido equivale a 8,839 mg de  $C_8H_{10}NO_6P \cdot H_2O$ . Contiene no menos de 95 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 140 y 143 °C, con descomposición.

*Agua* <120> - *Titulación volumétrica directa*. Entre 8,5 y 9,5 %.

**Fosfato de tetrabutilamonio** -  $(C_4H_9)_4NH_2PO_4$  - (PM: 339,5) - Polvo blanco a casi blanco. Soluble en agua.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 1,5 g, exactamente pesados, en 100 mL de agua. Titular sin demora con hidróxido de sodio 0,5 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,5 M equivale a 169,7 mg de  $(C_4H_9)_4NH_2PO_4$ . Contiene no menos de 97,0 %.

**Fosfato de tributilo** - (*Tri-n-butyl fosfato*) -  $(C_4H_9)_3PO_4$  - (PM: 266,3) - Líquido transparente, casi incoloro. Poco soluble en agua. Miscible con solventes orgánicos comunes. Densidad relativa: aproximadamente 0,976.

*Índice de refracción* - Entre 1,4205 y 1,4225.

**Fosfato dibásico de amonio** - (*Fosfato de amonio*) -  $(NH_4)_2HPO_4$  - (PM: 132,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Fosfato dibásico de potasio** - (*Fosfato ácido dipotásico; Fosfato dipotásico*) -  $K_2HPO_4$  - (PM: 174,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Fosfato dibásico de sodio** - (*Fosfato disódico; Fosfato ácido disódico; Fosfato sódico, dibásico, heptahidrato*) -  $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$  - (PM: 268,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Fosfato dibásico de sodio anhidro** - (*Fosfato de hidrógeno disódico anhidro*) (para soluciones reguladoras) -  $Na_2HPO_4$  - (PM: 142,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Fosfato disódico** - Ver Fosfato dibásico de sodio.

**Fosfato monobásico de amonio** - (*Fosfato diácido de amonio*) -  $NH_4H_2PO_4$  - (PM: 115,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Fosfato monobásico de potasio** - (*Bifosfato de potasio; Fosfato diácido de potasio*) -  $KH_2PO_4$  -

(PM: 136,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Fosfato monobásico de sodio** -  $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$  - (PM: 138,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Fosfato tribásico de sodio** -  $Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$  - (PM: 380,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Fosfito de tris(2,4-di-ter-butilfenilo)** -  $C_{42}H_{63}O_3P$  - (PM: 647) - Polvo blanco. Intervalo de fusión: entre 182 y 186 °C.

**Fosfito sódico** - (*Fosfito disódico; fosfonato sódico*) -  $Na_2HPO_3 \cdot 5H_2O$  - (PM: 216,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Fosfonoformiato de trietilo** - (*(Dietoxifosforil)formiato de etilo*) -  $C_7H_{15}O_5P$  - (PM: 210,2) - Líquido incoloro.

*Punto de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Aprox. 135 °C.

**Fósforo rojo** - P - (PA: 30,97) - Polvo rojo oscuro. Insoluble en agua y en ácidos diluidos; soluble en alcohol absoluto.

*Fósforo amarillo* - Agitar 20 g con 75 mL de disulfuro de carbono en un recipiente con tapón de vidrio y dejar reposar en la oscuridad de la noche a la mañana. Filtrar y lavar el residuo con disulfuro de carbono hasta que el filtrado, recolectado en una probeta, sea de 100 mL. Evaporar el solvente a 10 mL sumergiendo la probeta en agua caliente. Sumergir una tira de papel de sulfato cúprico en el solvente restante: no se produce color más fuerte que en una tira similar sumergida en 10 mL de una solución en disulfuro de carbono que contiene 3 mg de fósforo amarillo (0,015 % como P).

*Sustancias solubles* - Digerir 2 g con 30 mL de ácido acético en un baño de vapor durante 15 minutos. Enfriar, diluir con agua a 40 mL y filtrar. Evaporar 20 mL del filtrado en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 2 horas: el residuo no pesa más de 6 mg (0,6 %).

**Ftalato ácido de potasio** -  $C_8H_5KO_4$  (PM: 204,2) — Cristales blancos o casi blancos, soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol. Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ftalato de bis(2-etilhexilo)** - (PM: 390,6) -  $C_6H_4-1,2-[COOCH_2(C_2H_5)CH(CH_2)]_2$  - Líquido incoloro o amarillo claro.

*Índice de refracción* - Entre 1,4855 y 1,4875, a 20 °C.

**Ftalato de dibutilo** -  $C_{16}H_{22}O_4$  - (PM: 278,3) - Líquido transparente, incoloro.



*Valoración* - Pesar exactamente alrededor de 2 g y transferirlos a un erlenmeyer apropiado. Agregar 25,0 mL de hidróxido de sodio 1 M y 30 mL de alcohol isopropílico y mezclar. Digerir la mezcla a una temperatura cercana al punto de ebullición durante 30 minutos y luego enfriar en un baño de agua a temperatura ambiente. Agregar fenolftaleína (SR) y titular con ácido sulfúrico 0,5 M (SV) hasta la desaparición del color rosado. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido sulfúrico 0,5 M consumido equivale a 139,2 mg de  $C_{16}H_{22}O_4$ . Contiene no menos de 98 %.

*Índice de refracción* <230> - Entre 1,491 y 1,493, a 20 °C.

*Contenido ácido* - Pesar exactamente alrededor de 10 g y disolver en 100 mL de una mezcla de alcohol y éter (1:1). Agregar fenolftaleína (SR) y titular de inmediato con hidróxido de potasio alcohólico 0,05 M (SV). Cada mililitro de hidróxido de potasio alcohólico 0,05 M equivale a 4,15 mg de ácido ftálico. Contiene no más de 0,02 %.

**Ftalato de dipropilo** -  $C_{14}H_{18}O_4$  - (PM: 250,3) - Líquido viscoso, incoloro.

*Valoración* -

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas de sílice porosa de 3 a 10  $\mu$ m de diámetro. El caudal es de aproximadamente 2,0 mL por minuto.

*Fase móvil* - Acetonitrilo y agua (52:48).

*Procedimiento* - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 20  $\mu$ L (ver 100. *Cromatografía*). El área del pico  $C_{14}H_{18}O_4$  no es menor de 99 % del área total.

*Índice de refracción* <230> - Entre 1,495 y 1,499, a 20 °C.

**Ftalazina** -  $C_8H_6N_2$  - (PM: 130,2) - Cristales de color amarillo o pardo.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 89 y 92 °C.

**o-Ftaldehído** - (*Benceno-1,2-dicarboxaldehído*) -  $C_8H_6O_2$  - (PM: 134,1) - Polvo cristalino amarillo. [NOTA: conservar en envases herméticos inactivos].

*Punto de fusión* - Aprox. 55 °C

**Ftalimida** -  $C_8H_5NO_2$  - (PM: 147,1) - Polvo blanco.

*Valoración* -

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 5 a 10  $\mu$ m de diámetro. El caudal es de aproximadamente 2 mL por minuto.

*Fase móvil* - Isooctano y metil *ter*-butil éter (88:12).

*Procedimiento* - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 20  $\mu$ L (ver 100. *Cromatografía*). El área del pico de  $C_8H_5NO_2$  no es menor de 99 % del área total.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 233 y 235 °C, con descomposición.

**Fucsina básica** - Constituye una mezcla de clorhidratos de rosanilina y de pararrosanilina. Cristales o fragmentos cristalinos con un lustre brillante de color bronce verdoso. Soluble en agua, alcohol y alcohol amílico.

A 10 mL de una solución (1 en 500) agregar 10 mL de amoníaco (SR) y 500 mg de polvo de cinc y agitar la mezcla: la solución se torna incolora. Colocar unas pocas gotas de la solución decolorada sobre un papel de filtro y cerca, en el mismo papel, colocar unas pocas gotas de ácido clorhídrico diluido: se desarrolla un color rojo en la zona de contacto.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C hasta peso constante: no pierde más de 5,0 % de su peso.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 1 g con 0,5 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 3 mg (0,3 %).

**Furfural** -  $C_4H_3OCHO$  - (PM: 96,1) - Líquido transparente e incoloro cuando está recientemente destilado, pero en seguida adquiere un color pardo rojizo. Soluble en agua. Miscible con alcohol. Almacenar en envases inactivos de cierre perfecto. Debe destilarse en el momento de ser empleado.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - No menos de 95 % destila entre 159 y 162 °C.

## G

**Galactitol** - (*Dulcitol*) -  $C_6H_{14}O_6$  - (PM: 182,2)  
- Cristales blancos o polvo cristalino. Estable al aire. 1 g se disuelve en 30 mL de agua para proporcionar una solución transparente, incolora. Almacenar en un sitio fresco o a temperatura ambiente en un sitio seco.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 188 y 189 °C.

*Agua* <120> - *Titulación volumétrica directa*.  
No más de 0,5 %.

*Residuo de ignición* <270> - No más de 0,1 %.

**Gel de sílice** -  $SiO_2$  - Amorfo, en parte hidratado en forma de gránulos cristalinos de tamaño variable. Cuando se emplea como desecante, con frecuencia se recubre con una sustancia que cambia de color cuando se agota su capacidad de absorber agua. Tales productos coloreados se pueden regenerar (es decir, se puede recuperar su capacidad de absorber agua) calentando a 110 °C hasta que el gel recupere el color original.

[NOTA: los siguientes procedimientos y límites están diseñados sólo para probar el grado desecante de gel de sílice.]

*Pérdida por ignición* - Someter a ignición 2 g, exactamente pesados, a  $950 \pm 50$  °C hasta peso constante: no pierde más de 6,0 % de su peso.

*Absorción de agua* - Transferir aproximadamente 10 g a un recipiente de pesaje, previamente pesado, y pesar. Luego colocar el recipiente, sin tapón, durante 24 horas en un envase cerrado cuya atmósfera se mantendrá a una humedad relativa de 80 % equilibrándola con ácido sulfúrico cuya densidad relativa sea 1,19. Pesar nuevamente: el aumento de peso no es menor de 31,0 % del peso de la muestra.

**Gel de sílice con indicador de fluorescencia para cromatografía** - Mezcla de gel de sílice con una sustancia fluorescente apropiada.

**Gel de sílice con grupos amino químicamente unidos con indicador de fluorescencia para cromatografía** - Emplear uno de grado apropiado.

**Gel de sílice dimetilsilanizado con indicador de fluorescencia para cromatografía** - Emplear uno de grado apropiado.

**Gel de sílice libre de aglutinante** - Gel de sílice para uso cromatográfico formulado sin aglutinante, ya que las formas activadas del gel de sílice se emplean como único agente aglutinante.

**Gel de sílice octadecilsilanizado para cromatografía** - Emplear uno de grado apropiado.

**Gel de sílice octadecilsilanizado con indicador de fluorescencia para cromatografía** - Emplear uno de grado apropiado.

**Gel de sílice para cromatografía** - Emplear uno de grado apropiado.

**Gel de sílice poroso** - Emplear uno de grado apropiado para cromatografía de líquidos de alta eficacia.

**Gingenósido  $Rb_1$**  -  
((20-S)-3 $\beta$ -di-D-glucopiranosil-20-di-D-glucopiranosilprotopanaxadiol) -  $C_{54}H_{92}O_{23} \cdot 3H_2O$  -  
(PM: 1.163) - Sólido incoloro. Soluble en agua, alcohol y metanol.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 199 °C.

*Rotación específica* <170> - +11,3 °, determinada a 20 °C en una solución que contenga 10 mg por mL en metanol.

*Agua* <120> - No más de 6,8%.

*Valoración* - Proceder según se indica en *Valoración en Raíz de Ginseng Oriental*. Emplear una solución de 0,3 mg de gingenósido  $Rb_1$  por mL de metanol como solución muestra. Debe contener no menos de 95,0 % calculado por el procedimiento de normalización.

**Gingenósido  $Rg_1$**  -  
((20-S)-6 $\beta$ -D-glucopiranosil-D-glucopiranosilprotopanaxatriol) -  $C_{42}H_{72}O_{14} \cdot 2H_2O$  - (PM: 837) -  
Sólido incoloro. Soluble en agua, alcohol y metanol.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 188 y 191 °C.

*Rotación específica* <170> - +31,2 °, determinada a 20 °C en una solución que contenga 10 mg por mL en metanol.

*Agua* <120> - No más de 4,8%.

*Valoración* - Proceder según se indica en *Valoración en Raíz de Ginseng Oriental*. Emplear una solución de 0,3 mg de gingenósido  $Rg_1$  por mL de metanol como solución muestra. Debe contener no menos de 95,0 % calculado por el procedimiento de normalización.

**Gitoxina** -  $C_{41}H_{64}O_{14}$  - (PM: 780,9) - Polvo blanco, cristalino. Prácticamente insoluble en agua, cloroformo y éter; poco soluble en piridina y alcohol diluido. Funde aproximadamente a 250 °C, con descomposición.

*Rotación específica* <170> - Entre +3,8° y +4,8°, determinado en una solución de piridina que contenga 10 mg por mL, con el empleo de una luz de mercurio a 546,1 nm; entre +21° y +25°, determinado en una solución de cloroformo y

metanol (50:50) que contiene 5 mg por mL, empleando luz de sodio.

*Aptitud* - Disolver 10 mg de *Digitoxina SR-FA*, previamente secada, 10 mg de *Digoxina SR-FA* previamente secada y 10 mg de gitoxina, en porciones separadas de 5 mL de una mezcla de cloroformo y metanol (2:1) y diluir cada uno con mezcla solvente adicional a 10 mL. Luego proceder según se indica en el *Ensayo de identificación* para *Digoxina*. El cromatograma de gitoxina presenta una mancha fluorescente, ubicada entre las manchas de digoxina y digitoxina.

**Glacial, ácido acético** - Ver Ácido acético glacial.

**Glicerina** - (*Glicerol*) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Glicocolato de sodio** -  $C_{26}H_{42}NNaO_6$  - (PM: 487,6) - Polvo de color blanco o canela, inodoro o prácticamente inodoro. Es higroscópico. Fácilmente soluble en agua y alcohol.

*Rotación específica* <170> - Entre +28° y +31°, calculada sobre la sustancia seca (se torna anhidro al secar a 100 °C durante 2 horas), determinada a 20 °C en una solución que contenga 10 mg por mL.

*Determinación de nitrógeno* <200> - *Método I*. Entre 2,6 y 3,2 % de N, calculado sobre la sustancia seca.

**Guayacol** - (*o-Metoxifenol*) -  $C_7H_8O_2$  - (PM: 124,1) - Líquido refractivo entre incoloro y amarillento, con un olor característico. Moderadamente soluble en agua; soluble en solución de hidróxido de sodio; miscible con alcohol, cloroformo, éter y ácido acético glacial.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver *100. Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,8 m × 3 mm con fase líquida constituida por un compuesto de polietilenglicol (p.m.p aproximadamente 15.000 [NOTA: un compuesto de polietilenglicol de alto peso molecular con un ligando diepóxido.]), sobre un soporte constituido por tierra sílicea para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C, de malla 60 a 80 [NOTA: la tierra sílicea se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad, pero no se lava con bases. La tierra sílicea puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener el inyector, la columna y el detector a aproximadamente 180, 200 y 280 °C, respectivamente. Se emplea helio como gas transportador. El tiempo de retención es aproximadamente 8 minutos. Presenta una pureza no menor a 98 %.

*Índice de refracción* - Entre 1,5430 y 1,5450, a 20 °C.

## H

**Hemateína** -  $C_{16}H_{12}O_6$  - (PM: 300,3) - Preparada a partir de extracto de leño o de hematoxilina por tratamiento con amoníaco y exposición al aire. Cristales pardos rojizos con un lustre metálico verde amarillento. Poco soluble en agua (aproximadamente 1 en 1700), alcohol y éter; insoluble en cloroformo; fácilmente soluble en solución diluida de amoníaco para formar una solución de color rojo púrpura oscuro y en solución acuosa de hidróxido de sodio (1 en 50) para formar una solución de color rojo brillante, observada en cada caso a través de una capa de 1 cm de profundidad. Funde a una temperatura por encima de 200 °C y tiende a descomponerse a 250 °C.

**Hematoxilina** - (*Hidroxibrasilina*) -  $C_{16}H_{14}O_6 \cdot 3H_2O$  - (PM: 356,3) - Sustancia cristalina obtenida a partir del corazón del leño de *Haematoxylon campechianum* Linneo (Fam. Leguminosae). Prismas incoloros a amarillos. Muy poco soluble en agua fría y éter; rápidamente soluble en agua caliente y alcohol caliente. Cuando se expone a la luz, adquiere un color rojo y proporciona una solución amarilla. Se disuelve en amoníaco (SR) y en soluciones de hidróxidos alcalinos y carbonatos. Cuando se disuelve en solución de alumbre desarrolla un color rojo; en solución de cloruro estañoso un color rosa y en soluciones de sales cúpricas un color gris verdoso. Se torna gradualmente negro en solución de dicromato de potasio. Almacenar la hematoxilina y sus soluciones en envases inactivos y protegidas del aire.

**Heparina** - Emplear *Heparina Sódica*.

**HEPES** - (*Ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-2-etanosulfónico*) -  $C_6H_{18}N_2O_4S$  - PM: 238,3 - Polvo blanco.

*Punto de fusión* - Aprox. 236 °C, con descomposición.

**Heptadecanoato de metilo** -  $C_{18}H_{36}O_2$  - (PM: 284,5) - Escamas blancas, cristalinas.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,25 mm recubierta con una capa de 1  $\mu$ m de fase estacionaria constituida por 90 % de 3-cianopropil silicona y 10 % de fenilmetilsilicona. Mantener el inyector y el detector a 220 °C. La temperatura de la columna se mantiene a 180 °C y se programa un ascenso de 4 °C por minuto hasta alcanzar 220 °C. Se emplea

helio como gas transportador. El área del pico  $C_{18}H_{36}O_2$  no es menor de 99 % del área total.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 31 y 32 °C.

**n-Heptano** - Ver *n-Heptano* para cromatografía.

**n-Heptano para cromatografía** - Líquido transparente, incoloro, volátil e inflamable; constituido esencialmente por  $C_7H_{16}$ . Presenta olor característico. Prácticamente insoluble en agua; soluble en alcohol absoluto. Miscible con éter, cloroformo y con la mayoría de los aceites fijos y volátiles.

[NOTA: el *n-Heptano* puede requerir purificación mediante el pasaje a través de una columna de gel de sílice, empleando una relación de aproximadamente 25 g de gel por cada 100 mL de *n-heptano* y destilación fraccionada posterior.]

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Entre 94,5 y 99,0 °C.

*Pureza espectral* - Determinar la absorbancia en una celda de 1 cm, a 250 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando agua como blanco: no es mayor de 0,10.

*Residuo en evaporación* - Cumple con los requisitos del ensayo para *Residuo en evaporación en Éter de petróleo*.

**1-Heptanosulfonato de sodio** -  $C_7H_{15}NaO_3S$  - (PM: 202,3) - Emplear uno de grado apropiado.

**2,2',2'',6,6',6''-hexa-ter-butyl-4,4',4''-[(2,4,6-tri-metil-1,3,5-bencenotriil)trismetileno] trifenol** -  $C_{54}H_{78}O_3$  - (PM: 775) - Polvo cristalino, prácticamente insoluble en agua; soluble en acetona; poco soluble en alcohol. Punto de fusión: aproximadamente a 244°C.

**Hexadecil hexadecanoato** - (*Hexadecil palmitato; Palmitato de cetilo*) -  $C_{32}H_{64}O_2$  - (PM: 480,9) - Emplear uno de grado apropiado.

**Hexametildisilazano** -  $C_6H_{19}NSi_2$  - (PM: 161,4) - Líquido transparente, incoloro, de olor característico.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 1,8 m  $\times$  2 mm con una fase estacionaria constituida por 50 % de fenil silicona y 50 % de metilpolisiloxano, sobre soporte constituido por tierra sílicea para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra sílicea se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La

tierra silíceas puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener el inyector y el detector a 100 y 310 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 35 °C durante 5 minutos y se programa un ascenso de 8 °C por minuto hasta alcanzar 200 °C. Se emplea helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 40 mL por minuto. Presenta una pureza de no menos de 95 %.

*Residuo después de la evaporación* - Transferir 200 g a un cristizador y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Secar el residuo a 105 °C durante 1 hora, enfriar y pesar: no se encuentra más de 0,0025 % de residuo.

**Hexametilenimina** - (*Homopiperidina*) -  $C_6H_{12}NH$  - (PM: 99,2) - Líquido incoloro a casi incoloro.

*Índice de refracción* - Entre 1,4640 y 1,4660, a 20 °C.

**Hexametilentetramina** - (*Hexamina; Metenamina; Urotropina*) -  $C_6H_{12}N_4$  - (PM: 140,2) - Polvo cristalino incoloro, muy soluble en agua.

**Hexanitrodifenilamina** - (*Dipicrilamina*) -  $C_{12}H_5N_7O_{12}$  - (PM: 439,2) - Polvo o prismas de color amarillo oro. *Precaución* - *Es explosivo*. Por lo general, contiene aproximadamente 15 % de agua como medida de seguridad. Insoluble en agua, alcohol, acetona y éter; soluble en ácido acético glacial y álcalis.

*Agua* <120> - *Titulación volumétrica directa*. No más de 16 %.

**n-Hexano** -  $C_6H_{14}$  - (PM: 86,2) - Para espectrofotometría generalmente es una mezcla de varios isómeros de hexano ( $C_6H_{14}$ ), predominantemente n-hexano y metilciclopentano ( $C_6H_{12}$ ). Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Hexanofenona** -  $C_{12}H_{16}O$  - (PM: 176,3) - Líquido amarillo.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m x 0,25 mm recubierta con una capa de 1 µm de una fase estacionaria constituida por 50 % de fenil silicona y 50 % de metilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a 280 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 180 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta alcanzar 280 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico  $C_{12}H_{16}O$  no es menor de 98 % del área total.

*Índice de refracción* <230> -  $1,511 \pm 0,002$ , a 20°C.

**Hexano solvente** - Ver Éter de petróleo.

**1-Hexanosulfonato de sodio** -  $C_6H_{13}NaO_3S$  - (PM: 188,2) - Emplear uno de grado apropiado.

**Hexilamina** - (*Hexanamina*) -  $C_6H_{15}N$  - (PM: 101,2) - Líquido incoloro. Soluble en alcohol y éter; poco soluble en agua.

*Índice de refracción* <230> - Aprox. 1,418.

*Intervalo de ebullición* - Entre 127 y 131 °C.

*Densidad relativa* - Aprox. 0,766 a 20 °C.

**Hidrato de cloral** - Emplear *Hidrato de cloral*.

**Hidrato de hidracina al 85 % en agua** -  $(NH_2)_2 \cdot H_2O$  - (PM: 50,1) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Transferir 600 mg, exactamente pesados, a un matraz aforado de 100 mL. Completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10 ml a un vaso de precipitados, agregar 1,0 g de bicarbonato de sodio y 50,0 mL de iodo 0,05 M (SV). Titular el exceso de iodo con tiosulfato de sodio 1 M (SV) empleando almidón (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de iodo 0,05 M equivale a 12,52 mg de  $(NH_2)_2 \cdot H_2O$ . Contiene no menos de 83 %.

**Hidrazida del ácido isonicotínico** - Emplear *Isoniazida*.

**Hidrógeno ftalato de potasio** - (*Benceno-1,2-dicarboxilato ácido de potasio*) -  $C_8H_5KO_4$  - (PM: 204,2) - Cristales blancos. Solubles en agua; poco solubles en alcohol.

**Hidroperóxido de terbutilo** -  $C_4H_{10}O_2$  - (PM: 90,1) - Soluble en solventes orgánicos. Densidad relativa: aproximadamente 0,898. Índice de refracción: aproximadamente 1,401.

**Hidroquinona** -  $C_6H_4(OH)_2$  - (PM: 110,1) - Cristales en forma de agujas finas, incoloras o blancas. Se oscurece por exposición al aire y a la luz. Soluble en agua, alcohol y éter.

*Valoración* - Pesar exactamente alrededor de 250 mg y disolver en una mezcla de 100 mL de agua y 10 mL de ácido sulfúrico 0,05 M en un erlenmeyer de 250 mL. Agregar 3 gotas de una solución (1 en 100) de difenilamina en ácido sulfúrico y titular con sulfato cérico 0,1 M (SV) hasta que la solución se torne color rojo violáceo. Cada mililitro de sulfato cérico 0,1 M equivale a 5,506 mg de  $C_6H_4(OH)_2$ . Contiene no menos de 99 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 172 y 174 °C.

**Hidrosulfito de sodio** - (*Ditionito de sodio*) -  $Na_2S_2O_4$  - (PM: 174,1) - Polvo cristalino blanco o blanco grisáceo. Soluble en agua; poco soluble en alcohol. Se oxida gradualmente a bisulfito al aire,

más fácilmente cuando está en solución, dando una reacción ácida. Es afectado por la luz.

**Valoración** - Pesar exactamente alrededor de 1 g, disolver en una mezcla de 10 mL de formaldehído (SR) y 10 mL de agua contenida en un erlenmeyer apropiado con tapón de vidrio y dejar reposar durante 30 minutos con agitación frecuente. Transferir la solución a un matraz aforado de 250 mL, agregar 150 mL de agua y 3 gotas de naranja de metilo (SR) y luego agregar ácido sulfúrico 2 M, gota a gota, hasta reacción levemente ácida. Diluir con agua a 250 mL y mezclar. A 50,0 mL de la solución, agregar 2 gotas de fenolftaleína (SR) y cantidad suficiente de hidróxido de sodio 0,1 M para producir un color rosado suave. Titular con iodo 0,05 M agregando 3 mL de almidón (SR) como indicador. Luego eliminar el color azul de la solución con 1 gota de tiosulfato de sodio 0,1 M y titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV) hasta color rosado. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 3,482 mg de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . Contiene no menos de 88 %.

**Sulfuro** - Agregar solución de hidróxido de sodio (1 en 10) a acetato de plomo (SR) hasta disolver el precipitado. Agregar 5 gotas de esta solución a una solución de 1 g de hidrosulfito de sodio en 10 mL de agua: no se observa oscurecimiento inmediato.

**Metales pesados** - Disolver 1 g en 10 mL de agua, agregar 10 mL de ácido clorhídrico y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Disolver el residuo en 20 mL de agua y 0,5 mL de ácido clorhídrico diluido, filtrar y agregar al filtrado 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR): no se produce oscurecimiento. Alcalinizar la solución con amoníaco (SR): puede producirse un ligero color verdoso pero nunca un precipitado blanco u oscuro.

**Aptitud para la valoración de riboflavina** - Agregar a cada uno de dos o más tubos 10 mL de agua y 1,0 mL de una solución de riboflavina que contenga 20  $\mu\text{g}$  de riboflavina por mL y mezclar. A cada tubo agregar 1,0 mL de ácido acético glacial, mezclar, agregar 0,5 mL de solución de permanganato de potasio (1 en 25) continuando con el mezclado y dejar reposar durante 2 minutos. A continuación agregar a cada tubo, 0,5 mL de peróxido de hidrógeno (SR) y mezclar: el color de permanganato desaparece dentro de los 10 segundos. Agitar los tubos vigorosamente hasta expulsar el exceso de oxígeno. Si quedan burbujas en las paredes de los tubos una vez finalizada la reacción, eliminarlas volcando los tubos para que la solución fluya lentamente desde un extremo al otro del tubo. En un fluorómetro apropiado, medir la fluorescencia de la solución. Luego agregar, mezclando, 8,0 mg de hidrosulfito de sodio: la

riboflavina se reduce completamente en no más de 5 segundos.

**3'-Hidroxiacetofenona** -  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$  - (PM: 136,2) - Polvo, trozos pequeños o gruesos de color marrón claro. Funde aproximadamente a 96 °C. Moderadamente soluble en cloroformo, proporcionando una solución transparente amarillo clara.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,25 mm recubierta con aceite de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a 300 °C. La temperatura de la columna se mantiene a 180 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta alcanzar 280 °C, manteniendo esa temperatura aproximadamente 10 minutos. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico principal no es menor de 97 % del área total.

**4'-Hidroxiacetofenona** -  $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$  - (PM: 136,2) - Polvo gris, funde aproximadamente a 109°C.

**1-Hidroxibenzotriazol hidrato** - (PM: 135,1, anhidro) -  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O} \cdot x\text{H}_2\text{O}$  - Polvo cristalino blanco. Moderadamente soluble en alcohol produciendo una solución transparente de color amarillo claro.

**Hidróxido de amonio** - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Hidróxido de bario** -  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 315,5) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Hidróxido de calcio** - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Hidróxido de cuprietilendiamina, solución 1 M** - Emplear una solución 1 M en la cual la relación molar entre etilendiamina y cobre sea de  $2,00 \pm 0,04$ .

**Hidróxido de estroncio** - (*Hidróxido de estroncio octahidratado*) -  $\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 265,8) - Polvo blanco, cristalino. Moderadamente soluble en agua. Puede absorber dióxido de carbono del aire. Mantener perfectamente cerrado.

**Valoración y carbonato** - Pesar exactamente alrededor de 5 g, disolver en 200 mL de agua caliente en un erlenmeyer 500 mL con tapón de vidrio, agregar fenolftaleína (SR) y titular con ácido clorhídrico 1 M (SV) para determinar la alcalinidad del hidróxido. Luego agregar naranja de metilo (SR) y titular con ácido clorhídrico 1 M (SV). Cada

mililitro de ácido clorhídrico 1 M requerido para llegar al punto final de fenolftaleína equivale a 132,9 mg de  $\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  y cada mililitro adicional de ácido clorhídrico 1 M (SV) requerido para llegar al punto final con naranja de metilo equivale a 73,8 mg de  $\text{SrCO}_3$ . Contiene no menos de 95,0 % de  $\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  y no más de 3,0 % de  $\text{SrCO}_3$ .

**Cloruro** (Ensayo para reactivos) - Disolver 1,0 g en 100 mL de agua y filtrar si fuera necesario; 1,0 mL de la solución no presenta más de 0,01 mg de Cl (0,1%).

**Calcio** (Ensayo para reactivos) -

**Solución madre de la muestra** - Disolver 5,0 g en agua y diluir con agua a 100 mL.

**Solución muestra** - Diluir 10,0 mL de la **Solución madre de la muestra** con agua a 100 mL.

**Solución control** - Agregar 0,50 mg de ion calcio (Ca) a 10,0 mL de la **Solución madre de la muestra** y diluir con agua a 100 mL.

**Procedimiento** - Determinar la emisión de fondo a 416,7 nm. No más de 0,1 %.

**Hierro** - Disolver 1 g en agua caliente y diluir con agua a 100 mL. A 20 mL de esta solución agregar 2 mL de ácido clorhídrico y 0,1 mL de permanganato de potasio 0,1 N, dejar reposar durante 5 minutos y agregar 3 mL de solución de tiocianato de amonio (3 en 10). Cualquier color rojo producido no es más oscuro que el de un control que contenga 0,03 mg de Fe (0,015%).

**Metales pesados** - Preparar la **Solución muestra** del siguiente modo: disolver 2,0 g en 14 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 6) y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad; absorber el residuo en 25 mL de agua, filtrar y diluir con agua a 100 mL. Agregar a 5,0 mL de la **Solución muestra** 0,02 mg de plomo (Pb) y diluir con agua a 30 mL, para obtener el control. Para la muestra, emplear 30 mL de la **Solución muestra**. Ajustar cada solución con ácido acético o amoníaco (SR) hasta pH entre 3,0 y 4,0 (empleando papel de pH de intervalo estrecho), diluir con agua a 40 mL y agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno recientemente preparado (SR): cualquier color pardo desarrollado en la **Solución muestra** no es más oscuro que el de la solución preparada a partir del control (0,004%).

**Hidróxido de litio** -  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  - (PM: 42,0) - Cristales blancos. Soluble en agua; insoluble en alcohol.

**Valoración** - Disolver aproximadamente 160 mg, exactamente pesados, en 50 mL de agua, agregar fenolftaleína (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,1 M (SV) hasta punto final incoloro. Cada mililitro de ácido clorhídrico 0,1 M equivale a

4,196 mg de  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Contiene no menos de 98 %.

**Materia insoluble** (Ensayo para reactivos) - No más de 1,0 mg, determinado sobre 10 g (0,01 %).

**Cloruro** (Ensayo para reactivos) - 200 mg no presentan más de 0,02 mg de Cl (0,01 %).

**Sulfato** (Ensayo para reactivos) - **Método I**. Disolver 400 mg en 10 mL de agua y neutralizar con ácido clorhídrico 3 M. Agregar 0,1 mL de bromo (SR), calentar a ebullición para remover el bromo en exceso, agregar 2 mL de ácido clorhídrico 3 M, filtrar y diluir con agua a 40 mL: 20 mL de esta solución no presentan más de 0,10 mg de  $\text{SO}_4$  (0,05 %).

**Metales pesados** (Ensayo para reactivos) - No más de 0,002 %.

**Hierro <580>** - No más de 0,02 mg de Fe (0,002%), determinado sobre 1 g.

**Hidróxido de potasio** - KOH - (PM: 56,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Hidróxido de sodio** - NaOH - (PM: 40,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Hidróxido de tetrabutilamonio al 40 % en agua** -  $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_4\text{NOH}$  - (PM: 259,5) - Emplear uno de grado apropiado.

**Hidróxido de tetrabutilamonio 1,0 M en metanol** - Emplear uno de grado apropiado.

**Hidróxido de tetrametilamonio** -  $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$  - (PM: 91,2) - Disponible como una solución acuosa de aproximadamente 10 ó 25 % o como pentahidrato cristalino. Es transparente e incolora y tiene un fuerte olor a amoníaco. El hidróxido de tetrametilamonio es una base más fuerte que el amoníaco y absorbe rápidamente dióxido de carbono del aire. Almacenar en envases de cierre perfecto.

**Valoración** - Pesar exactamente un erlenmeyer con tapón de vidrio que contenga aproximadamente 15 mL de agua. Agregar una cantidad de una solución de hidróxido de tetrametilamonio, equivalente a 200 mg de  $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$  y pesar nuevamente. Agregar rojo de metilo (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,1 M (SV). Cada mililitro de ácido clorhídrico 0,1 M equivale a 9,115 mg de  $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$ .

**Residuo de evaporación** - Evaporar 5 mL de solución en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 1 hora: el peso del residuo equivale a no más de 0,02 % del peso de la muestra.

**Amoníaco y otras aminas** - Pesar exactamente una cantidad de solución, equivalente a aproximadamente 300 mg de  $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$ , en un recipiente de pesaje bajo, previamente pesado, con 5 mL de agua. Agregar un leve exceso de ácido

clorhídrico 1 M (aproximadamente de 4 mL), evaporar en un baño de vapor hasta sequedad y secar a 105 °C durante 2 horas: el peso del cloruro de tetrametilamonio obtenido, multiplicado por 0,8317, representa la cantidad, en mg, de (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>NOH en la porción de muestra tomada y corresponde a aproximadamente 0,2 % por encima o por debajo del valor encontrado en la *Valoración*.

**Hidróxido de tetrametilamonio pentahidrato** - (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>NOH · 5H<sub>2</sub>O - (PM: 181,2) - Cristales blancos a casi blancos. Es higroscópico. Base fuerte. Almacenar en envases bien cerrados. Soluble en agua y metanol.

*Valoración* - Pesar exactamente alrededor de 800mg, disolver en 100 mL de agua y titular con ácido clorhídrico 0,1 M (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido clorhídrico 0,1 M equivale a 18,22 mg de (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>NOH · 5H<sub>2</sub>O. Contiene no menos de 98 %.

**Hidróxido de tributiletilamonio** - C<sub>14</sub>H<sub>33</sub>NO - (PM: 231,4) - Emplear uno de grado apropiado.

**Hidróxido de (*m*-trifluorometilfenil) trimetilamonio en metanol** - Emplear uno de grado apropiado.

***D-d*-4-Hidroxifenilglicina** - C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> - (PM: 167,2) - Escamas brillosas. Moderadamente soluble en agua, alcohol, acetona, éter, cloroformo, acetato de etilo y ácido acético glacial; soluble en álcalis y ácidos minerales; fácilmente soluble en ácido clorhídrico caliente al 20 % v/v.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 220 y 247 °C, con descomposición.

**10β-Hidroxinorandrostenodiona** - (*10β*-Hidroxi-19-norandrost-4-en-3,17-diona) - C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> - (PM: 288,4) - Emplear uno de grado apropiado.

**8-Hidroxiquinolina** - (*Oxina*) - C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO - (PM: 145,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Hiperósido** - (*2*-(*3,4*-Dihidroxifenil)-*3-β*-*D*-galactopiranosiloxi-*5,7*-dihidroxicromen-*4*-ona) - C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub> - (PM: 464,4) - Agujas amarillo pálido, solubles en metanol.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 240 °C, con descomposición.

*Rotación específica* <170> - - 8,3 °, determinada a 20 °C en una solución que contenga 2 mg por mL en piridina.

*Absorción ultravioleta* <470> - Debe presentar dos máximos de absorción a 259 y 364 nm en una solución apropiada en metanol.

**Hipoxantina** - (*1H*-Purin-*6*-ona) - C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O - (PM: 136,1) - Polvo cristalino blanco, muy poco soluble en agua; bastante soluble en agua a ebullición; soluble en soluciones diluidas de ácidos y en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Se descompone sin fundir a aproximadamente 150 °C.

*Cromatografía* - Analizar según se indica en *Mercaptopurina*, el cromatograma sólo presenta una mancha principal.



## I

**Imidazol** -  $C_3H_4N_2$  - (PM: 68,1) - Cristales color blanco a amarillo claro. Fácilmente soluble en agua.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 700 mg, exactamente pesados, a un vaso de precipitados de 250 mL. Disolver en 100 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 6,808 mg de  $C_3H_4N_2$ . Contiene no menos de 98 %.

**Iminoestilbeno** -  $C_{14}H_{11}N$  - (PM: 193,2) - Polvo amarillo anaranjado. Moderadamente soluble en acetato de etilo.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 197 y 201 °C.

**Iminodibencilo** -  $C_{14}H_{13}N$  - (PM: 195,3) - 10,11-Dihidrodibenz[*b,f*]azepina - Polvo cristalino, amarillo pálido. Fácilmente soluble en acetona; prácticamente insoluble en agua.

*Punto de fusión* - Aproximadamente 106 °C.

**Indeno** -  $C_9H_8$  - (PM: 116,2) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 10 m × 0,25 mm recubierta con una capa de 1 μm de metilsilicona. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 200 y 300°C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 100 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 250 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de indeno no es menor de 99 % del área total.

*Índice de refracción* - Entre 1,5749 y 1,5769, a 20 °C.

**Índigo carmín** - (*Indigotindisulfonato sódico*) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Inositol** - (*Hexahidroxiciclohexano*) -  $C_6H_6(OH)_6$  - (PM: 180,2) - Cristales blancos o polvo blanco, cristalino, inodoro y estable al aire. Sus soluciones son neutras al papel de tornasol. Ópticamente inactivo. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol; insoluble en éter y cloriformo. Almacenar en envases bien cerrados.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 223 y 226 °C.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C durante 4 horas: no pierde más de 0,5 % de su peso.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,1 %.

**Iodato de potasio** -  $KIO_3$  - (PM: 214,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Iodo** - I - (PA: 126,90) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**5-Iodouracilo** -  $C_4H_3IN_2O_2$  - (PM: 238,0).

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 276 °C, con descomposición.

*Cromatografía* - Analizar según se indica en *Sustancias relacionadas* para *Idoxiuridina* empleando 5 μL de una solución de 5-iodouracilo de 0,25 mg por mL. El cromatograma sólo presenta una mancha principal.

**Ioduro de 1-etilquinaldino** -  $C_{12}H_{14}IN$  - (PM: 299,2) - Sólido verde amarillo. Moderadamente soluble en agua.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 290 mg, exactamente pesados, en 100 mL de agua y agregar 10 mL de ácido acético glacial. Titular con nitrato de plata 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente, empleando un electrodo selectivo para iones plata y un electrodo de referencia de calomel que contiene nitrato de potasio 1 M. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de nitrato de plata 0,1 M equivale a 29,92 mg de  $C_{12}H_{14}IN$ . Contiene no menos de 97,0 %.

**Ioduro de mercurio II** - (*Diioduro de mercurio*) -  $HgI_2$  - (PM: 454,4) - Polvo cristalino, denso, rojo escarlata. Poco soluble en agua; soluble en acetona, alcohol, éter y solución de ioduro de potasio en exceso. Almacenar en envase inactivo.

**Ioduro de metilo** -  $CH_3I$  - (PM: 141,9) - Líquido incoloro, pesado, transparente. Poco soluble en agua. Miscible con alcohol, éter y éter de petróleo. Se torna pardo por exposición a la luz como resultado de la liberación de iodo.

*Valoración* - Agregar 1 mL a un matraz aforado de 100 mL previamente pesado con 10 mL de alcohol. Pesar nuevamente, completar a volumen con alcohol y mezclar. Transferir 20 mL a un erlenmeyer con tapón de vidrio y agregar 50,0 mL de nitrato de plata 0,1 M (SV) y 2 mL de ácido nítrico. Tapar inmediatamente, agitar con frecuencia durante 2 horas y dejar reposar en la oscuridad de la noche a la mañana. Agitar nuevamente durante 2 horas luego agregar 50 mL de agua y 3 mL de sulfato férrico amónico y titular el nitrato de plata en exceso con tiocianato de amonio 0,1 M (SV). Cada mililitro de nitrato de plata 0,1 M equivale a 14,19 mg de  $CH_3I$ . Contiene no menos de 98,5 %.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Destilar 50 mL en un recipiente enfriado, parcialmente tapado: no destila menos de 48 mL entre 41,5 y 43 °C.

*Densidad* - Entre 2,270 y 2,285.

*Residuo de evaporación* - Evaporar 4 mL (10 g) en un baño de vapor y secar el residuo a 105 °C durante 1 hora: el residuo no pesa más de 1 mg (0,01 %).

*Acidez* - Agitar 3 mL con 5 mL de agua durante 30 segundos y de inmediato extraer la fase inferior: la fase acuosa es neutra frente al tornasol y cuando se agrega 1 mL de nitrato de plata (SR), no presenta más que una leve opalescencia.

**Ioduro de potasio** - KI - (PM: 166,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Ioduro de tetrabutilamonio** -  $(C_4H_9)_4NI$  - (PM: 369,4) - Escamas blancas, brillosas, cristalinas. Soluble en alcohol y éter; poco soluble en agua.

*Valoración* - Disolver 200 mg, exactamente pesados, en 40 mL de agua hirviendo, con agitación vigorosa y enfriar a temperatura ambiente. Agitar la solución mecánicamente, agregar 5 mL de ácido nítrico 2 M. Titular con nitrato de plata 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente, empleando un electrodo de plata y vidrio y agregando la solución titulante en porciones de 0,1 mL cerca del punto final. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de nitrato de plata 0,1 M equivale a 36,94 mg de  $(C_4H_9)_4NI$ . Contiene no menos de 99,0 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 146 y 147 °C.

**Ioduro isopropílico** - (*2-Iodopropano*) -  $C_3H_7I$  - (PM: 170,0) - Líquido incoloro, se descolora con exposición al aire y a la luz. Moderadamente soluble en agua; miscible con alcohol, cloroformo y éter.

*Densidad* - Entre 1,696 y 1,704.

*Índice de refracción* - Entre 1,4987 y 1,4997 a 20°C.

**4-Isobutilacetofenona** -  $C_{12}H_{16}O$  - (PM: 176,0) - Líquido amarillo pálido. Soluble en cloroformo, glicerol, alcoholes, éter y aceites grasos; insoluble en agua. Emplear uno de grado apropiado.

**N-Isobutilpiperidona** -  $C_9H_{17}NO$  - (PM: 155,2) - Emplear uno de grado apropiado.

**Isooctano** - Ver 2,2,4-Trimetilpentano.

**Isopropilamina** - (*2-Aminopropano*) -  $C_3H_7NH_2$  - (PM: 59,1) - Líquido transparente, incoloro, inflamable con un olor fuerte a amoníaco. Miscible con agua, alcohol y éter.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 200 mg, exactamente pesados, a un envase apropiado, agregar 50 mL de agua y mezclar. Titular con ácido clorhídrico 0,1 M (SV), empleando una mezcla de verde de bromocresol (SR) y rojo de metilo (SR) (5:1) como indicador. Cada mililitro de ácido clorhídrico 0,1 M equivale a 59,11 mg de  $C_3H_9N$ . Contiene no menos de 98 %.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para Reactivos) - No menos de 95 % destila entre 31 y 33 °C.

*Índice de refracción* - Entre 1,3743 y 1,3753, a 20 °C.

## L

**Lactato de calcio** - (PM: 308,3) -  $(\text{CH}_3\text{CHOHCOO})_2\text{Ca} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  - Gránulos o polvo blanco, casi inodoro. Es algo eflorescente y a 120 °C se convierte en anhidro. Soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol. Almacenarlo en envases de cierre perfecto.

*Valoración* - Pesar exactamente 500 mg, previamente secados a 120 °C durante 4 horas, transferir a un envase apropiado y disolver con 150 mL de agua que contiene 2 mL de ácido clorhídrico diluido. Agregar 15 mL de hidróxido de sodio (SR) y 300 mg de azul de hidroxinaftol y titular con edetato disódico 0,05 M (SV) hasta que la solución tenga color azul profundo. Cada mililitro de edetato disódico 0,05 M equivale a 10,91 mg de  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6$ . Contiene no menos de 98 %.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 120 °C durante 4 horas: pierde entre 25,0 y 30,0 % de su peso.

*Acidez* - Agregar fenoltaleína (SR) a 20 mL de una solución (1 en 20) y titular con hidróxido de sodio 0,10 M: no se requiere más de 0,50 mL para producir un color rosado.

*Metales Pesados* (Ensayo para reactivos) - Disolver 1 g en 2,5 mL de ácido clorhídrico diluido, diluir con agua a 40 mL y agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR): cualquier color pardo producido no es más oscuro que el de un control que contiene 0,02 mg de Pb (0,002 %).

*Magnesio y sales alcalinas* - Mezclar 1 g con 40 mL de agua, agregar cuidadosamente 5 mL de ácido clorhídrico calentar a ebullición la solución durante 1 minuto y agregar rápidamente 40 mL de ácido oxálico (SR). Agregar de inmediato a la mezcla caliente 2 gotas de rojo de metilo (SR) luego agregar amoníaco (SR) gota a gota, desde una bureta, hasta que la mezcla sea alcalina. Enfriar a temperatura ambiente, transferir a una probeta de 100 mL, diluir con agua a 100 mL, mezclar y dejar reposar durante 4 horas o durante toda la noche. Filtrar y transferir a un crisol de platino 50 mL del filtrado transparente, al cual se ha agregado 0,5 mL de ácido sulfúrico. Evaporar la mezcla en un baño de vapor a un volumen pequeño. Cuidadosamente calentar sobre una llama directa hasta sequedad y continuar calentando hasta descomposición completa y volatilización de las sales de amonio. Finalmente incinerar el residuo a  $800 \pm 25$  °C durante 15 minutos: el residuo no pesa más de 5 mg (1 %).

*Ácidos grasos volátiles* - Agitar aproximadamente 500 mg con 1 mL de ácido sulfúrico y calentar: la mezcla no emite olor de ácidos grasos volátiles.

**Lactosa** -  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$  - (PM: 342,3) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**$\alpha$ -Lactosa monohidrato** -  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$  - (PM: 360,3) - Polvo blanco. El contenido de  $\beta$ -lactosa no debe ser mayor a 3 %.

*Valoración* - Inyectar una alícuota derivatizada y apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,25 mm recubierta con una capa de 1  $\mu\text{m}$  de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 250 y 280 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se debe mantener a 230 °C y se debe programar un ascenso de 4 °C por minuto hasta 280 °C. Se debe emplear helio como gas transportador. La respuesta del pico  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$  no debe ser menor de 97 % de la respuesta total.

**$\beta$ -Lactosa** -  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$  - (PM: 342,3) - Polvo blanco a amarillo tenue. El contenido de  $\alpha$ -lactosa no debe ser mayor a 35 %.

*Valoración* - Inyectar una alícuota derivatizada y apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,25 mm recubierta con una capa de 1  $\mu\text{m}$  de fase estacionaria constituida por 94 % de dimetilpolisiloxano y 6 % de cianopropilfenil polisiloxano (los porcentajes se refieren a la sustitución molar). Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 250 °C. La temperatura de la columna se debe mantener a 20 °C y se debe programar un ascenso de 8 °C por minuto hasta 280 °C. Se debe emplear helio como gas transportador. La respuesta del pico  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$  no debe ser menor de 99 % de la respuesta total.

**Lana de vidrio** - Finos hilos de vidrio.

*Sustancias solubles en ácidos* - Calentar a ebullición 1 g durante 30 minutos con 30 mL de ácido clorhídrico diluido y filtrar. Evaporar el filtrado y secar el residuo a 105 °C hasta peso constante: el residuo no pesa más de 5 mg (0,5 %).

*Metales pesados* - Calentar a ebullición 2 g con una mezcla de 25 mL de ácido nítrico diluido y 25 mL de agua durante 5 minutos y filtrar. Evaporar la mitad del filtrado hasta sequedad, disolver el residuo en 10 mL de agua a la cual se le han agregado 3 gotas de ácido clorhídrico, filtrar si fuera necesario y agregar un volumen igual de sulfuro de

hidrógeno (SR) al filtrado: no se produce oscurecimiento.

**Lauril sulfato de sodio** - Ver Dodecil sulfato de sodio.

**Limoneno** - (*D-Limoneno*;  
*(R)-4-Isopropenil-1-metilciclohex-1-eno*;  
*(+)-p-menta-1,8-dieno*) -  $C_{10}H_{16}$  - (PM: 136,2) - Líquido incoloro; soluble en alcohol, prácticamente insoluble en agua.

*Densidad relativa* <160> - Aprox. 0,84.

*Índice de refracción* <230> - Entre 1,471 y 1,474.

*Rotación específica* <170> - Entre  $+96^{\circ}$  y  $+106^{\circ}$ .

*Punto de ebullición* <240> - Entre  $175^{\circ}$  y  $177^{\circ}$  C.

Para uso en cromatografía de gases, debe cumplir con el siguiente ensayo.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de  $60\text{ m} \times 0,25\text{ mm}$  recubierta con una capa de fase estacionaria constituida por

goma de polietilenglicol 20.000. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente  $220^{\circ}$  C. La temperatura de la columna se debe mantener a  $60^{\circ}$  C durante 10 minutos, se programa un ascenso de  $2^{\circ}$  C por minuto hasta  $180^{\circ}$  C, y mantener a esta temperatura durante 5 minutos. Se emplea helio como gas transportador, el caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto. La respuesta del pico principal no debe ser menor de 99,0 % de la suma de las respuestas de todos los picos.

**L-Lisina** - (*Ácido 2,6-diaminohexanoico*) - (PM: 146,2) -  $C_6H_{14}N_2O_2$  - Agujas cristalinas o placas hexagonales. Soluble en agua; poco soluble en alcohol; insoluble en éter.

*Rotación específica* <170> - Entre  $+25,5^{\circ}$  y  $+26,0^{\circ}$ , determinado en ácido clorhídrico diluido (1 en 2).

*Determinación de nitrógeno* <200> - *Método I*. Contiene entre 18,88 y 19,44 % de N que corresponde a no menos de 98,5 % de  $C_6H_{14}N_2O_2$ , habiendo secado la muestra previamente a  $105^{\circ}$  C durante 2 horas.

## M

**Magnesio** - Mg - (PA: 24,31) - Metal plateado en forma de cinta. Reacciona lentamente con agua a temperatura ambiente. Se disuelve fácilmente en ácidos diluidos con liberación de hidrógeno.

*Valoración* - Transferir 1 g, exactamente pesado, a un matraz aforado de 250 mL y disolver en una mezcla de 15 mL de ácido clorhídrico y 85 mL de agua. Cuando se completa la disolución, diluir a volumen con agua y mezclar. Transferir 25 mL de la dilución a un vaso de precipitados de 400 mL, diluir con agua a 250 mL, agregar 20 mL de solución reguladora de amoníaco-cloruro de amonio (SR) y unos mg de negro de eriocromo T triturado y titular con edetato disódico 0,1 M (SV) hasta punto final azul. Cada mililitro de edetato disódico 0,1 M (SV) equivale a 2,430 mg de Mg. Contiene no menos de 99 %.

**Magnesio, óxido de** - MgO - (PM: 40,3) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Maleato de bis(2-etilhexilo)** -  $C_{20}H_{36}O_4$  - (PM: 340,5) - Líquido transparente incoloro a amarillo pálido. Miscible con acetona y alcohol. Densidad relativa: aproximadamente 0,945.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 2,5 g, exactamente pesados, a un erlenmeyer de 250 mL, agregar 50,0 mL de hidróxido de potasio alcohólico 0,5 M (SV) y calentar a reflujo durante 45 minutos. Enfriar, agregar 0,5 mL de fenoltaleína (SR) y titular el álcali en exceso con ácido clorhídrico 0,5 M (SV). Realizar una determinación con un blanco al mismo tiempo, empleando la misma cantidad de hidróxido de potasio alcohólico 0,5 M (ver *Titulaciones residuales en 780. Volumetría*). La diferencia, en mL, entre los volúmenes de ácido clorhídrico 0,5 M consumidos en la titulación de la muestra y la titulación del blanco, multiplicada por 85,1, representa la cantidad, en mg, de maleato de bis(2-etilhexilo) en la porción tomada. Contiene no menos de 97 %.

**Manganeso** - Mn - (PA: 54,94) - Emplear uno de grado apropiado.

**Manitol** - Emplear *Manitol*.

**Melamina** - (1,3,5-Triazina-2,4,6-triamina) -  $C_6H_6N_6$  - (PM: 126,1) - Polvo blanco amorfo. Muy soluble en agua y alcohol.

**Menadiona** - Emplear *Menadiona*.

**Mentol** -  
((1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-5-Metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol) -  $C_{10}H_{20}O$  - (PM: 156,3) - Cristales o gránulos.

Muy soluble en alcohol, cloroformo, éter y éter de petróleo; fácilmente soluble en ácido acético glacial y parafina líquida; moderadamente soluble en agua.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 41 y 43 °C.

*Rotación óptica* <170> - Aprox. - 50°, determinado sobre una solución de 100 mg por mL en alcohol.

**Mercaptopurina** -  $C_5H_4N_4S \cdot H_2O$  - (PM: 170,2) - 7H-purina-6-tiol - Emplear un reactivo analítico apropiado de una pureza no menor de 98 %.

**Mercurio** - Hg - (PA: 200,59) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Metabisulfito de sodio** -  $Na_2S_2O_5$  - (PM: 190,1) - Emplear *Metabisulfito de sodio*.

**Metaborato de litio** -  $LiBO_2$  - (PM: 49,8) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Metacresol** - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Metacrilato de metilo** - Emplear uno de grado apropiado.

**Metanol** - (*Alcohol metílico*) -  $CH_3OH$  - (PM: 32,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Metanol anhidro** - Ver Metanol.

**Metanol para cromatografía de líquidos** - Debe contener no menos de 99,8 por ciento de  $CH_4O$  (PM: 32,0).

*Absorbancia* - La absorbancia a 225 nm empleando agua como blanco, no debe ser mayor a 0,17.

**Metanol para espectrofotometría** - Emplear Metanol apropiado para uso en espectrofotometría ultravioleta.

**Metaperiodato de sodio** -  $NaIO_4$  - (PM: 213,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Metilamina al 40 % en agua** -  $CH_5N$  - (PM: 31,1) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Empleando una jeringa, transferir aproximadamente 0,5 mL de una muestra bien agitada a 100 mL de agua en un punto debajo de la superficie del agua. Determinar el peso de la muestra pesando la jeringa antes y después de la transferencia. Mezclar y titular con ácido clorhídrico 0,5 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente, empleando un electrodo de plata-cloruro de plata y un electrodo de referencia de

calomel. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido clorhídrico 0,5 M equivale a 15,53 mg de  $\text{CH}_5\text{N}$ . Contiene entre 39,0 y 41,0 %.

*Índice de refracción* - Entre 1,3680 y 1,3710, a 20 °C.

**Metilbenzotiazolona-hidrazona, clorhidrato de** - (*Clorhidrato de 3-metilbenzotiazol-2(3H)-ona hidrazona, monohidrato*) -  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$  - (PM: 233,7) - Polvo blanco cristalino o amarillento.

*Punto de fusión* - Aprox. 207 °C.

*Ensayo de validez para la determinación de aldehídos* - A 2 mL de metanol libre de aldehído agregar 60  $\mu\text{L}$  de una solución de 1 mg de propionaldehído por mL de metanol libre de aldehído y 5 mL de una solución de 4 mg de clorhidrato de metilbenzotiazolona-hidrazona por mL. Mezclar y dejar en reposo durante 30 minutos. Preparar una solución blanco sin propionaldehído. Agregar 25 mL de una solución de 2 mg de cloruro férrico por mL a la solución muestra y a la solución blanco y diluir a 100 mL con acetona. La absorbancia a 660 nm empleando la solución blanco no debe ser menor a 0,62.

**Metilcloroformo** - (*1,1,1-Tricloroetano*) - (PM: 133,4) -  $\text{CH}_3\text{CCl}_3$  - Líquido incoloro, pesado. Insoluble en agua pero algo higroscópico. Miscible con alcohol, éter y cloroformo.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Destilar 100 mL: la diferencia entre las temperaturas observadas cuando se destilan 1 y 95 mL no excede 16 °C. Su temperatura de ebullición a una presión de 760 mm Hg es aproximadamente 74 °C.

*Densidad relativa <160>* - Entre 1,312 y 1,321.

*Acidez* - Agregar 25 mL a 25 mL de alcohol neutralizado, frente al azul de bromotimol (SR), con hidróxido de sodio 0,02 M. Mezclar suavemente y titular con hidróxido de sodio 0,020 M (SV): no se requiere más de 0,50 mL para restaurar el color azul (0,001 % como HCl).

*Residuo de evaporación* - Evaporar 76 mL en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 1 hora: el residuo no pesa más de 1 mg (aproximadamente 0,001 %).

**Metilbisacrilamida** - (*N,N-metilendipropenamida*) -  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  - (PM: 154,2) - Polvo fino y casi blanco. Poco soluble en agua; soluble en alcohol.

*Punto de fusión* - Funde con descomposición por encima de los 300 °C.

**3-O-Metilestrona** -  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$  - (PM: 284,4) - Emplear uno de grado apropiado.

**Metil etil cetona** - (*2-Butanona*) -  $\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$  - (PM: 72,1) - Líquido incoloro, de olor similar a la acetona. Soluble en agua. Miscible con alcohol y éter.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Entre 79,0 y 81,0 °C.

*Densidad relativa <160>* - Entre 0,801 y 0,803.

*Residuo de evaporación* - Evaporar 50 mL en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 1 hora: el residuo no pesa más de 1,0 mg (0,0025 %).

*Acidez* - Agregar 25 mL a 10 mL de alcohol al 80 %, previamente neutralizado a la fenoltaleína (SR) con hidróxido de sodio 0,02 M. Titular con hidróxido de sodio 0,020 M (SV) hasta la aparición de un color rosado que persiste no menos de 15 segundos: no se requieren más de 0,50 mL (0,003 % como  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ).

*Solubilidad en agua* - Agregar 5 mL a 40 mL de agua y dejar reposar durante 20 minutos: la solución permanece transparente.

**Metil isobutil cetona** - Ver 4-Metil-2-pentanona.

**N-Metil-N-nitroso-p-toluensulfonamida** - (*p-Tolilsulfonilmetilnitrosamina*) -  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  - (PM: 214,2) - Polvo o cristales amarillo claro. Insoluble en agua; soluble en tetracloruro de carbono y cloroformo.

*Intervalo de fusión <260>* - Entre 59 y 63 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 2 °C.

**2-Metil-5-nitroimidazol** -  $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$  - (PM: 127,1) - Polvo blanco a amarillo pálido.

*Intervalo de fusión* - Entre 252 y 254 °C.

**Metilparabeno** - (*Ester del ácido metil p-hidroxibenzoico*) -  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$  - (PM: 152,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**3-Metil-2-pentanona** -  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$  - (PM: 100,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**4-Metil-2-pentanona** - (*Isobutil Metil Cetona*) -  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COCH}_3$  - (PM: 100,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**2-Metil-2-propanol** - Ver Alcohol terbutílico.

**2-Metil-2-propil-1,3-propanodiol** -  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2$  - (PM: 132,2) - Cristales blancos, que funden aproximadamente a 58 °C.

**Metilsulfóxido** - (*Dimetilsulfóxido*) -  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$  - (PM: 78,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**p-Metoxibenzaldehído** - Ver Anisalaldehído.

**Metóxido de sodio** -  $\text{CH}_3\text{ONa}$  - (PM: 54,0) - Polvo blanco fino. Reacciona violentamente con

agua con desprendimiento de calor. Soluble en alcohol y metanol.

**Valoración** - Transferir aproximadamente 220 mg a un erlenmeyer previamente pesado, con tapón de vidrio y pesar exactamente. Disolver la muestra en aproximadamente 10 mL de metanol, luego agregar 100 mL de agua lentamente, con agitación. Agregar fenoltaleína (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,1 M (SV) hasta punto final incoloro. Cada mililitro de ácido clorhídrico 0,1 M (SV) equivale a 5,402 mg de CH<sub>3</sub>ONa. Contiene no menos de 98,0 %.

**Metoxietanol** - (*Etilenglicol monometil éter; 2-Metoxietanol*) - CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH - (PM: 76,1) - Líquido transparente, incoloro a ligeramente amarillo. Miscible con agua, acetona, alcohol, éter, dimetilformamida y glicerina. Índice de refracción: aproximadamente 1,420. **Precaución** - *Es venenoso; emplear con ventilación apropiada.*

**Densidad relativa** <160> - Entre 0,960 y 0,964.

**Intervalo de ebullición** (Ensayo para reactivos) - Destilar 100 mL: 95 % destila entre 123 y 126 °C.

**Acidez** - A 62 mL (60 g) agregar fenoltaleína (SR) y titular con hidróxido de potasio alcohólico 0,1 M: no se requiere más de 1 mL para producir un punto final rosado que persiste no menos de 15 segundos (0,01 % como CH<sub>3</sub>COOH).

**Ensayo de dilución** - Medir 10 mL en una probeta de 100 mL con tapón de vidrio. Diluir con agua a 100 mL, insertar el tapón y mezclar: no se observa opalescencia o turbidez después de que la mezcla se ha dejado reposar a temperatura ambiente durante 2 horas.

**Agua** <120> - **Titulación volumétrica directa.** No más de 0,05 %.

**3-Metoxi-L-tirosina** - C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O - (PM: 229,2) - Polvo amarillo o blanco.

**Miristato de isopropilo** - C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> - (PM: 270,5) - Emplear *Miristato de isopropilo*. Para emplear como solvente en los procedimientos de ensayo para esterilidad, el miristato de isopropilo se ajusta a la siguiente especificación adicional:

**pH del extracto acuoso** - Transferir 100 mL a un tubo de centrífuga de 250 mL, agregar 10 mL de agua, cerrar el tubo con un cierre apropiado y agitar vigorosamente durante 60 minutos. Centrifugar la mezcla a 1.800 rpm durante 20 minutos, aspirar la fase superior (miristato de isopropilo) y determinar el pH de la fase acuosa: el pH no es menor de 6,5.

Si el miristato de isopropilo no se ajusta al ensayo de *pH del extracto acuoso* se puede adecuar para emplearse en procedimientos de ensayo de esterilidad del siguiente modo:

Empleando una columna de vidrio de 20 cm × 20 mm, agregar alúmina activada y apiso-

narla hasta una altura de 15 cm. Pasar 500 mL del miristato de isopropilo a través de la columna, emplear una leve presión positiva para mantener un caudal constante y emplear el eluato recolectado directamente en el procedimiento de ensayo de esterilidad.

**Miristicina** - (*5-Alil-1-metoxi-2,3-metilendioxi-benceno*) - C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> - (PM: 192,2) - Líquido oleoso, incoloro, prácticamente insoluble en agua; poco soluble en etanol; soluble en éter; miscible en tolueno y xileno.

**Densidad relativa** <160> - Aproximadamente 1,144, a 20 °C.

**Índice de refracción** <230> - Aproximadamente 1,540, a 20 °C.

**Intervalo de ebullición** (Ensayo para reactivos) - Entre 276 y 277 °C.

**Molibdato de sodio** - Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O - (PM: 242,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Molibdato de amonio** - (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub> · 4H<sub>2</sub>O - (PM: 1.235,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Monocloruro de iodo** - ICl - (PM: 162,4) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Monoetanolamina** - C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>NO - (PM: 61,1) - Líquido transparente, incoloro a débilmente amarillo, viscoso, con olor amoniacal. Miscible con agua, metanol y acetona. Funde aproximadamente a 9 °C.

**Valoración** - Pesar exactamente un pesafiltro con tapón de vidrio que contiene 25 mL de agua. Agregar aproximadamente 2 g de muestra, tapar, y nuevamente pesar con exactitud. Agregar 3 gotas de una mezcla indicadora preparada agregando 5 volúmenes de verde de bromocresol (SR) a 6 volúmenes de rojo de metilo (SR) (preparada a partir de clorhidrato de rojo de metilo) y titular con ácido clorhídrico 1 M (SV). Cada mililitro de ácido clorhídrico 1 M (SV) equivale a 61,08 mg de C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>NO. Contiene no menos de 99 %.

**Índice de refracción** <230> - Entre 1,453 y 1,455, a 20 °C.

**Residuo de ignición** <270> - Evaporar 20 g en un baño de vapor hasta sequedad y calcinar el residuo a 800 ± 25 °C durante 15 minutos: el residuo no pesa más de 1 mg (0,005 %).

**Monóxido de plomo** - (*Litargirio*) - PbO - (PM: 223,2) - Polvo amarillo pesado, amarillento o rojizo. Insoluble en agua y alcohol; soluble en ácido acético, ácido nítrico diluido y en soluciones calientes de hidróxidos alcalinos fijos.

**Valoración** - Pesar exactamente 300 mg, someter a ignición rápidamente en una mufla a

600 ± 50 °C y disolver mediante calentamiento con 10 mL de agua y 1 mL de ácido acético glacial. Diluir con 75 mL de agua, calentar a ebullición, agregar 50,0 mL de dicromato de potasio 0,1 N (SV) y calentar a ebullición durante 2 a 3 minutos. Enfriar, transferir a un matraz aforado de 200 mL con la ayuda de agua, completar a volumen con agua, mezclar y dejar sedimentar. Retirar 100,0 mL del líquido transparente, y transferir a un erlenmeyer con tapón de vidrio. Agregar 10 mL de ácido sulfúrico diluido y 1 g de ioduro de potasio, insertar el tapón, mezclar suavemente y dejar reposar durante 10 minutos. Titular el iodo liberado, que representa el exceso de dicromato, con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Cada mililitro de dicromato de potasio 0,1 N equivale a 7,440 mg de PbO. Contiene no menos de 98 %.

*Insolubilidad en ácido acético* - Disolver 2 g en 30 mL de ácido acético glacial diluido (1 en 2), calentar a ebullición suavemente durante 5 minutos, filtrar, lavar el residuo con ácido acético diluido y secar a 105 °C durante 2 horas: el residuo no pesa más de 10 mg (0,5 %).

*Sustancias no precipitadas por sulfuro de hidrógeno* - Precipitar completamente el plomo del

filtrado obtenido en el ensayo de *Insolubilidad en ácido acético* pasando sulfuro de hidrógeno a través del filtrado, filtrar y lavar el precipitado con 20 mL de agua. A la mitad del filtrado y lavados mezclados agregar 5 gotas de ácido sulfúrico, evaporar hasta sequedad y someter a ignición a 800 ± 25 °C durante 15 minutos: el residuo no pesa más de 5 mg (0,5 %).

*Sustancias volátiles* - Pesar exactamente 5 g y calentar fuertemente en un crisol de porcelana cubierto: no pierde más de 2,0 % de su peso.

**Morfolina** - (*Tetrahydro-1,4-oxazina*) - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO - (PM: 87,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Mucilago de almidón** - Triturar 0,5 g de almidón o almidón soluble en 5 mL de agua y agregar con agitación continua a suficiente agua para producir aproximadamente 100 mL. Someter a ebullición durante algunos minutos, enfriar y filtrar. Preparar en el momento de su uso.

Produce coloración azul con iodo libre en presencia de ioduro soluble.



## N

**Naftaleno** -  $C_{10}H_8$  - (PM: 128,2) - Placas prismáticas monoclinicas o escamas blancas o polvo. Una solución en éter de petróleo presenta una fluorescencia púrpura bajo la luz de una lámpara de arco de mercurio. Insoluble en agua; muy soluble en éter y en aceites fijos y volátiles; fácilmente soluble en benceno, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloroformo, aceite de oliva y tolueno; soluble en alcohol y metanol. Sublima a temperaturas por encima de la temperatura de fusión.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 80 y 81 °C.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Entre 217 y 219 °C.

**1,3-Naftalenodiol** - (*Naftoresorcinol*) - (PM: 160,2) -  $C_{10}H_6(OH)_2$  - Cristales o polvo blanco grisáceo a tostado. Fácilmente soluble en metanol; moderadamente soluble en agua, alcohol y éter.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 122 y 127 °C.

*Solubilidad en metanol* - Disolver 500 mg en 50 mL de metanol: la solución es transparente y completa.

**2,7-Naftalenodiol** - (*2,7-Dihidroxinaftaleno*) -  $C_{10}H_8O_2$  - (PM: 160,2) - Sólido cristalino o polvo casi blanco a amarillo. Se disuelve en acetona.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 187 y 191 °C.

**Naftilamina** - (*1-Naftilamina*) -  $C_{10}H_9N$  - (PM: 143,2) - Polvo cristalino blanco que toma color rosa por exposición a la luz y al aire. Poco soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol y éter. Conservar en envase inactivo.

*Punto de fusión* - Aproximadamente a 51 °C.

**Naftiletilendiamina, clorhidrato de** - (*Dihidrocloruro de N-(1-naftil)etilendiamina*) -  $C_{12}H_{16}Cl_2N_2$  - (PM: 259,2) - Polvo blanco o blanco amarillento; soluble en agua, poco soluble en alcohol.

**1-Naftol** - (*Alfanaftol*) -  $C_{10}H_7OH$  - (PM: 144,2) - Cristales o polvo cristalino algo rosado o incoloro, de olor característico. Insoluble en agua; soluble en alcohol y éter.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 95 y 97 °C.

*Solubilidad* - 1 g se disuelve en alcohol dando una solución transparente e incolora o casi incolora.

*Acidez* - Agitar ocasionalmente 1 g con 50 mL de agua durante 15 minutos y filtrar: el filtrado es neutro al tornasol.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,05 %.

**2-Naftol** - (*Betanaftol*) -  $C_{10}H_7OH$  - (PM: 144,2) - Laminillas blancas o polvo cristalino con un olor débil característico. Se decolora por exposición a la luz. Poco soluble en agua; soluble en alcohol, éter, cloroformo y en soluciones de hidróxidos alcalinos.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 121 y 123 °C.

*Solubilidad en alcohol* - Una solución de 1 g en 10 mL de alcohol es completa e incolora o prácticamente incolora.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,05 %.

*Acidez* - Agitar ocasionalmente 1 g con 50 mL de agua durante 15 minutos y filtrar: el filtrado es neutro al tornasol.

*1-Naftol* - Calentar a ebullición 100 mg con 10 mL de agua hasta disolución, enfriar y filtrar. Agregar al filtrado 0,3 mL de hidróxido de sodio 1 M y 0,3 mL de iodo 0,05 M: no se produce color violeta.

*Sustancias insolubles en amoníaco* (naftaleno, etc.) - Agitar 500 mg con 30 mL de amoníaco (SR): el 2-naftol se disuelve completamente y la solución presenta un color no más oscuro que un amarillo pálido.

**1-Naftolbencéina** - (*α-Naftolbencéina; Fenil bis(4-hidroxinaftil)metanol*) -  $C_{27}H_{20}O_3$  - (PM: 392,5) - Polvo rojo pardo o cristales pardo negro, soluble en ácido acético glacial y alcohol, prácticamente insoluble en agua.

**p-Naftolbencéina** -  $C_{27}H_{18}O_2$  - (PM: 374,4) - Polvo marrón rojizo. Emplear un reactivo de grado apropiado.

**Naftol disulfonato de potasio** - (*2-Naftol-6,8-dipotasio disulfonato*) -  $C_{10}H_6K_2O_7S_2$  - (PM: 380,4) - Emplear uno de grado apropiado.

**β-Naftoquinona-4-sulfonato sódico** -  $C_{10}H_5NaO_5S$  - (PM: 260,2) - Cristales o polvo cristalino amarillo a amarillo anaranjado. Soluble en agua; insoluble en alcohol.

*Pérdida por secado* <680> - Secar al vacío aproximadamente a 50 °C: no pierde más de 2,0 % de su peso.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 1 g de muestra seca con 3 mL de ácido sulfúrico: el residuo pesa entre 265 y 280 mg (entre 26,5 y 28,0 %).

**Naftoresorcinol** - (*1, 3-Dihidioresorcinol*) -  $C_{10}H_8O_2$  - (PM: 160,2) - Emplear uno de grado apropiado.

**Naranja G** - (*sal sódica del ácido betanaftol azobenceno disulfónico*) - (PM: 452,4) -  $C_6H_5N:NC_{10}H_4(OH)(SO_3Na)_2-2,6,8$  - Polvo de color anaranjado a rojo ladrillo o cristales de color rojo oscuro. Fácilmente soluble en agua, proporcionando una solución amarillo anaranjada; poco soluble en alcohol; insoluble en éter y cloroformo. El agregado de ácido tánico (SR) a una solución 1 en 500 no produce precipitación (*color ácido*). El agregado de ácido clorhídrico a una mezcla de 500 mg de polvo de cinc y 10 mL de una solución 1 en 500 produce decoloración. Cuando se filtra, el filtrado incoloro, por exposición al aire, no recupera su color original (*presencia de grupo azo*). Cuando se calienta, el Naranja G no produce deflagración (*distinción con colorantes nitro*). El agregado de cloruro de calcio o bario (SR) a una solución concentrada de Naranja G produce un precipitado cristalino coloreado. El agregado de ácido clorhídrico a una solución 1 en 500 no produce cambio; el agregado de hidróxido de sodio (SR) a una solución similar produce un color entre rojo amarillento y rojo profundo pero ningún precipitado. El Naranja G se disuelve en ácido sulfúrico con un color anaranjado a rojo amarillento. No se produce ningún cambio en el color al diluir esta solución con agua.

**Nicotinamida adenina dinucleótido** - Emplear uno de grado apropiado.

*Aptitud* - Cuando se emplea para el ensayo de acetaldehído, determinar si la pendiente que se obtiene del gráfico de absorbancia en función de la concentración es apropiada empleando acetaldehído reactivo, la absorbancia del blanco del reactivo no debe ser mayor de 0,01.

**Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-adenosina-5'-trifosfato, mezcla de** - Emplear uno de grado apropiado.

*Aptitud* - Cuando se emplea en la valoración de lactulosa, determinar si la pendiente que se obtiene del gráfico de absorbancia en función de la concentración es apropiada, empleando *Lactulosa SR-FA*, la absorbancia del blanco del reactivo no debe ser mayor de 0,020. El reactivo generalmente disponible contiene 64 mg de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato y 160 mg de adenosina-5'-trifosfato por vial. La mezcla está estabilizada y posee reguladores de pH. Para uso en la valoración de lactulosa se diluye con agua a 100 mL.

**Ninhidrina** - (*Tricetohidrindeno monohidrato*) -  $C_9H_4O_3 \cdot H_2O$  - (PM: 178,2) - Cristales blancos a blanco pardusco o polvo cristalino. Soluble en agua y alcohol; poco soluble en éter y cloroformo. Cuando

se calienta por encima de 100 °C, se torna rojo. Almacenar en envase inactivo.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 240 y 245 °C, con descomposición, en un baño precalentado a 220°C.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Inapreciable, determinado sobre 100 mg.

*Sensibilidad* - Preparar una solución de 10 mg de ácido aminoacético en 25 mL de agua. A 1 mL de esta solución agregar una solución de 50 mg de acetato de sodio en 2 mL de agua luego agregar 0,2 mL de una solución de 5 mg de ninhidrina en 1 mL de agua y calentar a ebullición la mezcla durante 1 a 2 minutos: se produce un color violeta que se vuelve intenso luego de unos pocos minutos en reposo.

**Níquel** - Ni - (PA: 58,69) - Emplear uno de grado apropiado.

**Nitrato cérico amónico** -  $Ce(NO_3)_4 \cdot 2NH_4NO_3$  - (PM: 548,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrato de amonio** -  $NH_4NO_3$  - (PM: 80,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrato de bario** -  $Ba(NO_3)_2$  - (PM: 261,3) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrato de cadmio** -  $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$  - (PM: 308,5) - Cristales incoloros, higroscópicos. Muy soluble en agua; soluble en alcohol.

*Materia insoluble* (Ensayo para reactivos) - No más de 1 mg, determinado sobre 20 g (0,005 %).

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,01 mg de Cl (0,001 %).

*Sulfato* (Ensayo para reactivos) - *Método II*. Disolver 12 g en 25 mL de ácido clorhídrico y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Agregar 15 mL de ácido clorhídrico y nuevamente evaporar hasta sequedad. Disolver el residuo en 100 mL de agua, filtrar y agregar 1 mL de ácido clorhídrico: el residuo pesa no más de 1,0 mg más que el residuo obtenido con un blanco (0,003 %).

**Cobre** - Disolver 500 mg en 10 mL de agua, agregar 10 mL de *Solución de citrato de amonio* (ver 600. *Límite de plomo*) y ajustar la reacción a pH aproximadamente 9 mediante el agregado de hidróxido de amonio 1 M (aproximadamente 30 mL). Agregar 1 mL de solución de dietilditiocarbamato de sodio (1 en 1000) y mezclar. Agregar 5 mL de alcohol amílico, agitar durante aproximadamente 1 minuto y dejar que las fases se separen: cualquier color amarillo en la fase de alcohol amílico no es más oscuro que el de un blanco al cual se ha agregado 0,01 mg de Cu (0,002%).

**Hierro** - Disolver 1 g en 15 mL de agua, agregar 2 mL de ácido clorhídrico y calentar a ebullición

durante 2 minutos. Enfriar, agregar aproximadamente 30 mg de persulfato de amonio y 15 mL de una solución de tiocianato de potasio en alcohol butílico (preparada disolviendo 10 g de tiocianato de potasio en 10 mL de agua, calentando la solución a aproximadamente 30 °C, diluyendo con alcohol butílico a 100 mL y agitando hasta clarificar). Agitar vigorosamente durante 30 segundos y dejar que las fases se separen: cualquier color rojo en la fase alcohólica clara no es más oscuro que el de un blanco al cual se ha agregado 0,01 mg de Fe (0,001 %).

**Plomo** - Disolver 1,0 g en 10 mL de agua, agregar 0,2 mL de ácido acético glacial y filtrar si fuera necesario. A 7 mL de agua, agregar 0,2 mL de ácido acético glacial y 3 mL de *Solución de plomo estándar* (ver 600. *Límite de plomo*) y mezclar para obtener un blanco. Luego agregar a cada solución 1,0 mL de solución de cromato de potasio (1 en 10) y mezclar: luego de 5 minutos, la solución muestra no es más turbia que el blanco (0,003 %).

**Sustancias no precipitadas por sulfuro de hidrógeno** - Disolver 2 g en 145 mL de agua, agregar 5 mL de ácido sulfúrico (1 en 10), calentar a ebullición y pasar una corriente rápida de sulfuro de hidrógeno a través de la solución a medida que ésta se enfría. Filtrar y, a 75 mL del filtrado transparente agregar 0,25 mL de ácido sulfúrico. Evaporar hasta sequedad y someter a ignición suavemente: el residuo no pesa más de 1 mg (0,1 %).

**Nitrato de calcio** -  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 236,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrato de circonilo** - Ver Circonilo, nitrato de.

**Nitrato de cobalto** -  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 291,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrato de litio** -  $\text{LiNO}_3$  - (PM: 69,0) - Cristales incoloros. Emplear uno de grado apropiado cuyo rótulo declare que no contiene menos de 97,0 %.

**Nitrato de magnesio** -  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 256,4) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrato de plata** -  $\text{AgNO}_3$  - (PM: 169,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrato de plomo** -  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  - (PM: 331,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrato de potasio** -  $\text{KNO}_3$  - (PM: 101,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrato de sodio** -  $\text{NaNO}_3$  - (PM: 85,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrato de tetrametilamonio** -  $(\text{CH}_3)_4\text{NNO}_3$  - (PM: 136,2) - Cristales blancos. Fácilmente soluble en agua.

**Nitrato de torio** -  $\text{Th}(\text{NO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 552,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrato férrico** -  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 404,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrato mercuríco** -  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  - (PM: 342,6) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrato mercurioso** -  $\text{HgNO}_3$  - (PM: 280,6) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrato de torio** -  $\text{Th}(\text{NO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 552,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrito de potasio** -  $\text{KNO}_2$  - (PM: 85,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrito de sodio** -  $\text{NaNO}_2$  - (PM: 69,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**4'-Nitroacetofenona** - (*p'*-Nitroacetofenona) -  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_3$  - (PM: 165,2) - Cristales amarillos.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada de la muestra en éter (aproximadamente 0,5  $\mu\text{L}$ ) en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de conductividad térmica y una columna de acero inoxidable 1,8 m  $\times$  4 mm con fase estacionaria constituida por aceite de dimetilpolisiloxano al 10 % sobre un soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanos superficiales.] Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 200 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 170 °C y se programa un ascenso de 3 °C por minuto hasta alcanzar 220 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de 4'-nitroacetofenona no es menor de 97 % del área total.

**Intervalo de fusión** <260> - Entre 78 y 80 °C.

**o-Nitroanilina** -  $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$  - (PM: 138,1) - Cristales amarillo anaranjados. Poco soluble en agua fría; soluble en agua caliente; fácilmente soluble en alcohol y cloroformo. Forma sales solubles en agua con ácidos minerales.

**Intervalo de fusión** <260> - Entre 71 y 72 °C.

**p-Nitroanilina** -  $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$  - (PM: 138,1) - Polvo amarillo brillante, cristalino. Insoluble en agua; soluble en alcohol y éter.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 146 y 148 °C.

*Solubilidad* - Porciones separadas de 1 g se disuelven en 30 mL de alcohol y en 40 mL de éter, respectivamente, dando soluciones transparentes o prácticamente transparentes.

*Residuo de ignición* (ensayo para reactivos) - No más de 0,2 %.

**Nitrobenzeno** -  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$  - (PM: 123,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**4-(p-Nitrobencil) piridina** -  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  - (PM: 214,2) - Cristales amarillos. Soluble en acetona.

*Materia insoluble* - Disolver 1 g en 10 mL de acetona: la solución es transparente y completa.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 71 y 74 °C.

**Nitrobenzaldehído** - (*2-Nitrobenzaldehído*) -  $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3$  - (PM: 151,1) - Agujas amarillas; fácilmente soluble en alcohol, soluble en éter, poco soluble en agua.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 42 °C.

**5-Nitro-1,10-fenantrolina** -  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$  - (PM: 225,2) - Polvo blanco, inodoro. Soluble en agua.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 198 y 200 °C.

*Aptitud como indicador redox* - Disolver 25 mg en un volumen mínimo de ácido sulfúrico diluido, agregar 10 mg de sulfato ferroso y diluir con agua a 100 mL: la solución es color rojo profundo y presenta un máximo de absorción a 510 nm. A 1,0 mL de la solución agregar 1,0 mL de sulfato cérico 0,01 M: desaparece el color rojo.

**Nitroferriicianuro de sodio** - (*Nitroprusiato de sodio*) -  $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{NO})(\text{CN})_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 298,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Nitrometano** -  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  - (PM: 61,0) - Líquido aceitoso. Soluble en agua, en alcohol, en éter y en dimetilformamida. Densidad relativa: aproximadamente 1,132. Las soluciones en agua son ácidas al tornasol.

*Índice de refracción* <230> - Aproximadamente 1,380, a 22 °C.

*Intervalo de ebullición* - Entre 101 y 103 °C.

*Residuo en evaporación* - Inapreciable, determinado sobre 50 mL.

**Nitroprusiato de sodio** - (*Pentosiano-nitrosilferrato (III) de disodio dihidratado*) -  $\text{Na}[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot \text{H}_2\text{O}$  - (PM: 298,0) - Polvo o cristales parojizos. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol.

**1-Nitroso-2-naftol** -  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$  - (PM: 173,2) - Polvo marrón a marrón amarillento. Insoluble en agua; soluble en alcohol, éter, tetracloruro de carbono y ácido acético.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 250 mg, previamente secados sobre gel de sílice hasta peso constante y exactamente pesados, a un erlenmeyer con tapón de vidrio y disolver en 10 mL de solución de hidróxido de sodio (1 en 10). Enfriar la solución en un baño de hielo, agregar ácido sulfúrico diluido (1 en 6) hasta que se forme un precipitado leve, permanente y la solución sea algo ácida. Agregar 3 g de yoduro de potasio, agitar hasta disolver, agregar 20 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 6), de inmediato insertar el tapón en el erlenmeyer y dejar reposar en la oscuridad durante 2 horas. Titular el yodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de tiosulfato de sodio 0,1 M equivale a 8,66 mg de  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$ . Contiene no menos de 95,0 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 109 y 111 °C.

*Residuo de ignición* (ensayo para reactivos) - No más de 0,2 %.

**Nonadecano** -  $\text{C}_{19}\text{H}_{40}$  - (PM: 268,5) - Sólido blanco.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de conductividad térmica y una columna de acero inoxidable de 1,8 m x 3 mm con una fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano al 5 % sobre un soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido y alcali. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales.] Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 330 y 300 °C, respectivamente. La temperatura del horno se mantiene inicialmente en 190 °C y se programa un aumento gradual hasta alcanzar 250 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de nonadecano no es menor de 99 % del área total.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 31,5 y 33,5 °C.

**DL-Norleucina** - (*Ácido DL-2-aminohexanoico*) -  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$  - (PM: 131,2) - Cristales brillantes. Soluble en soluciones ácidas; moderadamente soluble en agua y alcohol.

## O

**Octadecilsilano** - Este reactivo se forma *in situ* mediante reacción del soporte de columnas con un agente silanizante apropiado, como por ej., el octadecil triclorosilano.

**Octanofenona** -  $C_{14}H_{20}O$  - (PM: 204,3) - Líquido incoloro.

*Valoración* -

*Fase móvil* - Acetonitrilo y agua (7:3), filtrado y desgacificado.

*Procedimiento* - Inyectar aproximadamente 20  $\mu$ L en un cromatógrafo de líquidos apropiado (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector ultravioleta a 254 nm y una columna de 15,0 cm  $\times$  4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecil silano, químicamente unido a partículas de sílice porosa o micropartículas cerámicas, de 3 a 10  $\mu$ m de diámetro. El caudal es de aproximadamente 2 mL por minuto. El área del pico  $C_{14}H_{20}O$  no es menor de 99 % del área total.

*Índice de refracción* <260> - 1,5043, a 20 °C.

**1-Octanosulfonato de sodio** -  $C_8H_{17}NaO_3S$  - (PM: 216,3) - Emplear uno de grado apropiado.

**(p-ter-Octilfenoxi)nonaetoxietanol** - (*Polietilenglicol fenil nonil éter*) -  $C_{34}H_{62}O_{11}$  - (PM: 646,9) - Emplear uno de grado apropiado.

**(p-ter-Octilfenoxi)polietoxietanol** - Emplear uno de grado apropiado.

**Octil sulfato, sal sódica** -  $C_8H_{17}O_4SNa$  - (PM: 232,3) - Polvo blanco.

*Solubilidad* - 2 g se disuelven en 100 mL de agua.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 195 y 197 °C, con descomposición.

**Octoxinol 9** - Ver Agente humectante no iónico.

**Octoxinol 10** - ( $\alpha$ -[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]-w-hidroxipropil(oxietileno)) -  $C_{34}H_{62}O_{11}$  - (PM: 647,0) - Líquido transparente, amarillo pálido, viscoso, miscible con acetona, agua y alcohol. Soluble en tolueno. Conservar en envase hermético.

**Oleamida** - ((z)-Octadec-9-enamida) -  $C_{18}H_{35}NO$  (PM: 281,5) - Polvo o granulado blanco o amarillento. Prácticamente insoluble en agua; muy soluble en cloruro de metileno; soluble en etanol.

*Punto de fusión* - Aproximadamente a 80 °C.

**Oleato de metilo** -  $C_{19}H_{36}O_2$  - (PM: 296,5) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar recubierta con una capa 1  $\mu$ m de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 230 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 280 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de  $C_{19}H_{36}O_2$  no es menor de 99 % del área total.

*Índice de refracción* <230> - 1,452, a 20 °C.

**Orcinol** - (5-Metilresorcinol) -  $C_7H_8O_2 \cdot H_2O$  - (PM: 142,2) - Cristales de color blanco a canela brillante.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 60 mg, exactamente pesados, a un matraz aforado de 100 mL, disolver en metanol, completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con metanol y mezclar. Determinar la absorbancia de la solución en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 273 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando metanol como blanco. A partir de la absorbancia observada, calcular la absorptividad (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*): la absorptividad no es menor de 13,2, correspondiente a no menos de 98 % de  $C_7H_8O_2 \cdot H_2O$ .

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 58 y 61 °C.

**Ortofenantrolina** - Ver 1,10-Fenantrolina.

**Oxalato de amonio** -  $(NH_4)_2C_2O_4 \cdot H_2O$  - (PM: 142,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Oxalato de sodio** -  $Na_2C_2O_4$  - (PM: 134,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**3,3'-Oxidipropionitrilo** -  $O(CH_2CH_2CN)_2$  - (PM: 124,1) - Líquido transparente, incoloro a algo amarillo. Índice de refracción: aproximadamente 1,446, a 20 °C.

*Intervalo de ebullición* - Entre 174 y 176 °C, a 10 mm Hg.

**Óxido de aluminio lavado con ácido** - (*Alúmina especialmente preparada para emplear en análisis cromatográfico*) - Polvo blanco o gránulos finos prácticamente blancos. Muy higroscópico. Almacenar en envases de cierre perfecto.

**pH** - El pH de una pasta espesa bien mezclada de 5 g en 150 mL de agua libre de amoníaco, luego de 10 minutos en reposo, se encuentra entre 3,5 y 4,5.

**Pérdida por ignición** - Pesar exactamente 1 g y calcinar, preferentemente en una mufla, entre 800 y 825 °C, hasta peso constante: no pierde más de 5,0 % de su peso.

**Sílice** - Fundir 500 mg con 10 g de bisulfato de potasio durante 1 hora en un crisol de platino, enfriar y disolver en agua caliente: no se obtiene más que una cantidad pequeña de materia insoluble.

**Aptitud para adsorción cromatográfica** - Disolver 50 mg de *o*-nitroanilina en benceno para obtener 50,0 mL. Diluir 10 mL de la solución resultante con benceno a 100,0 mL y mezclar (*Solución A*).

De inmediato, pesar rápido aproximadamente 2 g ( $\pm 0,005$ ) de muestra en un pesafiltro y transferirlo a un tubo de ensayo seco, con tapón de vidrio. Agregar 20,0 mL de *Solución A*, tapar, agitar vigorosamente durante 3 minutos y dejar sedimentar. Transferir 10 mL de la solución sobrenadante transparente a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con benceno y mezclar (*Solución B*). Determinar las absorbancias de las *Soluciones A* y *B*, a 395 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando benceno como blanco. Calcular la cantidad absorbida, en mg por g de muestra, por la fórmula siguiente:

$$[2(1 - A_B/A_A)]/P$$

en la cual,  $A_A$  y  $A_B$  son las absorbancias de las *Soluciones A* y *B*, respectivamente y  $P$  es el peso, en g, de óxido de aluminio. Cada gramo de óxido de aluminio absorbe no menos de 0,3 mg de *o*-nitroanilina.

**Óxido de cinc** - ZnO - (PM: 81,4) - Polvo amorfo, ligero y blanco o débilmente blanco-amarillento, sin aglomerados. Prácticamente insoluble en agua y alcohol. Se disuelve en ácidos minerales diluidos.

**Óxido de deuterio** - (*Agua deuterada*) - D<sub>2</sub>O - (PM: 20,03) - Emplear uno de grado apropiado que tiene una pureza isotópica mínima de 99,8 % para el átomo de deuterio.

**Óxido de holmio** - Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub> - (PM: 377,9) - Polvo amarillento. Prácticamente insoluble en agua.

**Óxido de magnesio** - MgO - (PM: 40,3) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Óxido de magnesio para cromatografía** - Emplear uno de grado apropiado.

**Óxido de mesitilo** - C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O - (PM: 98,1) - Líquido incoloro.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,25 mm recubierta con una capa de 1  $\mu$ m de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 150 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene en 50 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 200 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O no es menor de 98 % del área total.

**Índice de refracción <230>** - Entre 1,443 y 1,447, a 20 °C.

**Óxido de plata** - Ag<sub>2</sub>O - (PM: 231,7) - Polvo pesado negro pardusco, inodoro. Se descompone lentamente por exposición a la luz. Absorbe dióxido de carbono cuando se humedece. Prácticamente insoluble en agua; fácilmente soluble en ácido nítrico diluido y amoníaco; insoluble en alcohol. Almacenar en envases bien cerrados; no exponer a vapores de amoníaco ni a sustancias fácilmente oxidables.

**Valoración** - Disolver aproximadamente 500 mg, previamente secados a 120 °C durante 3 horas y exactamente pesados, en una mezcla de 20 mL de agua y 5 mL de ácido nítrico. Diluir con agua a 100 mL, agregar 2 mL de sulfato férrico amónico (SR) y titular con tiocianato de amonio 0,1 M (SV) hasta un color pardo rojizo permanente. Cada mililitro de tiocianato de amonio 0,1 M equivale a 11,59 mg de Ag<sub>2</sub>O. No contiene menos de 99,7 % de Ag<sub>2</sub>O.

**Pérdida por secado** - Secar a 120 °C durante 3 horas: no pierde más de 0,25 % de su peso.

**Nitrato** - A 500 mg, agregar 30 mg de carbonato de sodio y 2 mL de ácido fenoldisulfónico (SR), mezclar y calentar en un baño de vapor durante 15 minutos. Enfriar, agregar con precaución 20 mL de agua, alcalinizar con amoníaco (SR) y diluir con agua a 30 mL: ningún color que produzca la solución muestra es más intenso que el producido por un control que contenga 0,01 mg de NO<sub>3</sub> (0,002 %).

**Sustancias insolubles en ácido nítrico** - Disolver 5 g en una mezcla de 5 mL de ácido nítrico y 10 mL de agua, diluir con agua a aproximadamente 65 mL y filtrar el residuo no disuelto en un crisol filtrante previamente pesado (retener el filtrado para el ensayo de *Sustancias no precipitadas por ácido clorhídrico*). Lavar el crisol con agua hasta que el último lavado no presente opalescencia con 1 gota de ácido clorhídrico y secar a 105 °C hasta peso constante: el residuo no pesa más de 1 mg (0,02 %).

**Sustancias no precipitadas por ácido clorhídrico** - Diluir el filtrado obtenido en el ensayo de *Sus-*

*tancias insolubles en ácido nítrico* con agua a 250 mL, calentar a ebullición y agregar, ácido clorhídrico gota a gota, suficiente para precipitar toda la plata (aproximadamente 5 mL), evitando cualquier exceso. Enfriar, diluir con agua a 300 mL y dejar reposar durante toda la noche. Filtrar, evaporar 200 mL del filtrado en una cápsula de porcelana, previamente pesada, hasta sequedad y someter a ignición: el residuo no pesa más de 1,7 mg (0,05 %).

*Alcalinidad* - Calentar 2 g con 40 mL de agua en un baño de vapor durante 15 minutos, enfriar y diluir con agua a 50 mL. Filtrar, descartando los

primeros 10 mL del filtrado. Agregar a 25 mL del filtrado posterior, 2 gotas de fenolftaleína (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,02 M (SV) hasta la desaparición de cualquier color rosado: no se consume más de 0,20 mL (0,016 % como NaOH).

**Óxido de trioctilfosfina** -  $C_{24}H_{51}PO$  - (PM: 386,6) Polvo blanco, cristalino. Insoluble en agua; soluble en solventes orgánicos.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 54 y 56 °C.

**Óxido mercúrico amarillo** -  $HgO$  - (PM: 216,6) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

## P

**Paladio catalizador** - Emplear uno de grado apropiado.

**Palmitato de retinilo** -  $C_{36}H_{60}O_2$  - (PM: 524,9) - Líquido amarillo.

*Valoración* -

*Fase móvil* - Acetonitrilo y tetrahidrofurano (55:15).

*Procedimiento* - Inyectar aproximadamente 10  $\mu$ l en un cromatógrafo de líquidos apropiado (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector ultravioleta a 320 nm y una columna de 15 cm  $\times$  4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas de sílice porosa o micropartículas cerámicas, de 3 a 10  $\mu$ m de diámetro. El caudal es de aproximadamente 1 mL por minuto. El área del pico de  $C_{36}H_{60}O_2$  no es menor de 93 % del área total.

**Pantotenato de calcio, dextrógiro** - Emplear *Pantotenato de calcio*.

**Papel de filtro cuantitativo** - Para el Papel de bromuro mercuríco empleado para el ensayo de arsénico, emplear papel de filtro lavado con ácido, de bajo contenido de cenizas y calidad apropiada.

**Papel inodoro absorbente** - Ver Papel de filtro cuantitativo.

**Paraformaldehído** -  $(CH_2O)_n$  - Polvo blanco, fino, de olor característico a formaldehído.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 1 g, exactamente pesado, a un erlenmeyer de 250 mL que contiene 50,0 mL de hidróxido de sodio 1 M (SV) y mezclar agitando por rotación. De inmediato y lentamente, agregar 50 mL de peróxido de hidrógeno (SR), previamente neutralizado con azul de bromotimol, a través de un embudo. Luego de que la reacción se modera, lavar el embudo y la pared interna del erlenmeyer con agua, dejar la solución en reposo durante 30 minutos, agregar azul de bromotimol (SR) y titular el exceso de álcali con ácido sulfúrico 0,5 M (SV). Cada mililitro de hidróxido de sodio 1 M equivale a 30,03 mg de HCHO. Contiene no menos de 95 %.

*Residuo de ignición* - No más de 0,1 %.

*Solubilidad en amoníaco* - Disolver 5 g en 50 mL de amoníaco (SR): la solución es prácticamente transparente e incolora.

*Reacción* - Agitar 1 g con 20 mL de agua durante aproximadamente 1 minuto y filtrar: el filtrado es neutro al tornasol.

**Penicilinasas** - Ver Beta-lactamasas.

**Pentacianoamino ferrato trisódico** - (PM: 271,9) -  $Na_3[Fe(CN)_5NH_3]$  - Polvo amarillo a marrón. Soluble en agua.

*Solubilidad* - Disolver 500 mg en 50 mL de agua y dejar reposar durante 1 hora: la solución es transparente y libre de materia extraña.

*Sensibilidad* -

*Solución estándar de 1,1-dimetilhidracina* - Transferir 500 mL de agua a un matraz aforado de 1 litro y agregar desde una bureta 1,27 mL de 1,1-dimetilhidracina anhidra. Completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10 mL de esta solución en un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con agua. Cada mililitro de esta solución equivale a 100  $\mu$ g de 1,1-dimetilhidracina.

*Solución reguladora* - Transferir 4,8 g de ácido cítrico monohidratado a un matraz aforado de 1 litro, disolver en agua, agregar 14,6 g de fosfato de sodio, agitar por rotación hasta disolver y completar a volumen con agua.

*Preparación muestra* - Disolver 100 mg de Pentacianoamino ferrato trisódico en 100 mL de agua.

*Procedimiento* - A cada uno de cinco matraces aforados de 25 mL transferir 0; 0,25; 0,50; 1,0 y 1,5 mL, respectivamente, de *Solución estándar de 1,1-dimetilhidracina*. Agregar a cada matraz 15 mL de *Solución reguladora* y agitar por rotación para mezclar. Transferir a cada matraz, 2 mL de *Preparación muestra*, mezclar, completar a volumen con *Solución reguladora* y dejar en reposo durante 1 hora. Determinar las absorbancias de las soluciones resultantes, en celdas de 1 cm, a 500 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando la solución que no contenga *Solución estándar de 1,1-dimetilhidracina* como blanco. Graficar absorbancia en función de la concentración del estándar y trazar la curva que mejor ajuste. El gráfico es lineal y la absorbancia de la solución de 150  $\mu$ g no debe ser menor de 0,65.

**Pentacloruro de antimonio** -  $SbCl_5$  - (PM: 299,0) Líquido transparente, amarillo rojizo, aceitoso, higroscópico, cáustico. Emite gases al aire húmedo y solidifica mediante absorción de una molécula de agua. Se descompone con agua. Soluble en ácido clorhídrico diluido y cloroformo. Hierve aproximadamente a 92 °C, a una presión de 30 mm Hg y tiene una densidad relativa de aproximadamente 2,34, a 25°C.

*Precaución* - *El Pentacloruro de antimonio causa quemaduras severas y el vapor es peligroso.*

*Valoración* - Pesar exactamente un erlenmeyer con tapón de vidrio de 125 mL, transferir de inme-



diato aproximadamente 0,3 mL de muestra y pesar nuevamente. Disolver con 20 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 5) y agregar 10 mL de solución de ioduro de potasio (1 en 10) y 1 mL de disulfuro de carbono. Titular el yodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV). El color pardo gradualmente desaparecerá de la solución y las últimas trazas de yodo libre se recogerán en el disulfuro de carbono, dando un color rosado. Cuando desaparece este color rosado se ha llegado el punto final. Cada mililitro de tiosulfato de sodio 0,1 M equivale a 14,95 mg de  $\text{SbCl}_5$ . Contiene no menos de 99,0 % de  $\text{SbCl}_5$ .

**Sulfato** (Ensayo para reactivos) - *Método II*. Disolver 4,3 mL (10 g) en un volumen mínimo de ácido clorhídrico, diluir con agua a 150 mL, neutralizar con hidróxido de amonio y filtrar. Agregar al filtrado 2 mL de ácido clorhídrico: la solución con 10 mL de cloruro de bario (SR) produce no más de 1,3 mg de residuo, corregido por un ensayo en blanco (0,005%).

**Arsénico** - Agregar 10 mL de una solución recientemente preparada de 20 g de cloruro estañoso en 30 mL de ácido clorhídrico, a 100 mg de muestra disuelta en 5 mL de ácido clorhídrico. Mezclar, transferir a un tubo de Nessler y dejar reposar durante 30 minutos. Cualquier color en la solución de la muestra no debe ser más oscuro que el de un control que contiene 0,02 mg de arsénico (As), tratado de la misma manera que la muestra, cuando se observa desde arriba sobre una superficie blanca (0,02 % de As).

**Hierro <580>** - Al residuo del ensayo de *Sustancias no precipitadas por sulfuro de hidrógeno* agregar 2 mL de ácido clorhídrico y 5 gotas de ácido nítrico y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Tomar el residuo en 2 mL de ácido clorhídrico y diluir con agua a 47 mL: la solución no presenta más de 0,01 mg de Fe (0,001 %).

**Otros metales pesados (como Pb)** - Disolver el precipitado en el papel de filtro, del ensayo *Sustancias no precipitadas por sulfuro de hidrógeno*, con 75 mL de una solución que contiene 6 g de sulfuro de sodio y 4 g de hidróxido de sodio disueltos en agua y diluidos con agua a 100 mL. Recolectar el filtrado en el erlenmeyer original que contiene el resto del precipitado de sulfuro. Calentar la solución para disolver los sulfuros solubles y dejar que sedimenten los sulfuros insolubles. Filtrar, lavar con sulfuro de hidrógeno (SR) y disolver el precipitado que permanece en el papel de filtro con 10 mL de ácido clorhídrico diluido caliente. Diluir el filtrado con agua a 50 mL. Neutralizar una porción de 25 mL de esta solución con hidróxido de sodio 1 M y agregar 1 mL de ácido acético 1 M y 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR). Cualquier color pardo

no debe exceder el producido por 0,05 mg de plomo iónico en un volumen igual de solución que contiene 1 mL de ácido acético 1 M y 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR) (0,005 %).

**Sustancias no precipitadas por sulfuro de hidrógeno (como  $\text{SO}_4$ )** - Disolver 0,90 mL (2 g) en 5 mL de ácido clorhídrico y diluir con 95 mL de agua. Precipitar el antimonio completamente con sulfuro de hidrógeno, dejar que el precipitado sedimente y filtrar, con cuidado de no transferir gran parte del precipitado al papel de filtro. [NOTA: retener el precipitado]. A 50 mL del filtrado, agregar 0,5 mL de ácido sulfúrico, evaporar en un crisol de porcelana, previamente pesado, hasta sequedad e incinerar a  $800 \pm 25$  °C durante 15 minutos. [NOTA: retener el residuo.] El peso del residuo de ignición no debe ser más de 0,0010 g mayor que el peso obtenido con un blanco (0,10 %).

**Pentadecano** -  $\text{C}_{15}\text{H}_{32}$  - (PM: 212,4) - Líquido incoloro.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m  $\times$  0,25 mm recubierta con una capa de 1  $\mu\text{m}$  de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 280 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 180 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 280 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico  $\text{C}_{15}\text{H}_{32}$  no es menor de 99 % del área total.

**Índice de refracción <230>** - Entre 1,430 y 1,434, a 20 °C.

**Pentano** - (*n-Pentano*) -  $\text{C}_5\text{H}_{12}$  - (PM: 72,2) - Líquido transparente, incoloro, inflamable. Poco soluble en agua. Miscible con alcohol, éter y con varios solventes orgánicos. Densidad relativa: aproximadamente 0,62.

**Intervalo de ebullición** (Ensayo para reactivos) - No menos de 95 % destila entre 34 y 36 °C.

**1-Pentanosulfonato de sodio** - (PM: 192,2) -  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NaO}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$  - Sólido blanco, cristalino. Soluble en agua.

**Solubilidad** - 1 g disuelto en 25 mL de agua, produce una solución transparente y completa.

**Agua <120>** - *Titulación volumétrica directa*. No más de 2,0 %.

**Pentóxido de fósforo** - (*Anhídrido fosfórico*) -  $\text{P}_2\text{O}_5$  - (PM: 141,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Pentóxido de vanadio** -  $\text{V}_2\text{O}_5$  - (PM: 181,9) - Polvo fino amarillo a amarillo anaranjado. Poco

soluble en agua; soluble en ácidos concentrados y en álcalis; insoluble en alcohol.

**Valoración** - Transferir aproximadamente 400 mg, exactamente pesados, a un erlenmeyer de 500 mL y agregar 150 mL de agua y 30 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 2). Calentar a ebullición la solución sobre una placa calefactora durante 5 minutos, agregar 50 mL de agua y continuar calentando a ebullición hasta obtener una solución amarilla. Transferir la placa calefactora y el erlenmeyer a una campana extractora bien ventilada y burbujear dióxido de azufre a través de la solución durante 10 minutos o hasta que la solución sea de color azul claro brillante. Lavar el tubo de salida del gas con unos mL de agua luego burbujear dióxido de carbono a través de la solución durante 30 minutos mientras se continúa calentando a ebullición la solución suavemente. Enfriar la solución a aproximadamente 80 °C y titular con permanganato de potasio 0,1 N (SV) hasta punto final anaranjado amarillo. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de permanganato de potasio 0,1 N equivale a 9,095 mg de  $V_2O_5$ . Contiene no menos de 99,5 %.

**P-EPQ** - Mezcla de siete compuestos, correspondientes al producto de reacción del fosfito de di-*ter*-butilo con tricloruro de difósforo, en su reacción con bifenilo y 2,4-bis(1,1-dimetil)fenol.

**Pepsina** - Emplear *Pepsina (Preparaciones de enzima)*, con una actividad de 1,0 a 1,17 unidades de Pepsina por mg. La pepsina de actividad mayor puede reducirse a esta actividad mezclándola con pepsina de actividad inferior o con lactosa.

**Peptona seca** - (*Peptona de carne*) - Polvo pardo a amarillo rojizo, de olor característico pero no pútrido. Soluble en agua, con formación de una solución pardo amarillenta que tiene una reacción levemente ácida; insoluble en alcohol y éter.

**Compuestos nitrogenados** (Ensayo para reactivos) - Determinar por el método de Kjeldahl, empleando una muestra previamente secada a 105 °C hasta peso constante: contiene entre 14,2 y 15,5 % de N, que corresponde a no menos de 89 % de proteína.

**Residuo de ignición** (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 500 mg con 1 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 25 mg (5,0 %).

**Pérdida por secado <680>** - Secar a 105 °C hasta peso constante: no pierde más de 7,0 % de su peso.

**Proteína coagulable** - Calentar una solución filtrada (1 en 20) a ebullición: no se forma precipitado.

**Proteasas** - Mezclar 5 mL de una solución filtrada (1 en 10) con 20 mL de una solución filtrada

de sulfato de cinc (preparada disolviendo 50 g de la sal en 35 mL de agua): sólo se forma un precipitado leve en forma de flóculos.

**Perclorato de litio** -  $LiClO_4$  - (PM: 106,4) - Cristales pequeños, blancos. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol, acetona, éter y acetato de etilo.

**Materia insoluble** (Ensayo para reactivos) - No más de 1 mg, determinado sobre 20 g disueltos en 200 mL de agua (0,005 %).

**pH** - Entre 6,0 y 7,5, en una solución de 10 g en 200 mL de amoníaco y agua.

**Cloruro** (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,03 mg de Cl (0,003 %).

**Sulfato** (Ensayo para reactivos) - *Método II*. Disolver 40 g en 300 mL de agua, agregar 2 mL de ácido clorhídrico y calentar la solución a ebullición. Agregar 5 mL de cloruro de bario (SR), digerir en un baño de vapor durante 2 horas y dejar reposar durante toda la noche. Si se forma precipitado, filtrar, lavar e incinerar: el residuo no pesa más de 1 mg (0,001 %).

**Metales pesados** (Ensayo para reactivos) - No más de 5 ppm.

**Hierro** - Disolver 1 g en agua y diluir con agua a 20 mL. Agregar 1 mL de solución de clorhidrato de hidroxilamina (1 en 10), 4 mL de una solución acidificada de ortofenantrolina y 1 mL de solución de acetato de sodio (1 en 10) y dejar reposar durante 1 hora: cualquier color rojo producido no es más oscuro que el de un control que contiene 0,005 mg de Fe (5ppm).

**Perclorato de magnesio anhidro** -  $Mg(ClO_4)_2$  - (PM: 223,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Perclorato de plomo** -  $Pb(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$  - (PM: 460,2) - Cristales blancos.

**Valoración** - Transferir aproximadamente 1,8 g, exactamente pesados, a un envase apropiado y disolver en 50 mL de agua. Pasar la solución a través de una columna apropiada corta de intercambio catiónico, recolectando el eluato en un envase apropiado. Lavar la columna con agua hasta que el eluato sea neutro frente al papel de tornasol azul y combinar los lavados con el primer eluato. Agregar 5 gotas de fenoltaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1M (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer la correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 23,07 mg de  $Pb(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$ .

**Perclorato de potasio** -  $KClO_4$  - (PM: 138,6) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Perclorato de sodio** -  $NaClO_4 \cdot H_2O$  - (PM:140,5) Cristales incoloros, deliquescentes. Se

descompone aproximadamente a 150 °C. Soluble en alcohol al 95%.

**Valoración** - Secar aproximadamente 1,5 g en un desecador al vacío a 80 °C hasta peso constante. Pesar exactamente alrededor de 750 mg de muestra, previamente secada y pulverizada, y mezclarlos con 5 g de nitrito de sodio pulverizado en un crisol de níquel, cubrir el crisol y calentar sobre llama libre hasta que la mezcla se funde totalmente. Mantener en este estado, sin elevar la temperatura, durante 30 minutos. Dejar enfriar, agregar 20 mL de agua caliente y digerir hasta que el material fundido se disuelva. Filtrar a un matraz aforado de 200 mL, lavar minuciosamente cualquier material no disuelto con agua caliente, enfriar, completar a volumen con agua y mezclar.

Transferir 50,0 mL de la solución a un erlenmeyer con tapón de vidrio de 250 mL, agregar 25,0 mL de nitrato de plata 0,1 M (SV), agregar lentamente 6 mL de ácido nítrico diluido (1 en 6) y calentar en un baño de vapor para expulsar los óxidos de nitrógeno. Enfriar, agregar 3 mL de nitrobenzeno, agitar vigorosamente durante 1 a 2 minutos, agregar 4 mL de sulfato férrico amónico (SR) y titular el exceso de nitrato de plata con tiocianato de amonio 0,1 M (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de nitrato de plata 0,1 M equivale a 12,24 mg de NaClO<sub>4</sub>. Contiene no menos de 98,0 % de NaClO<sub>4</sub>.

**Materia insoluble** - Disolver 10 g en 50 mL de agua, calentar a ebullición y filtrar a través de un crisol previamente pesado de vidrio sinterizado. Lavar perfectamente con agua, lavando el vaso de precipitados minuciosamente. Secar a 105 °C durante 2 horas y pesar. El peso del residuo insoluble no es mayor de 1 mg (0,01 %).

**Clorato y cloruro (como Cl)** - Disolver 1 g en 10 mL de agua, agregar 1 mL de sulfato ferroso 0,1 N y calentar en un baño de vapor durante 15 minutos. Enfriar, diluir con agua a 50 mL y agregar 1 mL de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata (SR). Cualquier turbidez no excede la producida por 0,1 mg de cloruro (Cl) contenido en un blanco tratado en forma similar (0,01 % de Cl).

**Sulfato** - Disolver 1 g en 10 mL de agua y agregar 0,05 mL de ácido clorhídrico diluido y 1 mL de cloruro de bario (SR). Cualquier turbidez producida en 10 minutos no excede la producida por un blanco que contenga 0,05 mg de SO<sub>4</sub> (0,005 %).

**Calcio** - Disolver 500 mg en 10 mL de agua caliente, agregar 0,25 mL de amoníaco (SR) y 3 mL de oxalato de amonio (SR) y mantener la solución en caliente. No se produce turbidez en 5 minutos (aproximadamente 0,02 %).

**Metales pesados** (Ensayo para reactivos) - Disolver 1 g en 25 mL de agua. No más de 0,002 %.

**Perclorato de tetraetilamonio** - (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> - (PM: 229,7) - Cristales blancos. Soluble en agua. Emplear uno de grado apropiado.

**Periodato de potasio** - (*Metaperiodato de potasio*) - KIO<sub>4</sub> - (PM: 230,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Periodato de sodio** - (*Metaperiodato de sodio*) - NaIO<sub>4</sub> - (PM: 213,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Permanganato de potasio** - KMnO<sub>4</sub> - (PM: 158,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Peróxido de hidrógeno al 30 %** - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - (PM: 34,0) - Emplear *Agua oxigenada concentrada*.

**Peróxido de sodio** - Na<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - (PM: 78,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Persulfato de amonio** - (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - (PM: 228,2) Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Persulfato de potasio** - K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - (PM: 270,3) - Emplear peroxidisulfato de potasio grado reactivo.

**2-Picolina** - C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N - (PM: 93,1) - Líquido incoloro a amarillento.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 2 m × 2 mm con fase estacionaria líquida constituida por un compuesto de polietilenglicol al 20 % (p.m.p aproximadamente 15.000 [NOTA: un compuesto de polietilenglicol de alto peso molecular con un ligando diepóxido]), sobre un soporte preparado con ladrillo refractario molido y calcinado o quemado, con una arcilla como aglutinante, por arriba de los 900 °C con lavado ácido posterior, la cual puede ser silanizada, de malla 80 a 100. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 140 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 90 °C y se programa un ascenso de 3 °C por minuto hasta 140 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N no es menor de 98 % del área total.

**Índice de refracción** - 1,500 ± 0,002, a 20 °C.

**Pícrico, ácido** - Ver *Ácido Pícrico*.

**Piedra pómez** - Sustancia de origen volcánico que consta principalmente de silicatos complejos de aluminio y metales alcalinos. Existe como masas muy livianas, duras, ásperas, porosas, grises o como

un polvo color gris. Es insoluble en agua y no es atacado por ácidos diluidos.

*Sustancias solubles en agua y en ácidos* - En un balón equipado con un refrigerante, calentar a ebullición 2,0 g de piedra pómez pulverizada con 50 mL de ácido clorhídrico diluido durante 30 minutos. Enfriar y filtrar. A la mitad del filtrado, agregar 5 gotas de ácido sulfúrico, evaporar hasta sequedad, someter a ignición y pesar: el residuo no pesa más de 60 mg (6,0 %).

**Piperidina** -  $C_5H_{11}N$  - (PM: 85,2) - Líquido incoloro. Miscible con agua y alcohol. Densidad relativa: aproximadamente 0,860.

*Temperatura de solidificación* <180> - Entre 12 y 15 °C.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - No menos de 95 % destila entre 104 y 106 °C.

*Índice de refracción* <230> - Aproximadamente 1,454.

**Pireno** -  $C_{16}H_{10}$  - (PM: 202,3) - Cristales de color entre blanco y amarillo claro.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 9 mg, exactamente pesados, a un matraz aforado de 100 mL, disolver en metanol, completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 2,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con metanol y mezclar. Determinar la absorbancia de la solución en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 238 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando metanol como blanco. Calcular la absorbancia (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*): la absorbancia no es menor de 432,9, correspondiente a no menos de 98 % de  $C_{16}H_{10}$ .

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 149 y 153 °C, con un intervalo de fusión de 2 °C.

**1-(2-Piridilazo)-2-naftol** -  $C_{15}H_{11}N_3O$  - (PM: 249,3) - Cristales estables, rojo anaranjado. Poco soluble en agua; soluble en alcohol y en soluciones calientes de álcalis diluidos.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 140 y 142 °C.

*Sensibilidad* - Agregar 0,1 mL de una solución (1 en 1.000) en alcohol a una mezcla de 10 mL de agua y 1 mL de una solución reguladora preparada mezclando 80 mL de ácido acético 0,2 M y 20 mL de solución de acetato de sodio (8,2 en 100) y mezclar. A esta solución agregar 1 mL de una mezcla de 1 mL de sulfato cúprico (SR) y 2 mL de agua y mezclar: el color cambia de amarillo a rojo.

**Piridina** -  $C_5H_5N$  - (PM: 79,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Piridina seca** - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Piroantimoniato de potasio** - (*Hexahidroxian-timoniato de potasio*) -  $KSbO_3 \cdot 3H_2O$  - (PM: 262,9) - Cristales blancos o polvo cristalino blanco. Ligeramente soluble en agua. Emplear uno de grado apropiado.

**Pirofosfato de potasio** -  $K_4P_2O_7$  - (PM: 330,3) - Gránulos incoloros deliquescentes. Fácilmente soluble en agua; insoluble en alcohol.

**Pirofosfato de sodio** -  $Na_4P_2O_7$  - (PM: 265,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Pirogalol** -  $C_6H_3(OH)_3$  - (PM: 126,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Pirosulfato de potasio** - Generalmente disponible como una mezcla de piro sulfato de potasio ( $K_2S_2O_7$ ) y bisulfato de potasio ( $KHSO_4$ ) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Pirrol** -  $C_4H_5N$  - (PM: 67,1) - Líquido transparente, incoloro cuando está recientemente destilado, tornándose amarillo en unos pocos días. Tiene un olor característico. Densidad relativa: aproximadamente 0,94. Insoluble en agua; soluble en alcohol y éter.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - No menos de 90 % destila entre 128 y 132 °C.

**Pirrolidinatiocarbamato de amonio** - (*1-pirrolidinilditioformiato de amonio*) -  $C_5H_{12}N_2S_2$  - (PM: 164,3) - Polvo cristalino blanco o amarillo pálido. Moderadamente soluble en agua; muy poco soluble en alcohol. Conservar en un envase que contenga un trozo de carbonato de amonio envuelto en una gasa.

**Piruvato de sodio** -  $CH_3COCO_2Na$  - (PM: 110,0) - Polvo o sólido cristalino blanco o prácticamente blanco. Soluble en agua.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 300 mg, exactamente pesados, a un vaso de precipitados para titulación de paredes altas, agregar 150 mL de ácido acético glacial y agitar hasta disolución. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente, empleando un electrodo de vidrio y un electrodo de calomel modificado para emplear cloruro de tetrametilamonio 0,1 N en metanol como electrolito. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 11,00 mg de  $CH_3COCO_2Na$ . Contiene no menos de 98,0 %.

*Solubilidad* - Disolver 1,5 g en 25 mL de agua: la solución es transparente y completa.

*Ácido libre* - Disolver 10 g en 150 mL de agua y titular con hidróxido de sodio 0,5 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente: no se

requieren más de 2,8 mL de hidróxido de sodio 0,5 M (aproximadamente 1 % como  $C_3H_4O_3$ ).

**Poli[(cianopropil)metil]fenilmetilsiloxano** - Contiene 25 por ciento de grupos cianopropilo, 25 por ciento de grupos fenilo y 50 por ciento de grupos metilo (masa molecular relativa media 8.000). Líquido muy viscoso, aprox. 9.000 mPa-s.

*Densidad relativa* - Aprox. 1,10 a 20 °C.

*Índice de refracción* <230> - Aprox. 1,502.

**Polietilenglicol 400** - (p.m.p.: 400) - Mezcla de polímeros representado por  $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$  - Líquido, límpido, viscoso, higroscópico, incoloro o casi incoloro. Miscible en agua. Muy soluble en acetona, alcohol y cloruro de metileno, prácticamente insoluble en éter, aceites grasos y aceites minerales.

**Polietilenglicol 600** - (p.m.p.: 600) - Polímero de condensación líquido transparente, prácticamente incoloro, viscoso representado por  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ , donde  $n$  varía de 12 a 14.

Cumple con los requisitos de todos los ensayos para *Polietilenglicol 400*, excepto *Límite de etileno y dietilenglicol*.

**Polietilenglicol 4.000** - Intervalo de peso molecular: 4.345-5.272 - Polímero de condensación del óxido de etileno en agua, que corresponde a la fórmula general,  $H-(OCH_2-CH_2)_nOH$ , siendo  $n$  variable entre 70 y 85. Masa sólida amorfa o con forma de escamas, de aspecto céreo de color blanquecino o cremoso pálido, con una textura semejante a la de la parafina; prácticamente inodora e insípida. Soluble en 4 partes de agua destilada, en 2,5 partes de alcohol y en 2 partes de cloroformo; insoluble en éter.

**Polietilenglicol 20.000** - Intervalo de peso molecular: 15.000-20.000 - Sólido duro, blanco, céreo, generalmente provisto en forma escamas. Soluble en agua con posterior formación de un gel.

*Viscosidad de la solución al 25 %* <190> - Agregar 50,0 g de muestra a un frasco de boca ancha de 250 mL, con tapa a rosca que contiene 150,0 g de agua. Tapar el frasco firmemente y agitar en un agitador mecánico durante 2 a 4 horas hasta que la muestra se disuelva completamente. Dejar la solución en reposo hasta que hayan desaparecido todas las burbujas de aire. Se pueden requerir entre otras 2 a 4 horas. Ajustar la temperatura de la solución a  $37,8 \pm 0,1$  °C y determinar la viscosidad cinemática en un viscosímetro apropiado del tipo

Ubbelohde (ver 190. *Determinación de la viscosidad*). La viscosidad no es menor de 100 centistokes.

*pH* <250> - Entre 6,5 y 8,0 en una solución (1 en 20). [NOTA: se puede emplear una dilución de cinco veces la solución muestra preparada para el ensayo de *Viscosidad de la solución al 25 %*.]

*Residuo de ignición* <270> - No más de 0,7 %, omitiendo el empleo de ácido sulfúrico.

**Polioxietilen (23) lauril éter** - Emplear uno de grado apropiado.

**Polvo de cerebro de buey desecado con acetona** - Ver cerebro de buey desecado con acetona, polvo de.

**Preparación de enzima sulfatasa** - Emplear uno de grado apropiado.

**2-Propanol** - (*Alcohol isopropílico, Isopropanol*) -  $C_3H_8O$  - (PM: 60,1) - Líquido transparente e incoloro, inflamable, miscible con agua y alcohol.

*Densidad relativa* - Aprox. 0,785.

*Intervalo de punto de ebullición* - Entre 81 y 83 °C.

**Propilenglicol** - Emplear *Propilenglicol*.

**Protamina sulfato** - Emplear *Protamina, Sulfato de*.

**Purina** -  $C_5H_4N_4$  - (PM: 120,1) - Polvo blanco a casi blanco.

Cuando se analiza por cromatografía en capa delgada empleando placas recubiertas con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor y una fase móvil que consiste en alcohol butílico, agua y ácido cético glacial (60:25:15), presenta una sola mancha.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 214 y 217 °C.

**Púrpura de m-cresol** -  $C_{21}H_{18}O_5S_2$  - (PM: 382,4) - Emplear un reactivo de grado apropiado.

**Púrpura de ftaleína** -  $C_{32}H_{32}N_2O_{12} \cdot xH_2O$  - (PM: 637 sobre la sustancia anhidra) - Polvo blanco amarillento a parduzco; soluble en alcohol, prácticamente insoluble en agua.

*Sensibilidad* - Disolver 10 mg de púrpura de ftaleína en 1 mL de amoníaco concentrado y diluir a 100 mL con agua. A 5 mL de esta solución agregar 95 mL de agua, 4 mL de amoníaco concentrado, 50 mL de alcohol y 0,1 mL de cloruro de bario 0,1 M. La solución obtenida es azul violácea. Agregar 0,15 mL de edetato de sodio 0,1 M: la solución se decolora.

## Q

**Quercetina** - (2-3,4-dihidroxifenil)-3,5,7-trihidroxi-4H-1-benzopiran-4-ona) -  $C_{15}H_{10}O_7 \cdot H_2O$  - (PM: 338,2) - Cristales amarillos o polvo amarillento. Soluble en acetona y alcohol e insoluble en agua.

*Agua* <120> - No más de 12,0 %, determinada en 0,100 g.

*Valoración* - Proceder según se indica en *Valoración en Hoja de Ginkgo*. El contenido de quercetina no debe ser menor de 90,0 %, calculado sobre la sustancia anhidra por el procedimiento de normalización.

**Queroseno** - Corresponde a una mezcla de hidrocarburos, principalmente de la serie del metano. Líquido transparente, incoloro, de olor característico, pero no desagradable. Destila entre 180 y 300 °C. Densidad relativa: aproximadamente 0,80.

**Quinhidrona** -  $C_6H_4(OH)_2 \cdot C_6H_4O_2$  - (PM: 218,2) - Cristales verdes con un reflejo metálico. Poco soluble en agua fría; soluble en agua caliente, alcohol y éter.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 450 mg, exactamente pesados, a un erlenmeyer con tapón de vidrio, agregar 50 mL de ácido sulfúrico 0,5 M y 3 g de yoduro de potasio, tapar y agitar hasta disolución. Titular el yodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Cada mililitro de tiosulfato de sodio 0,1 M equivale a 5,405 mg de quinona ( $C_6H_4O_2$ ). Contiene entre 49,0 y 51,0 %.

*Materia insoluble en alcohol* - Disolver 10 g en 100 mL de alcohol caliente, filtrar a través de un crisol previamente pesado de porosidad fina y lavar con alcohol caliente hasta que el último lavado sea incoloro. Secar a 105 °C, enfriar en un desecador y pesar: el residuo no pesa más de 1,0 mg (0,010 %).

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,050 %, empleando una muestra de 2,0 g. [NOTA: retener el residuo].

*Sulfato* - Transferir 1 g a un crisol de platino, agregar 10 mL de agua caliente y 0,5 g de carbonato de sodio, evaporar hasta sequedad e incinerar, protegido del azufre en la llama, hasta que el residuo sea casi blanco. Enfriar, agregar 20 mL de agua y 1 mL de peróxido de hidrógeno al 30 %, calentar a ebullición suavemente durante unos pocos minutos, agregar 2 mL de ácido clorhídrico y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Enfriar, disolver el residuo en 20 mL de agua, filtrar y, al filtrado, agregar 1 mL de ácido clorhídrico 1 M y 3 mL de cloruro de bario (SR): cualquier turbidez producida dentro de los 10 minutos no es mayor a la de un control que contenga 0,2 mg de  $SO_4$ , 0,5 mg de carbonato de sodio, 1 mL de peróxido de hidrógeno al 30 % y 2 mL de ácido clorhídrico previamente evaporado en un baño de vapor hasta sequedad (0,02 %).

*Metales pesados* - Al residuo retenido del ensayo para *Residuo de ignición*, agregar 2 mL de ácido clorhídrico y 0,5 mL de ácido nítrico y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Disolver el residuo en 30 mL de agua caliente con 1 mL de ácido clorhídrico 1 M, enfriar, diluir con agua a 40 mL y mezclar. Diluir 20 mL de esta solución (retener el resto de la solución) con agua a 25 mL, ajustar a pH entre 3,0 y 4,0 agregando hidróxido de amonio 6 M o ácido acético 1 M, según sea necesario, diluir con agua a 40 mL y agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR) recientemente preparado: cualquier color pardo producido no es mayor al de un control que contenga a 0,02 mg de Pb (0,002 %).

*Hierro* <580> - A 10 mL de la solución retenida del ensayo para *Metales pesados*, agregar 2 mL de ácido clorhídrico y diluir con agua a 47 mL: la solución presenta no más de 0,01 mg de Fe (0,002 %).

**Quinona** - Ver *p*-Benzoquinona.

## R

**Reactivo de Girard T** - Ver Cloruro de trimetilacetohidrazida amonio.

**Reineckato de amonio** - (*Sal de Reinecke*) -  $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$  - (PM: 354,4) - Cristales rojo oscuro o polvo rojo cristalino. Moderadamente soluble en agua fría; más soluble en agua caliente. Se descompone gradualmente en solución.

*Sensibilidad* - Disolver 50 mg en 10 mL de agua. Agregar 0,2 mL de la solución a 1 mL de una solución preparada disolviendo 10 mg de cloruro de colina en 20 mL de agua y agitar suavemente: se forma un precipitado característico a los 5 ó 10 segundos.

**Resazurina sódica** -  $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{NNaO}_4$  - (PM: 251,2) - Polvo pardusco púrpura, cristalino. 1 g se disuelve en 100 mL de agua, formando una solución de color violeta profundo.

El Sulfuro de hidrógeno y otros compuestos que contienen el grupo tiol decoloran las soluciones de resazurina sódica, formando dihidroresorufina. Cuando la solución decolorada se agita en presencia de aire, se desarrolla un color rosa, resultado de la formación de resorufina.

**Resina de intercambio aniónico de malla 50 a 100, estireno-divinilbenceno** - Resina altamente básica, entrecruzada, que contiene grupos amonio cuaternario y aproximadamente 4 % de divinilbenceno. Consiste en cuentas de color canela que pueden tener características de libre fluidez. Está disponible en la forma de cloruro que puede convertirse a la forma de hidróxido por regeneración con una solución de hidróxido de sodio (5 en 100). Para una regeneración satisfactoria se requiere un tiempo de contacto de por lo menos 30 minutos, luego del cual debe ser lavada para eliminar el exceso de álcali libre. Insoluble en agua, metanol y acetonitrilo. Apropia para uso en cromatografía en columna.

*Contenido de humedad de la resina hinchada y regenerada* - Transferir 10 a 12 mL de la resina (tal como se la recibe) a un matraz y convertirla completamente a la forma de cloruro agitando con 150 mL de ácido clorhídrico (5 en 100) durante no menos de 30 minutos. Decantar el ácido y lavar la resina de la misma manera con agua destilada hasta que el agua de lavado sea neutra frente al papel de tornasol. Transferir 5 a 7 mL de la resina regenerada a un crisol de vidrio filtrante y remover sólo el agua superficial excesiva filtrando cuidadosamente por succión. Transferir la resina acondicionada y seca a un pesafiltro previamente pesado y pesar. Secar en estufa de vacío entre 100 y 105 °C y a una

presión de 50 mm Hg durante 16 horas. Transferir de la estufa de vacío a un desecador y enfriar a temperatura ambiente. Pesar nuevamente. La pérdida de peso está entre 50 y 65 %.

*Capacidad total de nuevo volumen* - Transferir 2,5 a 3 mL de la resina acondicionada, sin secar (ver *Contenido de humedad de la resina hinchada y regenerada*) a una probeta de 5 mL y completar a volumen con agua. Eliminar las burbujas de aire del lecho de la resina con un alambre de acero inoxidable y sedimentar la resina a su volumen mínimo golpeando suavemente la probeta contra una superficie dura. Registrar el volumen de la resina. Transferir la resina con 100 mL de agua a un matraz de 250 mL. Agregar 2 mL de ácido sulfúrico, calentar entre 70 y 80 °C y mantener esa temperatura durante 5 minutos agitando ocasionalmente (no calentar a ebullición). Enfriar a temperatura ambiente y agregar 2,5 mL de ácido nítrico (1 en 2), 2 mL de sulfato férrico amónico (SR) y 0,20 mL de tiocianato de amonio 0,1 M. Titular con nitrato de plata 0,1 N (SV) hasta que la solución se torne incolora y agregar un exceso medido (1 a 5 mL). Calentar a ebullición para coagular el precipitado de cloruro de plata. Enfriar a temperatura ambiente, agregar 10 ml de nitrobenzono, agitar vigorosamente y titular el nitrato de plata en exceso con tiocianato de amonio 0,1 N (SV).

$$\text{Vol.neto AgNO}_3 \times \text{N} / \text{mL de resina} = \text{mEq/mL}$$

La capacidad total de intercambio de la resina húmeda regenerada es mayor de 1,0 mEq por mL.

*Análisis por tamizado húmedo* - Se emplea para identificar apropiadamente el tamaño de la malla de la resina. Para obtener un resultado exacto se requieren aparatos y técnicas especiales. Agregar 150 mL de resina a 200 mL de agua destilada en un recipiente apropiado y dejar reposar durante no menos de 4 horas para que la resina se hinche completamente. Transferir con la ayuda de una probeta de 100 mL la resina sedimentada y completamente hinchada al tamiz más alto de una serie (N° 20, 50, 100) de bronce de 20,3 cm. Lavar a fondo la resina en cada tamiz con una corriente de agua destilada hasta que la resina se tamice completamente, recogiendo el agua del lavado en un envase apropiado. Transferir las cuentas que permanecen en los tamices respectivos a la probeta de 100 mL y registrar el volumen de resina sedimentada en cada tamiz: no menos de 80 % de la resina está entre los tamices N° 50 y 100.

**Resina de intercambio aniónico fuerte, levemente entrecruzada, en la forma de cloruro** - Emplear uno de grado apropiado.

**Resina de intercambio aniónico, poliestireno-divinilbenceno clorometilada** - Resina altamente básica, entrecruzada, que contiene grupos amonio cuaternario. Consta de pequeñas cuentas, húmedas, amarillas que tienen un olor a amina característico. Está disponible en la forma de cloruro que puede convertirse en hidróxido por regeneración con solución de hidróxido de sodio (1 en 4). Para una regeneración satisfactoria se requiere un tiempo de contacto de aproximadamente 25 minutos, luego del cual debe lavarse con agua hasta neutralidad. Es apropiada para emplearse en cromatografía en columna.

**Resina de intercambio catiónico** - Emplear uno de grado apropiado.

**Resina de intercambio catiónico, ácido sulfónico** - Emplear uno de grado apropiado.

**Resina de intercambio catiónico, carboxilato (forma sódica) (N° 50 a 100)** - Emplear uno de grado apropiado.

**Resina de intercambio catiónico de poliestireno** - Emplear uno de grado apropiado.

**Resina de intercambio catiónico, estireno-divinilbenceno** - Resina sulfonada altamente ácida, entrecruzada, que contiene aproximadamente 2 % de divinilbenceno. Consiste en cuentas de color blanco a tostado transparente que pueden tener, relativamente, libre fluidez. Está disponible en la forma de hidrógeno en los tamaños de malla de 25 a 50, 45 a 100 y 80 a 270. Puede regenerarse a la forma de hidrógeno mediante el tratamiento con una solución de ácido clorhídrico (5 en 100). Para una regeneración satisfactoria se requiere un tiempo de contacto de no menos de 30 minutos luego debe ser lavado el exceso libre de ácido. Es insoluble en agua, metanol y acetonitrilo. Apropiada para emplearse en cromatografía en columna.

*Contenido de humedad de la resina totalmente regenerada e hinchada* - Transferir 10 a 12 mL de la resina (como se recibe) a un matraz y convertirla completamente a la forma de hidrógeno agitando con 150 mL de solución de ácido clorhídrico (5 en 100) durante no menos de 30 minutos. Decantar el ácido y lavar la resina de la misma manera con agua hasta que el agua del lavado sea neutra frente al papel de tornasol (pH 3,5). Transferir 5 a 7 mL de la resina regenerada a un crisol filtrante de vidrio y remover solamente el exceso de agua superficial filtrando, cuidadosamente, por succión. Transferir la resina acondicionada a un pesafiltro, previamente

pesado, y pesar. Secar en una estufa de vacío a una presión de 50 mm Hg entre 100 y 105 °C durante 16 horas. Transferir a un desecador y enfriar a temperatura ambiente. Pesar nuevamente. La pérdida de peso es entre 75 y 83 %.

*Capacidad total de volumen húmedo* - Transferir 3 a 5 mL de la resina regenerada, sin secar (ver *Contenido de humedad de la resina totalmente regenerada e hinchada*) a una probeta de 5 mL y llenarla con agua. Retirar las burbujas de aire del lecho de la resina con un alambre de acero inoxidable y dejar sedimentar la resina a su volumen mínimo golpeando suavemente la probeta sobre una superficie. Registrar el volumen de la resina. Transferir la resina a un vaso de precipitados de 400 mL. Agregar aproximadamente 5 g de cloruro de sodio y titular, agitando, con hidróxido de sodio 0,1 M hasta punto final azul con azul de bromotimol (pH 7,0).

$$\text{Vol.neto NaOH} \times N / \text{mL de resina} = \text{mEq/mL}$$

La capacidad total de volumen húmedo de la resina es más de 0,6 mEq por mL.

*Análisis por tamizado húmedo* - Se emplea para identificar apropiadamente el tamaño de la malla de la resina. Para obtener un resultado exacto se requieren aparatos y técnicas especiales. Agregar 150 mL de resina a 200 mL de agua en un recipiente apropiado y dejar reposar por lo menos 4 horas para hinchar completamente la resina. Transferir por medio de una probeta, 100 mL del sedimento y resina completamente hinchada al tamiz superior de una serie de tamices estandarizados. Lavar a fondo la resina en cada tamiz con una corriente de agua hasta que la resina se clarifique completamente, recogiendo el agua del lavado en un envase apropiado. Transferir las cuentas que permanecen en los tamices respectivos a la probeta de 100 mL y registrar el volumen de resina que sedimentó en cada tamiz. Al menos 70 % de la resina está dentro del tamaño específico de la malla.

**Resina de intercambio catiónico, estireno-divinilbenceno, fuertemente ácida** - Emplear uno de grado apropiado.

**Resina de intercambio iónico** - Una mezcla íntima de 4 partes de un intercambiador catiónico altamente ácido en la forma de hidrógeno (producido por sulfonación de un copolímero de estireno-divinilbenceno, representando 8 a 10 % de divinilbenceno) y 6 partes de un intercambiador aniónico altamente básico en la forma hidroxilo (producido por aminación con trimetilamina de un copolímero clorometilado de estireno-divinilbenceno, representando 3 a 5 % de divinilbenceno).

**Resorcinol** - Emplear *Resorcinol*.



**Rodamina B** - (*Tetraetilrodamina*) - (PM: 479,0) -  $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$  - Cristales verdes o polvo violeta rojizo. Muy soluble en alcohol; muy soluble en agua produciendo una solución rojo azulada que es marcadamente fluorescente cuando se diluye; poco soluble en ácidos diluidos y en soluciones alcalinas; en solución de ácidos fuertes, forma un complejo rosado con antimonio que es soluble en éter isopropílico.

*Transparencia de la solución* - Su disolución (1 en 200) es completa y transparente.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 1 g con 1 mL de ácido sulfúrico; el residuo pesa menos de 2 mg (0,2 %).

**Rojo congo** -  $C_{32}H_{22}N_6Na_2O_6S_2$  - (PM: 696,7) - Polvo pardo oscuro, rojo o rojizo. Es inodoro y se descompone por exposición a los gases ácidos. Las soluciones tienen un pH de aproximadamente 8 a 9,5. 1 g se disuelve en aproximadamente 30 mL de agua; poco soluble en alcohol.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C durante 4 horas: no pierde más de 3,0 % de su peso.

*Residuo de ignición* - Pesar con exactitud aproximadamente 1 g, previamente secado a 105 °C durante 4 horas, y colocarlo en una cápsula de porcelana o crisol. Someter a ignición cuidadosamente hasta carbonizar. Enfriar, agregar 2 mL de ácido sulfúrico e incinerar cuidadosamente hasta que el residuo sea blanco o prácticamente blanco. Enfriar, agregar 0,5 mL de ácido sulfúrico y 1 mL de ácido nítrico, evaporar y nuevamente incinerar hasta peso constante: el peso del sulfato de sodio obtenido es entre 20,0 y 24,0 % de la muestra seca tomada.

*Sensibilidad* - A 50 mL de agua agregar 0,1 mL de solución de rojo congo (1 en 1.000). El color rojo de la solución cambia a violeta por el agregado de 0,05 mL de ácido clorhídrico 0,10 M y se restaura al agregar 0,05 mL de hidróxido de sodio 0,10 M.

**Rojo de rutenio** - (*Oxícloruro de rutenio amoniacal*) -  $Ru_2(OH)_2Cl_4 \cdot 7NH_3 \cdot 3H_2O$  - (PM: 551,2) - Polvo rojo pardusco a púrpura oscuro. Soluble en agua.

**Rosa de bengala, sal sódica** - (*Sal disódica de 4,5,6,7-Tetracloro-2',4',5',7'-tetraiodofluoresceína*) -  $C_{20}H_2Cl_4I_4Na_2O_5$  - (PM: 1.017,6) - Cristales finos

de color rosa o polvo cristalino. Es prácticamente inodoro. Soluble en agua.

[NOTA: purificar el material comercial mediante el siguiente tratamiento: disolver 8 g en 200 mL de agua y ajustar hasta pH entre 10 y 11, empleando papel indicador de intervalo estrecho. Agregar 200 mL de acetona, agitando ligeramente, luego agregar ácido clorhídrico diluido (1 en 10) mientras se continúa agitando, hasta alcanzar pH 4,0. Agregar 400 mL más de agua, con agitación, y continuar agitando aproximadamente 5 minutos. Filtrar los cristales en un embudo filtrante y colocarlos nuevamente en el vaso de precipitados empleado para la cristalización. Recristalizar tres veces más del mismo modo y secar los cristales a 110 °C durante 12 horas. Almacenar en un recipiente ámbar en refrigerador a una temperatura entre 2 y 8 °C. Preparar este reactivo mensualmente].

*Pureza cromatográfica* - Disolver 100 mg de Rosa de bengala sódico, preparado según se describe anteriormente, en 100 mL de agua y aplicar 10 µL de la solución sobre papel cromatográfico apropiado. Desarrollar el cromatograma por cromatografía ascendente, empleando una mezcla de 1 parte de alcohol diluido (1 en 4) y 1 parte de amoníaco concentrado diluido (1 en 12). Examinar el cromatograma con luz natural y bajo luz ultravioleta a 360 nm: no se observa ninguna mancha coloreada ni fluorescente con excepción de la mancha del Rosa de bengala sódico.

**Rutina** - (*3-(O-6-desoxi- $\alpha$ -L-manopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2-(3,4-dihroxifenil)-5,7-dihidroxi-4H-cromen-4-ona*) -  $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$  - (PM: 665,0) - Rutósido. Polvo cristalino amarillo, que se torna pardo a la luz, soluble en 400 partes de agua a ebullición y en disoluciones de hidróxidos alcalinos y amoníaco, poco soluble en alcohol, muy poco soluble en agua y prácticamente insoluble en éter.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 210 °C, con descomposición.

*Absorción ultravioleta* <470> - Una solución de rutina en alcohol debe presentar dos máximos de absorción a 259 y 362 nm.

## S

**Sacarosa** - Emplear *Sacarosa*.

**Safranina O** - Consiste en una mezcla de cloruro de 3,7-diamino-2,8-dimetil-5-fenilfenazinio ( $C_{20}H_{19}ClN_4$  - PM: 350,9) y cloruro de 3,7-diamino-2,8-dimetil-5-*o*-tolilfenazinio ( $C_{21}H_{21}ClN_4$  - PM: 364,9) - Polvo rojo oscuro. Moderadamente soluble en alcohol al 70 %, proporcionando una solución roja transparente con fluorescencia rojo amarillenta.

*Identificación* -

*A* - Agregar a 10 mL de una solución al 0,5 % p/v, 5 mL de ácido clorhídrico: se produce una solución violeta azulada.

*B* - Agregar a 10 mL de una solución al 0,5 % p/v, 5 mL de solución de hidróxido de sodio (1 en 5): se produce un precipitado rojo pardusco.

*C* - Agregar a 100 mg, 5 mL de ácido sulfúrico: se produce una solución verde. Por dilución cambia a azul y finalmente a rojo.

*Características de absorción* - Disolver 50 mg en 250 mL de alcohol al 50 %. Diluir 3 mL de esta solución con alcohol al 50 % hasta obtener 200 mL. Determinar la absorbancia, en una celda de 1 cm, con un espectrofotómetro apropiado. El máximo de absorción está en el intervalo entre 530 y 533 nm, el cociente  $(A - 15)/(A + 15)$  está entre 1,10 y 1,32, en la cual *A* es la longitud de onda de máxima absorción.

**Sal de fast blue B** -  $C_{14}H_{12}N_4O_2 \cdot ZnCl_4$  - (PM: 475,5) - Polvo verde.

*Pérdida por secado* <680> - Secar al vacío a 110°C durante 1 hora: no pierde más de 5,0 % de su peso.

*Absorbancia* - Disolver 50 mg en 100 mL de agua. En un segundo envase disolver 100 mg de 2-naftol en 100 mL de 2-metoxietanol. Transferir 5 mL de la solución y 10 mL de la solución de 2-naftol a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con acetona. Para el blanco, transferir 5 mL de agua y 10 mL de solución de 2-naftol a un segundo matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con acetona. Determinar la absorbancia de la solución muestra, en una celda de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 545 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando el blanco para llevar a cero la lectura del aparato: la absorbancia no es menor de 0,80.

**Sal de fast blue BB** -  $(C_{17}H_{18}ClN_3O_3)_2 \cdot ZnCl_2$  - (PM: 831,9) - Polvo amarillo que funde aproximadamente a 162 °C, con descomposición. Moderadamente soluble en agua.

*Cloruro* - Transferir aproximadamente 80 mg, exactamente pesados, a un vaso de precipitados. Agregar 25 mL de acetona, 25 mL de agua y 500 mg de nitrato de sodio. Agitar hasta disolución completa. Titular con nitrato de plata 0,01 M (SR), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Contiene no menos de 15,0 % de cloruro.

**Sal disódica del ácido 3-(2-Piridil)5,6-di(2-furil)-1,2,4-triazina-5',5''-disulfónico** - (PM: 494,4)  $C_{16}H_8N_4Na_2O_8S_2$  - Polvo amarillo oscuro.

**Sales biliares** - Es un concentrado de bilis bovina, siendo su componente principal el desoxicolato sódico, determinado como ácido cólico. Soluble en agua y alcohol; las soluciones forman espuma cuando se agitan.

*Substancias insolubles* - Disolver 5 g en 100 mL de alcohol diluido (84 en 100), calentando si fuera necesario para favorecer la disolución. Filtrar dentro de los 15 minutos a través de un filtro previamente pesado y lavar con porciones pequeñas de alcohol diluido hasta que el último lavado sea incoloro o prácticamente incoloro luego secar el residuo a 105 °C durante 1 hora y pesar: el peso del residuo no es mayor de 0,1 %.

*Valoración* -

*Solución estándar de ácido cólico* - Disolver 50,0 mg de ácido cólico, exactamente pesados, en ácido acético diluido (6 en 10) para obtener 100 mL y mezclar. Almacenar en un refrigerador.

*Procedimiento* - Disolver 1,0 g, exactamente pesado, en 50 mL de ácido acético diluido (6 en 10). Filtrar la solución, si fuera necesario, a un matraz aforado de 100 mL, lavar el envase original y el filtro con porciones de ácido acético diluido (6 en 10), completar a volumen con ácido acético diluido (6 en 10) y mezclar. Diluir 10 mL de esta solución, exactamente medidos, con ácido acético diluido (6 en 10) hasta obtener 100 mL y mezclar. Transferir 1 mL de *Solución estándar de ácido cólico* y de la solución de Sales biliares a dos tubos de ensayo iguales. A cada tubo agregar 1 mL, exactamente medido, de solución de furfural recientemente preparada (1 en 100); de inmediato colocar los tubos en un baño de hielo durante 5 minutos, agregar a cada tubo 13 mL, exactamente medidos, de ácido sulfúrico diluido, obtenido mezclando, cuidadosamente, 50 mL de ácido sulfúrico con 65 mL de agua. Mezclar el contenido de los tubos y colocarlos en un baño de agua mantenido a 70 °C durante 10 minutos. De inmediato transferir los tubos a un baño de hielo durante 2 minutos y determinar la absorbancia de cada solución a la longitud

de onda de máxima absorción, aproximadamente 670 nm, con un espectrofotómetro apropiado. Calcular la cantidad, en mg, de ácido cólico ( $C_{24}H_{40}O_5$ ) en la cantidad tomada de las Sales biliares por la fórmula siguiente:

$$500(A_D/A_E)$$

en la cual  $A_D$  y  $A_E$  son las absorbancias de la solución de Sales biliares y de la *Solución estándar de ácido cólico*, respectivamente. Contiene no menos de 45 % de ácido cólico.

**Salicilaldazina** -  $C_{14}H_{12}N_2O_2$  - (PM: 240,3) - Emplear uno de grado apropiado o preparar del siguiente modo. Disolver 300 mg de sulfato de hidracina en 5 mL de agua, agregar 1 mL de ácido acético glacial y 2 mL de una solución (1 en 5) de salicilaldehído en alcohol isopropílico preparada recientemente, mezclar y dejar reposar hasta que se forme un precipitado amarillo. Extraer la mezcla con dos porciones de 15 mL de cloruro de metileno. Combinar los extractos de cloruro de metileno y secar sobre sulfato de sodio anhidro. Decantar la solución de cloruro de metileno y evaporar hasta sequedad. Recristalizar el residuo de salicilaldazina a partir de una mezcla de tolueno caliente y metanol (60:40) con enfriamiento. Filtrar y secar los cristales al vacío.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 213 y 219 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 1 °C.

*Cromatografía* - Proceder según se indica en *Límite de Hidracina en Povidona*: el cromatograma presenta sólo una mancha.

**Salicilaldehído** - 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO - (PM: 122,1) - Líquido transparente, de incoloro a verde amarillento. Densidad relativa: aproximadamente 1,17. Poco soluble en agua; soluble en alcohol y éter. Puede contener un estabilizante.

*Temperatura de solidificación* <180> - Entre 1,0 y 3,0 °C.

*Índice de refracción* <230> - Entre 1,573 y 1,574, a 20 °C.

*Valoración* - Cuando se analiza por cromatografía de gases, empleando aparatos y condiciones apropiadas, presenta una pureza de no menos de 98 %.

**Salicilato de etilo** -  $C_9H_{10}O_3$  - (PM: 166,2) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver *100. Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 10 m × 0,25 mm recubierta con una capa de 1 μm de metilsilicona. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 240 y 300°C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 150 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 250 °C. Se emplea helio co-

mo gas transportador. El área del pico de salicilato de etilo no es menor de 99 % del área total.

*Índice de refracción* - Entre 1,5216 y 1,5236, a 20 °C.

**Salicilato de isopropilo** - (PM: 180,2) -  $C_6H_4OHCOOCH(CH_3)_2$  - Líquido incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver *100. Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 1,8 m × 2 mm con una fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano al 7 % sobre un soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 250 y 310 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 50 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 250 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico principal no es menor de 97 % del área total.

**Salicilato de sodio** - Cumple con las especificaciones de *Salicilato de sodio* y con los requisitos del siguiente ensayo.

*Nitrato* - Disolver 100 mg en 5 mL de agua y verter cuidadosamente y sin mezclar la solución sobre 5 mL de ácido sulfúrico: no aparece color rojo pardusco en la interfase de los dos líquidos.

**Sal nitroso R** - (*1-Nitroso-2-naftol-3,6-disulfonato disódico*) -  $NOC_{10}H_4OH(SO_3Na)_2$  - (PM: 377,3) - Cristales o polvo cristalino amarillo. Moderadamente soluble en agua; insoluble en alcohol.

*Sensibilidad* - Disolver 500 mg de acetato de sodio en una solución de 0,4 mg de cloruro cobaltoso (0,1 mg de cobalto) en 5 mL de agua. Agregar 1 mL de ácido acético diluido y luego 1 mL de una solución de sal nitroso R (1 en 500): un color rojo, que se produce inmediatamente, persiste cuando la solución se calienta a ebullición con 1 mL de ácido clorhídrico durante 1 minuto.

**Sal sódica del ácido 1-pentanosulfónico** - Ver 1-Pentanosulfonato de sodio.

**Sebacato de bis(2-etilhexilo)** - (*Diocetil sebacato*)  $C_8H_{17}OOC(CH_2)_8COOC_8H_{17}$  - (PM: 426,7) - Líquido amarillo pálido. Insoluble en agua. Apropiado para uso en cromatografía de gases. Índice de refracción: aproximadamente 1,448.

*Densidad relativa* <160> - Entre 0,913 y 0,917.

*Intervalo de ebullición* - Entre 243 y 248 °C, a 5 mm Hg.

**Selenio** - Se - (PA: 78,96) - Polvo rojo oscuro amorfo o polvo cristalino negro azulado. Insoluble en agua; soluble en soluciones de hidróxido de sodio o potasio o sulfuros.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - 1 g no produce más de 2 mg (0,2 %).

*Metales pesados* - Agregar al *Residuo de ignición* 3 mL de ácido clorhídrico y 2 mL de ácido nítrico, evaporar en un baño de vapor hasta sequedad, absorber el residuo en una mezcla de 2 mL de ácido clorhídrico diluido y 50 mL de agua caliente, enfriar, filtrar y lavar el filtro con agua suficiente para obtener 100 mL de filtrado (*Solución muestra*). A una alícuota de 30 mL de la *Solución muestra* agregar 10 mL de agua y 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR): el color producido no es más oscuro que el de una *Solución control* preparada a partir de 3 mL de *Solución de plomo estándar* (ver 590. *Límite de Metales Pesados*, 0,03 mg de Pb), 0,2 mL de ácido clorhídrico 1 N, 37 mL de agua y 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR) (0,01 %).

*Hierro* - A 20 mL de la *Solución muestra* preparada en el ensayo para *Metales pesados* agregar 2 mL de ácido clorhídrico y diluir con agua a 47 mL: la solución no presenta más de 0,01 mg de Fe (0,005 %).

*Nitrógeno* -

*Solución de nitrógeno estándar* - Disolver 382 mg de cloruro de amonio en agua para obtener 1 litro. Cada mililitro de esta solución equivale a 0,1 mg de nitrógeno (N).

*Procedimiento* - Calentar 1,0 g con 10 mL de ácido sulfúrico en un matraz de Kjeldahl hasta que la muestra se disuelva y el volumen de ácido se reduzca hasta aproximadamente 5 mL. Enfriar, diluir con precaución con 100 mL de agua, alcalinizar con solución de hidróxido de sodio (3 en 10) y destilar aproximadamente 75 mL de la solución en 5 mL de agua que contenga 2 gotas de ácido clorhídrico 1 N. Diluir el destilado con agua a 250 mL. A una alícuota de 50 mL de la solución agregar 1 mL de solución de hidróxido de sodio (1 en 10) y 2 mL de iodo mercuriato de potasio (SR): el color producido no es más intenso que el producido por 0,1 mL de *Solución de nitrógeno estándar* (0,01 mg de N) tratado de la misma manera que la muestra (0,005 %).

*Azufre* - Transferir 1,0 g, exactamente pesado, a un vaso de precipitados y agregar sucesivamente 5 mL de ácido nítrico, 10 mL de ácido clorhídrico y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Agregar 10 mL de ácido clorhídrico y evaporar de nuevo lentamente hasta sequedad. Recolectar el residuo en 30 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 30), filtrar y

lavar el filtro con agua para obtener aproximadamente 100 mL de filtrado. Calentar el filtrado a ebullición y agregar lentamente, agitando, 5 mL de cloruro de bario (SR). Digerir en un baño de vapor durante 4 horas. Filtrar a través de papel de filtro de porosidad fina, lavar el precipitado hasta que esté libre de cloruro, someter a ignición y pesar. El peso del residuo de sulfato de bario, multiplicado por 0,1374, representa el azufre (S) presente. Contiene no más de 0,5 mg de S (0,05 %).

**Selenometionina** - C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>Se - (PM: 196,1) - *Precaución* - Manipular con cuidado, ya que este reactivo es altamente tóxico.

*Valoración* - Pesar exactamente 750 mg, disolver en 100 mL de metanol, agregar cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 M hasta punto final verde azulado. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 19,61 mg de C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>Se. Contiene entre 97,0 y 103,0 %, calculado sobre la sustancia.

*Intervalo de fusión* <260> - Aprox. 260 °C, con descomposición.

*Determinación de nitrógeno* <200> - Determinar por el método Kjeldahl. Contiene entre 6,8 y 7,4 %, calculado sobre la sustancia.

**Silicato de magnesio activado** - Emplear uno de grado apropiado.

**Silicato de magnesio para cromatografía** - Gel de sílice y magnesia sumamente blanco, duro, pulverizado (malla 60 a 100). Apropiado para uso como adsorbente para cromatografía en columna.

**Sílice cromatográfica, silanizada, calcinada, lavada con ácido** - Emplear uno de grado apropiado.

**Sílice, microsferas** - Emplear uno de grado apropiado.

**Sílice octilsilanizado para cromatografía, desactivado para separación de compuestos básicos (gel de)** - Gel de sílice de granulometría muy fina (3 a 10 µm) tratado antes de la introducción de grupos octadecilsililo por lavado cuidadoso e hidrólisis de la mayor parte de los enlaces siloxano con el objeto de reducir al mínimo la interacción con los compuestos básicos. Polvo blanco, fino, homogéneo. Prácticamente insoluble en agua y en alcohol.

**Silicona (75 % fenil, metil)** - Emplear uno de grado apropiado.

**Sodio** - Na - (PA: 22,99) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sodio, citrato de** - Ver Citrato de sodio.

**Sodio, metaperiodato de** - Ver Metaperiodato de sodio.

**Solución de bromuro de dimidio-azul sulfán** - Disolver separadamente 0,5 g de bromuro de dimidio y 0,5 g de azul sulfán en 30 mL de una mezcla caliente de etanol y agua (1:9). Transferir ambas soluciones a un matraz aforado de 250 mL, mezclar y completar a volumen con el mismo solvente. Transferir 20 mL de esta solución a un matraz aforado de 500 mL, agregar 20 mL de una solución de ácido sulfúrico 14 % v/v diluida a 250 mL con agua y completar a volumen con agua. [NOTA: almacenar en envase inactivo].

**Solución de formaldehído** - HCHO - (PM: 30,0) y agua - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Solución de hidróxido de tetrametilamonio en metanol** -  $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$  - (PM: 91,2) - Se consigue comercialmente en concentraciones de 10 y 25 %. Las siguientes especificaciones se aplican específicamente a la concentración de 25 %; para otras concentraciones, pueden ser necesario ajustes apropiados en los procedimientos.

*Valoración* - Pesar exactamente alrededor de 1 g de la solución y diluir con agua hasta aproximadamente 50 mL. Agregar fenoltaleína (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,1 M (SV) hasta la desaparición del color rosado. Cada mililitro de ácido clorhídrico 0,1 M (SV) equivale a 91,15 mg de  $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$ . Contiene entre 23 y 25 %.

*Transparencia* - Una porción de solución en un tubo de ensayo es transparente o sólo algo turbia, cuando se observa transversalmente.

**Solución de hipoclorito de sodio** - Es una solución de hipoclorito de sodio (NaOCl) en agua. Generalmente de color amarillo a verde amarillento. Tiene olor a cloro. Es afectada por la luz y se deteriora gradualmente. Almacenar en envases inactivos, preferentemente debajo de 25 °C.

*Precaución* - Esta solución es corrosiva y puede producir gases que son corrosivos y tóxicos. Es un oxidante potente que puede reaccionar violentamente con agentes reductores. Es irritante y corrosiva para la piel y mucosas.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 3 mL a un matraz para iodo, previamente pesado, con tapón de vidrio y pesar exactamente. Agregar 50 mL de agua, 2 g de ioduro de potasio y 10 mL de ácido acético, insertar el tapón en el matraz y dejar reposar en la oscuridad durante 10 minutos. Retirar el tapón, lavar las paredes del matraz con agua y titular el iodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Cada mililitro de tiosulfato de sodio 0,1 M equivale a 3,723 mg de NaOCl. Contiene no menos de 5,25 %. Si se desea calcular el porcentaje de cloro disponible, observar que cada mililitro de tiosulfato de sodio 0,1

M consumido equivale a 3,545 mg de cloro disponible.

*Calcio* - Transferir 10,0 g a un vaso de precipitados de 150 mL, disolver en 10 mL de agua y agregar 5 mL de ácido clorhídrico y 2 g de ioduro de potasio. Calentar la mezcla durante 5 minutos, enfriar y agregar 2 mL de peróxido de hidrógeno al 30 %. Evaporar hasta sequedad, enfriar y agregar 2 mL de ácido clorhídrico y 2 mL de peróxido de hidrógeno al 30 %. Lavar las paredes internas del vaso de precipitados con agua y evaporar hasta sequedad. Recolectar el residuo en 20 mL de agua y filtrar si fuera necesario. Agregar al filtrado hidróxido de amonio hasta que la solución sea apenas alcalina luego agregar 4 gotas de hidróxido de amonio y 5 mL de oxalato de amonio (SR): la turbidez producida dentro de los 15 minutos no excede la de un blanco que contenga 0,1 mg de Ca llevando a cabo el procedimiento completo (0,001%).

*Fosfato* (Ensayo para reactivos) - Transferir 2 g a un vaso de precipitados y agregar 5 mL de ácido clorhídrico y 2 g de ioduro de potasio. Calentar la solución durante 5 minutos y enfriar. Agregar 2 mL de peróxido de hidrógeno al 30 % y evaporar la solución hasta sequedad. Lavar las paredes del vaso de precipitados con agua, agregar 2 mL de ácido clorhídrico y 2 mL de peróxido de hidrógeno al 30 %. Evaporar nuevamente hasta sequedad: el residuo no presenta más de 0,01 mg de  $\text{PO}_4$  (5 ppm).

**Solución de peróxido de hidrógeno** - Emplear Agua oxigenada.

**Solución estándar de perclorato de holmio** - Emplear una solución con una concentración de 40 g por litro, preparada disolviendo óxido de holmio en una solución de ácido perclórico que contiene 141 g por litro.

**Solución isotónica de cloruro de sodio** - Emplear Solución fisiológica (SR).

**Soluciones reguladoras** - Ver Soluciones reguladoras en Soluciones.

**Sorbitol** - Emplear Sorbitol.

**Sudán III** -  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$  - (PM: 352,4) - Polvo de color rojo a rojo pardo. Emplear uno de grado apropiado.

*Valoración* -

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. Cromatografía) recubierta con gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Hexano y acetato de etilo (80:20).

*Procedimiento* - Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm. Presenta una sola mancha, con trazas de impurezas.

**Sudán IV** -  $C_{24}H_{20}N_4O$  - (PM: 380,4) - Polvo marrón a marrón rojizo.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 25 mg, exactamente pesados, a un matraz aforado de 100 mL. Disolver en cloroformo, completar a volumen con cloroformo y mezclar. Diluir 2,0 mL de la solución clorofórmica resultante a 50,0 mL. Determinar la absorbancia de esta solución en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 520 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando cloroformo como blanco. Calcular el porcentaje de *Sudán IV* en la muestra tomada por la fórmula siguiente:

$$(100A)/(85C)$$

en la cual *A* es la absorbancia a 520 nm y *C* es la concentración de muestra, en g por litro. Contiene no menos de 90 %.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C durante 2 horas: no pierde más de 10 % de su peso.

**Sulfamato de Amonio** -  $NH_4OSO_2NH_2$  - (PM: 114,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfanilamida** -  $C_6H_8N_2O_2S$  - (PM: 172,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfato ácido de potasio** - (*Sulfato monopotásico*) -  $KHSO_4$  - (PM: 136,2) - Cristales incoloros, transparentes e higroscópicos. Facilmente soluble en agua proporcionando una solución fuertemente ácida.

**Sulfato ácido de sodio** - (*Bisulfato de sodio*) -  $NaHSO_4$  - (PM: 120,1) - Muy soluble en agua hirviendo, fácilmente soluble en agua. Se descompone en alcohol dando sulfato de sodio y ácido sulfúrico libre.

*Punto de fusión* <260> - Aprox. 315 °C.

**Sulfato ácido de tetrabutilamonio** -  $C_{16}H_{37}NO_4S$  (PM: 339,5) - Polvo cristalino blanco. Soluble en alcohol proporcionando una solución ligeramente turbia, incolora.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 170 mg, exactamente pesados, en 40 mL de agua. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 33,95 mg de  $C_{16}H_{37}NO_4S$ . Contiene no menos de 97,0 %.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 169 y 173 °C.

**Sulfato ácido de tetrahexilamonio** -  $C_{24}H_{53}NO_4S$  - (PM: 451,8) - Cristales blancos.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 100 y 102 °C.

**Sulfato cérico** -  $Ce(SO_4)_2$  con una cantidad variable de agua - (PM: 332,2 - anhídrido) - También puede

contener sulfatos de otros elementos asociados de tierras raras. Cristales o polvo cristalino amarillo a amarillo anaranjado. Prácticamente insoluble en agua fría; lentamente soluble en ácidos minerales diluidos fríos, pero más fácilmente soluble cuando se calienta con estos solventes.

*Valoración* - Transferir 800 mg, exactamente pesados, a un erlenmeyer, agregar 25 mL de agua y 3 mL de ácido sulfúrico y calentar hasta disolver. Enfriar y agregar 60 mL de una mezcla de agua y ácido fosfórico (20:1). Agregar 25 mL de solución de yoduro de potasio (1 en 10), insertar el tapón en el erlenmeyer y dejar reposar durante 15 minutos. Reemplazar el aire sobre la solución por dióxido de carbono y, mientras continúa el flujo de dióxido de carbono, titular el iodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Cada mililitro de tiosulfato de sodio 0,1 M equivale a 33,22 mg de  $Ce(SO_4)_2$ . Contiene no menos de 80,0 %.

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - Disolver 1 g en una mezcla de 5 mL de ácido nítrico y 4 mL de agua. Filtrar, si fuera necesario, y diluir con agua a 20 mL. A 10 mL de la dilución, agregar 1 mL de nitrato de plata (SR), dejar reposar durante 10 minutos y filtrar hasta clarificar. A los restantes 10 mL de solución muestra, agregar 1 mL de nitrato de plata (SR): la turbidez producida no excede la de un control preparado mediante el agregado de 0,05 mg de Cl al filtrado obtenido a partir de los primeros 10 mL de solución muestra (0,01 %).

*Metales pesados* - Calentar 500 mg con una mezcla de 10 mL de agua y 0,5 mL de ácido sulfúrico hasta que se complete la disolución. Enfriar, diluir con agua a 50 mL y burbujear sulfuro de hidrógeno gaseoso a través de la solución hasta que ésta se sature: el precipitado que se forma es blanco o no más oscuro que amarillo pálido.

*Hierro* - Disolver 100 mg en una mezcla de 5 mL de agua y 2 mL de ácido clorhídrico, calentando, si fuera necesario, y enfriar. Transferir a una probeta con tapón de vidrio, diluir con agua a 25 mL y agregar 5 mL de tiocianato de amonio (SR) y 25 mL de éter. Agitar suave y completamente y dejar que las fases se separen: cualquier color rosado en la capa etérea no es más oscuro que el de un control, preparado en forma similar, conteniendo 0,02 mg de Fe (0,02 %).

**Sulfato cérico amónico** - (PM: 632,6) -  $Ce(SO_4)_2 \cdot 2(NH_4)_2SO_4 \cdot 2H_2O$  - Cristales amarillos a anaranjado amarillento. Se disuelve lentamente en agua, pero más rápidamente en presencia de ácidos minerales.

*Valoración* - Pesar exactamente 1 g, disolver en 10 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 10) y agregar

40 mL de agua. Agregar ortofenantrolina (SR) y titular con sulfato ferroso amónico 0,1 M (SV) recientemente estandarizado.

Cada mililitro de sulfato ferroso amónico 0,1 M equivale a 63,26 mg de  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 2(\text{NH}_4)_2 \cdot \text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Contiene no menos de 94 %.

**Hierro** - Disolver 100 mg en 30 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 10) y agregar peróxido de hidrógeno (SR), gota a gota, hasta que la solución sea incolora. Agregar agua de amoníaco fuerte hasta que el pH esté entre 1 y 3, enfriar a temperatura ambiente, adicionalmente ajustar a pH 3,5 (empleando un electrodo de vidrio) y diluir a 50 mL. A 5 mL de esta solución, agregar 5 mL de agua, mezclar y agregar 6 mL de solución de clorhidrato de hidroxilamina (1 en 10) y 4 mL de una solución acidificada de ortofenantrolina (1 en 1.000): cualquier color rojo producido no es más oscuro que el de un control que contiene 0,1 mg de Fe y los volúmenes de ácido y peróxido de hidrógeno (SR) empleado con la muestra (0,1 %).

**Fosfato** - Disolver 200 mg en 30 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 10), agregar peróxido de hidrógeno al 30 % hasta que la solución sea incolora y calentar a ebullición para eliminar el exceso de peróxido. Enfriar y diluir a 100 mL. A 5 mL de la solución resultante, agregar 55 mL de agua y ajustar a pH entre 2 y 3 con hidróxido de amonio. [NOTA: ajustar el pH cuidadosamente, ya que la formación de un precipitado permanente dificultará las operaciones subsiguientes. Si se formara un precipitado permanente, descartar la solución y comenzar con una alícuota nueva de la solución muestra.] Agregar 500 mg de molibdato de amonio y ajustar a pH 1,8 (empleando un electrodo de vidrio) con ácido clorhídrico diluido (1 en 10). Calentar la solución a ebullición, enfriar, agregar 10 mL de ácido clorhídrico y diluir a 100 mL. Transferir a una ampolla de decantación, agregar 35 mL de éter, agitar vigorosamente, dejar separar y descartar la fase acuosa. Lavar la fase etérea dos veces agitando con porciones separadas de 10 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 10), descartando siempre la fase acuosa. Agregar 0,20 mL de una solución recientemente preparada de 2 g de cloruro estañoso en 100 mL de ácido clorhídrico, agitar bien y dejar que las fases se separen: el color azul en la fase etérea no es más oscuro que el de un control preparado al agregar el equivalente a 0,01 mg de  $\text{PO}_4$  a 5 mL de ácido sulfúrico diluido (3 en 25) y tratados de la misma manera (0,1 %).

**Sulfato cúprico** -  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 249,7) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfato cúprico anhidro** -  $\text{CuSO}_4$  - (PM: 159,6) - Polvo blanco o blanco grisáceo exento de un tinte azul. Con el agregado de una cantidad pequeña de

agua, se torna azul. Soluble en agua. Almacenar en envases de cierre perfecto.

**Cloruro** (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,02 mg de Cl (0,002 %).

**Sustancias no precipitadas por sulfuro de hidrógeno** - Determinar según se indica para **Acetato cúprico**: el residuo no pesa más de 6 mg (0,15 %).

**Sulfato de adenina** -  $(\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 404,4) - Cristales blancos o polvo cristalino. Luego de secar a 110 °C, funde aproximadamente a 200 °C, con descomposición. Poco soluble en agua; menos soluble en alcohol. Soluble en soluciones de hidróxido de sodio. No precipita con solución de yodo (SR) o iodomercuriato de potasio (SR) pero precipita con trinitrofenol (SR).

**Residuo de ignición** (Ensayo para reactivos) - Inapreciable, determinado sobre 100 mg.

**Agua** - Secar a 105 °C hasta peso constante: no pierde más de 10,0 % de su peso.

**Sulfato de amonio** -  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  - (PM: 132,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfato de brucina** - (PM: 1.013,1) -  $(\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfato de calcio** -  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 172,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfato de cinc** -  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 287,5) - Polvo cristalino blanco o cristales transparentes, fluorescentes. Muy soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol.

**Sulfato de dietilfenilendiamina** - (*Sulfato de N,N'-dietil-p-fenilendiamina*) -  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  - (PM: 262,3) - Polvo blanco o ligeramente amarillento, soluble en agua. Funde a 185 °C aproximadamente, con descomposición. Almacenar en envases inactivos.

**Sulfato de dihidroquinidina** - (PM: 785,0) -  $(\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  - Polvo cristalino blanco.

**Valoración** - Disolver aproximadamente 200 mg, exactamente pesados, en 20 mL de anhídrido acético, agregar 4 gotas de *p*-naftolbenceína (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV) desde una microbureta de 10 mL hasta punto final verde. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 24,96 mg de  $(\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ . Contiene no menos de 99 %.

**Sulfato de dihidroquinina** - (PM: 785,0) -  $(\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  - Polvo cristalino blanco.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 200 mg, exactamente pesados, en 20 mL de anhídrido acético, agregar 4 gotas de *p*-naftolbenceína (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV) desde una microbureta de 10 mL hasta punto final verde. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 24,96 mg de  $(C_{20}H_{26}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$ . Contiene no menos de 99 %.

**Sulfato de estricnina** - (PM: 857,0) -  $(C_{21}H_{22}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$  - Cristales incoloros o blancos, polvo cristalino blanco. Sus soluciones son levorrotatorias. Moderadamente soluble en agua y alcohol; poco soluble en cloroformo; insoluble en éter.

*Solubilidad* - Una solución de 500 mg en 25 mL de agua es transparente, incolora y se disuelve completamente.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de 0,1 %.

*Brucina* - A 100 mg agregar 1 mL de ácido nítrico diluido (1 en 2): se puede observar un color amarillo pero no se observa un color pardo rojo o rojizo.

**Sulfato de hidracina** -  $(NH_2)_2 \cdot H_2SO_4$  - (PM: 130,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfato de iobenguano** - (*Sal de hemisulfato de m-iodobencilguanidina*) -  $C_8H_{10}IN_3 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$  - (PM: 324,1) - Polvo blanco. Fácilmente soluble en metanol.

*Valoración* -

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Alcohol butílico, agua y ácido acético (60:25:15).

*Procedimiento* - Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm. No se observa más de una mancha de impurezas de no más de 0,5 %.

**Sulfato de litio** -  $Li_2SO_4 \cdot H_2O$  - (PM: 128,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfato de magnesio** -  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  - (PM: 246,5) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfato de magnesio, anhidro** -  $MgSO_4$  - (PM: 120,4) - El sulfato de magnesio anhidro puede prepararse del siguiente modo: colocar una cantidad apropiada de sulfato de magnesio, preferentemente pulverizado, en un recipiente playo y exponer a una temperatura de aproximadamente 80 °C durante varias horas agitando ocasionalmente. Calentar de 275 a 300°C hasta que el peso sea prácticamente constante.

Transferir el producto aún caliente a envases de cierre perfecto, ya que la sal anhidra es muy higroscópica.

**Sulfato de manganeso** - (*Sulfato de manganeso monohidrato*) -  $MnSO_4 \cdot H_2O$  - (PM: 169,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfato de *p*-metilaminofenol** - (PM: 344,4) -  $(p-CH_3NHC_6H_4OH)_2 \cdot H_2SO_4$  - Cristales pequeños o polvo cristalino blanco o blanco amarillento. Se decolora por exposición al aire. Soluble en agua fría; fácilmente soluble en agua hirviendo; poco soluble en alcohol; insoluble en éter. Almacenar en envases inactivos de cierre perfecto.

*Solubilidad en HCl* - A 100 mg agregar 2 mL de ácido clorhídrico: se disuelve rápidamente y completamente.

*o-Aminofenol* - A la solución del ensayo anterior agregar 1 gota de cloruro férrico (SR): no se produce color pardo rojizo.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - El residuo no pesa más de 2 mg, determinado sobre 2 g (0,1 %).

*Cloruro* - A una solución de 1 g en 20 mL de agua agregar 1 mL de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata (SR): no se produce más que una ligera opalescencia.

*Aptitud para el ensayo de fosfatos* - Disolver 2 g en 100 mL de agua. A 10 mL de esta solución agregar 90 mL de agua y 20 g de bisulfito de sodio. Confirmar la aptitud de la solución del reactivo por el siguiente ensayo: agregar 1 mL de la solución del reactivo a cada una de cuatro soluciones que contengan 25 mL de ácido sulfúrico 0,25 M y 1 mL de una solución de 5 g de molibdato de amonio en 100 mL de ácido sulfúrico 0,5 M. Agregar 0,005 mg de fosfato ( $PO_4$ ) a una de las soluciones, 0,01 mg a la segunda y 0,02 mg a la tercera. Dejar reposar a temperatura ambiente durante 2 horas: las soluciones en los tres tubos presentan diferencias fácilmente perceptibles en color azul que corresponden a las cantidades relativas de fosfato agregado y el que contiene 0,005 mg de fosfato posee un color azul sensiblemente más profundo que el blanco.

**Sulfato de níquel** -  $NiSO_4 \cdot 7H_2O$  - (PM: 280,9) - Polvo cristalino o cristales verdes, fácilmente en agua, poco soluble en alcohol.

**Sulfato de potasio** -  $K_2SO_4$  - (PM: 174,3) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfato de potasio y aluminio** - (PM: 474,4) -  $AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$  - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfato de sodio** - (*Sal de Glauber*) - (PM: 322,2)  $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$  - Cristales incoloros, inodoros o gránulos blancos. Es eflorescente. Funde a 32,5 °C.



Fácilmente soluble en agua; soluble en glicerina; insoluble en alcohol. Almacenar en envases bien cerrados, protegidos del calor.

**Materia insoluble** (Ensayo para reactivos) - No más de 1 mg, determinado sobre 10 g (0,01 %).

**pH** - El pH de una solución de 10 g en 200 mL de agua libre de amoníaco está entre 5,2 y 8,2.

**Arsénico** (Ensayo para reactivos) - La mancha producida por 3 g no excede la producida por 0,003 mg de As (1 ppm).

**Calcio, magnesio y precipitado de  $R_2O_3$**  - Disolver 5 g en 75 mL de agua, filtrar y agregar 5 mL de oxalato de amonio (SR), 2 mL de fosfato de amonio (SR) y 10 mL de hidróxido de amonio. Agitar bien y dejar reposar durante toda la noche. Si se forma precipitado, filtrar, lavar con amoníaco (SR) (1 en 4) y someter a ignición: el residuo no pesa más de 1 mg (0,02 %).

**Cloruro** - Disolver 1 g en 50 mL de agua y filtrar si fuera necesario. A 25 mL de la solución agregar 1 mL de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata (SR): si se produce turbidez no debe exceder la de un control que contenga 0,01 mg de Cl (0,002 %).

**Metales pesados** (Ensayo para reactivos) - No más de 5 ppm.

**Hierro <580>** - 1 g disuelto en 47 mL de agua que contenga 2 mL de ácido clorhídrico, no presenta más de 0,01 mg de Fe (0,001 %).

**Compuestos nitrogenados** (Ensayo para reactivos) 2 g no presentan más de 0,01 mg de N (5 ppm).

**Sulfato de sodio anhidro** -  $Na_2SO_4$  - (PM: 142,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

Para emplear en análisis de alcaloides por cromatografía de gases y líquidos, ajustar también al siguiente ensayo adicional.

**Aptitud para la valoración de alcaloides** - Transferir aproximadamente 10 mg de atropina, exactamente pesados, a un matraz aforado de 25 mL, disolver en alcohol y completar a volumen con alcohol. Transferir 3 mL de la solución a cada una de dos ampollas de decantación de 60 mL y agregar a cada una 10 mL de agua, 1 mL de hidróxido de sodio 1 M y 10 mL de cloroformo. Agitar completamente y dejar separar las fases. Filtrar la fase orgánica desde una ampolla de decantación a través de un papel separador de fases, previamente lavado con 5 mL de cloroformo y recolectar el filtrado en un envase apropiado. Agregar 10 mL de cloroformo a la ampolla de decantación, agitar vigorosamente y filtrar la fase orgánica a través del mismo papel separador de fases, recolectando y combinando los filtrados en el mismo envase. Designar los filtrados combinados como *Solución A*. Filtrar la fase orgánica de la segunda ampolla de decantación a través de 30 g del sulfato de sodio anhidro, colocado sobre una torunda de lana de

vidrio en un embudo previamente lavado con cloroformo y recolectar el filtrado en un envase apropiado. Agregar 10 mL de cloroformo a la ampolla de decantación, agitar a vigorosamente y filtrar la fase orgánica a través de la misma porción de sulfato de sodio anhidro, recolectando y combinando los dos filtrados en el mismo envase. Designar los filtrados combinados como *Solución B*. Evaporar las dos soluciones al vacío a un volumen de aproximadamente 1 mL. Inyectar un volumen, exactamente medido, de *Solución A* en un cromatógrafo de gases apropiado y registrar la altura del pico por duplicado. De manera similar, determinar la altura del picos de *Solución B* por duplicado. El valor promedio obtenido para la *Solución B* está dentro de 5,0 % del valor obtenido para la *Solución A*.

El cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) está equipado con un detector y una columna de vidrio de 1,2 m  $\times$  4 mm con 3 % de fase estacionaria constituida por 50 % fenil silicona y 50 % de metilpolisiloxano sobre un soporte constituido por tierra silíceas para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C. [NOTA: la tierra silíceas se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silíceas puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales.] Después de curada y acondicionada, mantener la columna, el inyector y el detector a aproximadamente 210, 225 y 240 °C, respectivamente. Se emplea helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 60 mL por minuto.

**Sulfato de sodio decahidratado** - Emplear Sulfato de sodio.

**Sulfato de tetrabutil amonio hidrogenado** - (*Sulfato ácido de tetrabutil monio*) -  $C_{16}H_{37}NO_4S$  - (PM: 339,5) - Polvo blanco cristalino. Soluble en alcohol con la que produce una solución incolora levemente turbia.

**Intervalo e fusión <260>** - Entre 69 y 173 °C.

**Valoración** - Disolver aproximadamente 170 mg de sulfato de tetrabutil amonio hidrogenada en 40 mL de agua. Titular con hidróxido de sodio 0,1 M (SV), determinar el punto final potenciométricamente. Realizar una titulación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 33,95 mg de  $C_{16}H_{37}NO_4S$ . No debe contener menos de 97,0 %.

**Sulfato de vanadilo** -  $VOSO_4 \cdot xH_2O$  - (PM: 163,01 - anhidro) - Cristales azules, higroscópicos. Lenta e incompleta solubilidad en agua.

**Valoración** - Pesar exactamente 400 mg de muestra seca obtenida en el ensayo para *Agua* y transferir

con 15 a 20 mL de agua a un vaso de precipitados. Agregar 3 mL de ácido sulfúrico, cubrir el vaso de precipitados con un vidrio de reloj y calentar en un baño de vapor hasta que se disuelva completamente. Enfriar, diluir con 125 mL de agua y titular con permanganato de potasio 0,1 N (SV) hasta la producción de un color rosado que persiste durante 1 minuto. Cada mililitro de permanganato de potasio 0,1 N equivale a 16,30 mg de  $\text{VOSO}_4$ . Contiene no menos de 97 %.

**Agua** - Secar aproximadamente 1 g, exactamente pesado, a 220 °C hasta peso constante: no pierde más de 50,0 % de su peso.

**Vanadio pentavalente** - Calentar 1 g, exactamente pesado, con 50 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico en un erlenmeyer hasta disolver. Enfriar, agregar 2 g de ioduro de potasio, insertar el tapón y dejar reposar durante 30 minutos. Agregar 50 mL de agua y titular el iodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3 mL de almidón (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de tiosulfato 0,1 M equivale a 5,095 mg de vanadio (V). Contiene no más de 0,5 %, calculado sobre la sustancia seca.

**Sustancias no precipitadas por amoníaco** - Disolver 1,0 g calentado con 20 mL de agua y 2 mL de ácido clorhídrico. Diluir con agua a aproximadamente 75 mL y neutralizar al papel de tornasol con amoníaco (SR). Transferir la solución a una probeta de 100 mL, agregar lentamente 5 mL de amoníaco (SR) y agua suficiente hasta la marca de 100 mL y dejar reposar de la noche a la mañana. Decantar 50 mL de la solución sobrenadante a través de un filtro, agregar 5 gotas de ácido sulfúrico, evaporar hasta sequedad y someter a ignición: el residuo no pesa más de 10 mg (2,0 %).

**Sulfato férrico** -  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  - Polvo blanco grisáceo higroscópico o gránulos de color marrón rojizo, lentamente soluble en agua.

**Valoración** - Pesar exactamente alrededor de 700 mg y disolver en una mezcla de 50 mL de agua y 3 mL de ácido clorhídrico en un erlenmeyer con tapón de vidrio. Agregar 3 g de ioduro de potasio y dejar reposar en la oscuridad durante 30 minutos. Diluir con 100 mL de agua y titular con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Cada mililitro de tiosulfato de sodio 0,1 M equivale a 5,585 mg de Fe. Contiene no menos de 21,0 % y no más de 23,0 %.

**Materia insoluble** (Ensayo para reactivos) - 10 g disueltos en una mezcla de 100 mL de agua y 5 mL de ácido sulfúrico, no presentan más de 2 mg de materia insoluble (0,02 %).

**Cloruro** - Disolver 1 g calentado con una mezcla de 10 mL de agua y 1 mL de ácido nítrico, agregar 4 mL de ácido nítrico adicional y diluir con agua a 50 mL. A 25 mL agregar 1 mL de ácido fosfórico y 1 mL de nitrato de plata (SR). Si se produce turbidez no excede la producida en un control que contiene 0,01 mg de ion cloruro (Cl), 1 mL de ácido nítrico, 1 mL de ácido fosfórico y 1 mL de nitrato de plata (SR) (0,002 %).

**Hierro ferroso** - Disolver 4 g calentado con 50 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 10), enfriar y titular con permanganato de potasio 0,1 N: no se requiere más de 0,16 mL para producir un color rosado permanente (0,02 % como  $\text{Fe}^{+2}$ ).

[NOTA: ya que los reactivos empleados en los ensayos para *Cobre* y *Cinc* pueden contener cantidades excesivas de cobre y cinc, en primer lugar deben purificarse por extracción con *Solución de ditizona para extracción* (ver 600. *Límite de plomo*).]

**Cobre** - Disolver 1,2 g en 100 mL de agua. A 10 mL agregar 50 mL de una solución que contiene 5 g de tartrato de amonio y 5 mL de hidróxido de amonio. Agregar 10 mL de *Solución de ditizona estándar* (ver 600. *Límite de plomo*), agitar durante 2 minutos, extraer la fase de ditizona y comparar el color rosado con el de un control que contiene 6 µg de ion cobre (Cu) tratado de la misma manera. Si el color en la solución muestra es menos intenso que el de un control, la muestra contiene menos del límite de *Cobre* y *Cinc*. Si el color en la solución muestra es más intenso que el de un control, agregar 15 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 250) y agitar durante 2 minutos. Extraer la solución de ditizona y agitar con una segunda porción de 15 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 250) durante 2 minutos. Extraer la ditizona, combinar los dos extractos ácidos y reservar para el ensayo de *Cinc*. Si se produce un color rosado en la solución de ditizona no es más oscuro que el de la solución control tratada de la misma manera (0,005 %).

**Cinc** - A los extractos ácidos combinados retenidos del ensayo de *Cobre* agregar acetato de sodio 0,5 M para llevar a pH entre 5,0 y 5,5 y luego agregar 1 mL de tiosulfato de sodio 0,1 M. Agregar 10 mL de *Solución de ditizona estándar* (ver 600. *Límite de plomo*), agitar durante 2 minutos y dejar que las fases se separen. Drenar la ditizona y descartar la fase acuosa. Si se produce color rosado no es mayor que el de un control preparado agregando 0,006 mg de cinc (Zn) a los extractos ácidos combinados del control empleado en el ensayo para *Cobre* (0,005 %).

**Nitrato** - Disolver 10 g en 100 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 100), calentar a ebullición y verter, lentamente, en una mezcla de 140 mL de agua y 50 mL de agua de amoníaco fuerte. Filtrar a través de un filtro plegado mientras todavía está caliente, lavar

con agua caliente hasta que el volumen de filtrado sea 300 mL, mezclar y enfriar. A 15 mL de esta solución agregar 1 mL de solución de cloruro de sodio (1 en 200), 0,10 mL de índigo carmín (SR) y 15 mL de ácido sulfúrico. El color azul no desaparece completamente después de 5 minutos (0,01 %).

*Sustancias no precipitadas por amoníaco* - Evaporar hasta sequedad 30 mL del filtrado obtenido en el ensayo para *Nitrato* e incinerar suavemente: el peso del residuo no excede 1 mg (0,10 %).

**Sulfato férrico amónico** -  $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  (PM: 482,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfato ferroso** -  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 278,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfato ferroso amónico** -  $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 392,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sulfato mercúrico** -  $\text{HgSO}_4$  - (PM: 296,7) - Polvo fino, blanco, pesado. Es inodoro. Soluble en solución de cloruro de sodio (1 en 5).

*Valoración* - Pesar exactamente 500 mg y disolver en 50 mL de ácido nítrico diluido (1 en 2). Agregar 1 mL de solución de nitrato férrico (1 en 10) y titular con tiocianato de amonio 0,1 M (SV). Cada mililitro de tiocianato de amonio 0,1 M equivale a 10,03 mg de Hg. Contiene entre 67 y 67,5 % de Hg.

*Residuo de ignición* - Someter a ignición 10 g a una velocidad tal que se requiere de 1 a 2 horas para volatilizar la muestra y calcinar a  $800 \pm 25$  °C durante 15 minutos: el residuo no pesa más de 1 mg (0,01 %).

*Cloruro* - Mezclar 1 g con 50 mL de agua, agregar 1 mL de ácido fórmico y agregar solución de hidróxido de sodio (1 en 10) gota a gota hasta que se forme una pequeña cantidad de precipitado. Calentar a reflujo la suspensión hasta que todo el mercurio se reduzca a metal y la solución sea transparente. Enfriar, filtrar a través de un papel libre de cloruro, lavar con dos porciones de 15 mL de agua y diluir con agua a 90 mL. A 30 mL agregar 1 mL de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata (SR), mezclar y dejar reposar durante 5 minutos: si se produce turbidez no excede la de un control preparado agregando 0,01 mg de Cl a 30 mL de agua tratado de la misma manera (0,003 %).

*Hierro <580>* - Al *Residuo de ignición* agregar 3 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 2), cubrir con un vidrio de reloj y digerir en un baño de vapor durante 20 minutos. Retirar el vidrio de reloj y evaporar hasta sequedad. Absorber el residuo en una mezcla de 1 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 2) y 30 mL de agua, filtrar si fuera necesario y diluir con agua a 100 mL. A 10 mL de la solución agregar 2 mL de

ácido clorhídrico y diluir con agua a 47 mL: la solución no presenta más de 0,01 mg de Fe (0,001 %).

*Sales mercuriosas* - Transferir 5,0 g a un erlenmeyer con tapón de vidrio, agregar 100 mL de solución de yoduro de potasio (15 en 100), 5,0 mL de iodo 0,05 M (SV) y 3 mL de ácido clorhídrico 1 M y dejar reposar en la oscuridad, con agitación frecuente, durante 1 hora. Titular el iodo en exceso con tiosulfato sodio 0,1 M (SV), agregando 3 mL de almidón (SR) cerca del punto final: no se requiere más de 0,38 mL de iodo 0,1 N, haciendo la corrección para el iodo consumido en un blanco (0,15 %).

*Nitrato* - Dispersar 1 g en 9 mL de agua, agregar 1 mL de solución de cloruro de sodio (1 en 200), mezclar y agregar 0,1 mL de índigo carmín (SR) y 10 mL de ácido sulfúrico: el color azul de la solución clara no desaparece totalmente dentro de los 5 minutos (0,005 %).

**Sulfito de sodio** - Emplear Sulfito de sodio, anhidro.

**Sulfito de sodio anhidro** - (*Sulfito de sodio desecado*) -  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  - (PM: 126,0) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

***p*-Sulfofenilazocromotropato sódico** - (*Sal trisódica del ácido 4,5-dihidroxi-3-(p-sulfofenilazo)-2,7-naftalendisulfónico*) -  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_2\text{Na}_3\text{O}_{11}\text{S}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 624,5) - Polvo rojo brillante. Muy soluble en agua; insoluble en alcohol. Se combina con oxiclورو de circonio para formar una laca de circonio rosada soluble.

**Sulfuro de hidrógeno** -  $\text{H}_2\text{S}$  - (PM: 34,1) - Gas incoloro, venenoso, más pesado que el aire. Soluble en agua. Se genera tratando sulfuro ferroso con ácido clorhídrico diluido o sulfúrico diluido. Pueden emplearse otros sulfuros que producen sulfuro de hidrógeno con ácidos diluidos. Está también disponible en forma de gas comprimido en cilindros.

**Sulfuro de sodio** -  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 240,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Sustrato cromogénico para el ensayo de anti-factor  $X_a$**  - Reactivo que consta de tripéptidos o tetrapéptidos sintéticos acoplados a un cromóforo. Tiene un grupo arginina en la porción aminoácido terminal, el cual le confiere su actividad específica, y tiene un extremo *p*-nitroanilina covalentemente unido al grupo carbonilo de la arginina. El péptido sintético imita la secuencia del péptido del sitio de acción del sustrato natural específico para el factor activado de coagulación a medir - (PM está entre: 600 y 750). El sustrato completo es incoloro y el factor de coagulación a medir cataliza la división del cromóforo (*p*-nitroanilina) del péptido. La cantidad liberada se mide directamente por el color del cromóforo. El

sustrato, empleado para medir la actividad del *Anti-factor X<sub>a</sub>*, es soluble en grado necesario y es reactivo a una concentración, basada en el peso molecular declarado en el rótulo, de 2,5 a 3,0 mM. Diferentes

preparaciones de sustrato cromogénico difieren en sensibilidad y puede ser necesario determinar el periodo de incubación óptimo.

## T

**Tartrato de sodio** -  $\text{Na}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 230,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Tartrato de sodio y potasio** -  $\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 282,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Telurito de potasio** - (*Telurato de potasio IV*) -  $\text{K}_2\text{TeO}_3$  - (PM: 253,8) - Polvo blanco, granular. Soluble en agua. Su solución es alcalina.

*Valoración* - Pesar exactamente 120 mg, transferir a un vaso de precipitados y disolver en una mezcla de 10 mL de ácido nítrico, 10 mL de ácido sulfúrico y 25 mL de agua. Calentar a ebullición, hasta que se generen gases copiosos de trióxido de azufre. Enfriar, agregar con cuidado 100 mL de agua, calentar a ebullición, agregar 6 g de fluoruro de sodio. Titular la solución caliente con permanganato de potasio 0,1 N (SV). Cada mililitro de permanganato de potasio 0,1 N equivale a 12,69 mg de  $\text{K}_2\text{TeO}_3$ . Contiene no menos de 98 %

*Cloruro* (Ensayo para reactivos) - 1 g no presenta más de 0,1 mg de Cl (0,01 %).

**Teobromina** -  $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$  - (PM: 180,2) - Sólido cristalino blanco. Muy poco soluble en agua y alcohol; casi insoluble en éter y cloroformo.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 34 mg, exactamente pesados, en 50 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 18,02 mg de  $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ . Contiene no menos de 95 %.

**Tetrabromofenoltaleinato de etilo** - (PM: 662,0) -  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Br}_4\text{O}_4$  - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Tetracloruro de carbono** -  $\text{CCl}_4$  - (PM: 153,8) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Tetracloruro de titanio** -  $\text{TiCl}_4$  - (PM: 189,7) - Líquido transparente, incoloro. Desprende gases al aire. *Precaución* - *Reacciona violentamente con agua.*

*Valoración* - Pesar exactamente 750 mg en 100 mL de ácido sulfúrico 1 M contenidos en una bureta gravimétrica Smith. Verter la solución a través de una columna de reducción de cinc-mercurio en 50 mL de sulfato férrico amónico 0,1 N (SV). Eluir con 100 mL de ácido sulfúrico 1 M y 100 mL de agua. Agregar 10 mL de ácido fosfórico y titular con permanganato de potasio

0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de permanganato de potasio 0,1 N equivale a 18,97 mg de  $\text{TiCl}_4$ . Contiene no menos de 99,5 %.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para Reactivos) - Entre 135 y 140 °C.

**Tetracosano** -  $\text{C}_{24}\text{H}_{50}$  - (PM: 338,7) - Polvo blanco.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 51 y 53 °C.

**Tetradecano** -  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}$  - (PM: 198,4) - Líquido transparente, incoloro.

*Valoración* - Analizar por cromatografía gas-líquido empleando un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 2,4 m × 3 mm con una fase estacionaria constituida por un compuesto de polietilenglicol (p.m.p aproximadamente 15.000) [NOTA: un compuesto de polietilenglicol de alto peso molecular con un ligando diepóxido], sobre un soporte constituido por tierra silícea para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y calcinada a 900 °C. [NOTA: la tierra silícea se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silícea puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales.] Mantener la columna, el inyector y el detector a aproximadamente 250, 200 y 280 °C, respectivamente. Se emplea helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 27,5 mL por minuto. Presenta una pureza no menor de 98 %.

*Intervalo de fusión* <260> - *Método II.* Entre 4 y 8 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 2 °C.

*Índice de refracción* - Entre 1,4280 y 1,4300 a 20 °C.

**Tetraetilenglicol** -  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_5$  - (PM: 194,2) - Líquido casi incoloro. Índice de refracción: aproximadamente 1,46.

*Valoración* - Cuando se analiza por cromatografía de gas-líquido, empleando un cromatógrafo de gases y condiciones apropiadas, presenta una pureza no menor de 90 %.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Entre 177 y 187 °C, a una presión de 9 mm Hg.

**Tetraetilenpentamina** -  $\text{C}_8\text{H}_{23}\text{N}_5$  - (PM: 189,3) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y

una columna capilar de 30 m × 0,25 mm recubierta con una capa de 1 μm de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 250 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 150 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 280 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de C<sub>8</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub> no es menor de 30 % del área total.

*Índice de refracción <230>* - Entre 1,503 y 1,507, a 20 °C.

**Tetrafenilborato de sodio** - NaB(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub> - (PM: 342,2) - Polvo blanco a ligeramente amarillo, voluminoso; fácilmente soluble en acetona y agua.

**Tetrafluoroborato de p-nitrobencenodiazonio** - NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> - (PM: 236,9) - Cristales color amarillo oro. Soluble en acetonitrilo. *Precaución - Sensible a los golpes; mantener refrigerado.*

*Valoración* - Transferir aproximadamente 30 mg, exactamente pesados, a un matraz aforado de 100 mL de vidrio inactínico. Disolver en ácido clorhídrico 0,01 N, completar a volumen con ácido clorhídrico 0,01 M y mezclar. Empleando material de vidrio inactínico, diluir 2,0 mL de la solución resultante con metanol de grado espectrofotométrico a 50,0 mL. Determinar la absorbancia de esta solución en una celda de 1 cm aproximadamente a 255 nm, empleando metanol como blanco. Calcular la absortividad de la solución dividiendo la absorbancia medida por la concentración en g por mL. Calcular el título por la fórmula siguiente:

$$100a/59,4$$

en la cual *a* es la absortividad de la solución. Contiene no menos de 95,0 %.

**Tetrahidrofurano** - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O - (PM: 72,1) - Líquido incoloro, de olor acre característico. Miscible con agua y solventes orgánicos comunes. Cuando se mezcla con agua, genera calor y se contrae el volumen; cuando se mezcla con cloroformo, genera considerable calor. Cualquier conservante apropiado, que no exceda 0,1 %, agregado para impedir formación de peróxidos, debe declararse en el rótulo. Conservar en envases inactínicos totalmente llenos.

*Densidad relativa <160>* - Entre 0,884 y 0,886.

*Intervalo de destilación <240>* - Método II. Entre 65 y 66 °C.

*Acidez* - Mezclar 5,0 mL con 10 mL de agua y 1 gota de rojo de metilo (SR): cualquier color rosado producido cambia a amarillo por el agregado de no más de 0,25 mL de hidróxido de sodio 0,020 N.

*Agua <120>* - *Titulación volumétrica directa.* No más de 0,1 %.

*Residuo de evaporación* - Evaporar 10 mL (12 g) en un baño de vapor hasta sequedad y secar el residuo a 105 °C durante 1 hora: si contiene un conservante, el peso del residuo no es mayor de 2 mg. Si no se declara ningún conservante en el rótulo, el peso del residuo no es mayor de 1 mg.

**Tetrahidrofurano libre de estabilizador** - Emplear uno de grado apropiado.

**1,2,3,4-Tetrahidronaftaleno** - C<sub>10</sub>H<sub>12</sub> - (PM: 132,2) - Líquido incoloro.

*Índice de refracción <230>* - 1,5401, a 20 °C.

**Tetrakis [3-(3,5-di-*ter*-butil-4-hidroxifenil)propionato] de pentaeritritilo** - C<sub>73</sub>H<sub>108</sub>O<sub>12</sub> - (PM: 1.178) - Polvo cristalino blanco a ligeramente amarillento. Prácticamente insoluble en agua; muy soluble en acetona; soluble en metanol; poco soluble en hexano.

*Intervalo de fusión* - Entre 110 a 125 °C.

Forma α - 120 a 125 °C.

Forma β - 110 a 115 °C.

**1,1,3,3-Tetrametilbutilamina** - (*ter*-Octilamina) - (PM: 129,3) - (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**4,4'-Tetrametildiaminodifenilmetano** - [*4,4'*-Metilenbis(*N,N*-dimetilanilina)] - (PM: 254,4) [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - Cristales casi blancos.

*Intervalo de fusión <260>* - Entre 87 y 90 °C.

**Tetrametiletilendiamina** - (PM: 116,2) - (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Tetrametilsilano** - (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si - (PM: 88,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Tetróxido de osmio** - (*Ácido ósmico; Anhídrido perósmico*) - OsO<sub>4</sub> - (PM: 254,2) - Gránulos cristalinos o cristales incoloros o algo amarillos, higroscópicos. De olor pungente. Se descompone a la luz. Lentamente soluble en agua; soluble en alcohol y éter, con descomposición. Se ablanda aproximadamente a 35 °C, funde entre 40 y 42 °C y el punto de ebullición es aproximadamente 130 °C.

*Precaución* - Los vapores de Tetróxido de osmio son venenosos y altamente irritantes para los ojos y las membranas respiratorias.

*Solubilidad* - Disolver 200 mg en 1 mL de tetracloruro de carbono: se obtiene una solución transparente y apenas amarilla y no se observa residuo insoluble apreciable.

*Materia no volátil* - Evaporar la solución remanente del ensayo para *Solubilidad* en un baño de vapor en una campana extractora bien ventilada

hasta sequedad y secar a 105 °C durante 1 hora: el residuo no pesa más de 0,4 mg (0,2 %).

*Metales pesados* - Al residuo del ensayo para *Materia no volátil* agregar 2 mL de ácido clorhídrico y evaporar la solución hasta sequedad. Tomar el residuo con unos mL de agua, diluir con agua a 25 mL y agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno (SR): cualquier color pardo producido no es más oscuro que el de un control que contiene 0,01 mg de Pb (0,005 %).

**Tierra cromatográfica silanizada lavada con ácido y base** - Emplear uno de grado apropiado.

**Tierra de diatomeas calcinada** - Forma de sílice (SiO<sub>2</sub>) que consiste en frústulas y fragmentos fundidos de diatomeas. Es un polvo amorfo, fino, claro rosado o blanco. Insoluble en agua, ácidos y en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

*Pérdida por ignición* - Pesar exactamente 4 g y someter a ignición hasta peso constante: no pierde más de 10,0 % de su peso.

*Impurezas orgánicas* - No se oscurece apreciablemente con la calcinación.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 110 °C durante 2 horas: no pierde más de 2,0 % de su peso.

**Tierra de diatomeas calcinada y fundida** - Emplear uno de grado apropiado.

**Tierra de diatomeas silanizada** - Emplear uno de grado apropiado.

**Tierra de Fuller para cromatografía** - (*Muy fina y moderadamente gruesa*) - Polvo o gránulos de color gris o blanco grisáceo constituido principalmente por silicato hidratado de aluminio-magnesio.

*Determinación del tamaño de partícula* - (ver 290. *Distribución del tamaño de partícula en polvos*).

*Materia soluble* - 20 g, tratados con 50 mL de agua fría y filtrados, producen no más de 60 mg de residuo al evaporar el filtrado (0,3 %). Una segunda porción de 20 g, tratada con 50 mL de alcohol frío y filtrada, produce no más de 14 mg al evaporar el filtrado (0,07%).

*Pérdida por secado* <680> - Secarlo a 105 °C durante 6 horas: pierde entre 7,0 y 10,0 % de su peso.

[NOTA: ajustar el contenido de agua, si fuera necesario, secando al vacío a temperatura ambiente, restaurando el agua requerida y equilibrando mediante agitación durante 2 horas.]

**Tierra sílicea para cromatografía** - Para cromatografía de gases, emplear un grado especialmente preparado que reúna la siguiente descripción general: tierra sílicea purificada de tamaño de partí-

cula apropiado que haya sido lavada con ácido y/o base. Puede ser silanizada o no.

Para cromatografía de partición en columna es esencial que el material esté exento de sustancias interferentes. Si se conoce o se piensa que existen interferencias, purificar el material del siguiente modo: colocar una torunda de lana de vidrio en la base de una columna cromatográfica que posea un diámetro de 100 mm o mayor y agregar la *Tierra sílicea purificada* a una altura igual a 5 veces el diámetro de la columna. Agregar un volumen de ácido clorhídrico equivalente a un tercio del volumen de la tierra sílicea y dejar percolar el ácido a través de la columna. Lavar la columna con metanol, emplear volúmenes pequeños al principio para lavar las paredes de la columna y continuar lavando con metanol hasta que el último lavado sea neutro al papel de tornasol humedecido. Excluir la columna lavada en un cristizador, calentar en un baño de vapor para remover el exceso de metanol y secar a 105 °C hasta que el material se reduzca a polvo y esté exento de trazas de metanol. Almacenar el material seco en envases bien cerrados.

**Tierra sílicea silanizada para cromatografía** - Transferir aproximadamente 450 g de tierra sílicea purificada a un cristizador de vidrio abierto y colocarlo en un desecador al vacío que contenga 30 mL de un silanizante apropiado, por ej., una mezcla de dimetildiclorosilano y trimetildiclorosilano (1:1) o una mezcla de dimetildiclorosilano y metiltriclorosilano (2:1). Aplicar vacío intermitentemente durante varias horas, hasta que no quede silano líquido. Suspender la tierra sílicea purificada tratada en agua y agitar suavemente para dejar decantar cualquier partícula no recubierta. Recolectar el material silanizado de la superficie, lavar en un embudo de vidrio sinterizado con metanol caliente hasta que el filtrado no sea ácido y secar a 110 °C.

**Timol** - C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>[CH<sub>3</sub>][OH][CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>1,3,4</sub> - (PM: 150,2) - Cristales incoloros, a menudo grandes o polvo blanco, cristalino, que posee un olor aromático. Es afectado por la luz. Tiene mayor densidad que el agua, pero cuando se licúa por fusión es menos denso que el agua. Sus soluciones alcohólicas son neutras al tornasol. Muy poco soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol, cloroformo, éter y aceite de oliva. Soluble en ácido acético glacial y en aceites fijos o volátiles. Almacenar en envases inactivos de cierre perfecto.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 48 y 51 °C, pero cuando se funde permanece líquido a una temperatura considerablemente inferior.

*Materia no volátil* - Volatilizar 2 g en un baño de vapor y secar a 105 °C hasta peso constante: el residuo no pesa más de 1 mg (0,05 %).

**Tioacetamida** -  $C_2H_5NS$  - (PM: 75,1) - Emplear uno de grado apropiado.

**Tiocianato de amonio** -  $NH_4SCN$  - (PM: 76,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Tiocianato de potasio** -  $KSCN$  - (PM: 97,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Tiocianato mercúrico** -  $Hg(SCN)_2$  - (PM: 316,8) - Polvo cristalino blanco. Muy poco soluble en agua; soluble en soluciones de cloruro de sodio; poco soluble en alcohol y éter.

**2,2'-Tiodietanol** -  $(HOCH_2CH_2)_2S$  - (PM: 122,2) - Líquido amarillo pálido a incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 1,83 m  $\times$  4 mm con 10 % de fase estacionaria constituida por un compuesto de polietilenglicol TPA (polietilenglicol de alto peso molecular y un diepóxido que se esterifica con ácido tereftálico); sobre un soporte constituido por tierra silícea para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silícea se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silícea puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales.] Mantener la columna, el inyector y el detector a aproximadamente 200, 250 y 310 °C, respectivamente. Contiene no menos de 98 % de  $C_4H_{10}O_2S$ .

*Índice de refracción* - Entre 1,4250 y 1,4270, a 20 °C.

**3,3'-tiodipropionato de didodecilo** -  $C_{30}H_{58}O_4S$  - (PM: 514,8) - Polvo cristalino blanco. Prácticamente insoluble en agua; fácilmente soluble en acetona y éter de petróleo; poco soluble en alcohol. Punto de fusión: aproximadamente a 39 °C.

**3,3'-tiodipropionato de dioctadecilo** -  $C_{42}H_{82}O_4S$  - (PM: 683) - Polvo cristalino blanco. Prácticamente insoluble en agua; fácilmente soluble en cloruro de metileno; soluble en acetona, alcohol y éter de petróleo. Intervalo de fusión: entre 58 y 67 °C.

**Tioglicolato de sodio** -  $HSCH_2COONa$  - (PM: 114,1) - Polvo cristalino blanco, de olor leve característico. Muy soluble en agua; poco soluble en alcohol. Es higroscópico, se oxida al aire. Almacenar en envases inactivos de cierre perfecto. No debe emplearse si presenta color amarillo pálido o más oscuro.

*Valoración* - Pesar exactamente alrededor de 250 mg y disolver en 50 mL de agua libre de oxígeno.

no. Agregar 5 mL de ácido clorhídrico diluido, calentar a ebullición durante 2 minutos, enfriar y titular la solución con iodo 0,05 M (SV), agregando 3 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Cada mililitro de iodo 0,05 M equivale a 11,41 mg de  $HSC_2H_4COONa$ . Contiene no menos de 75 %.

*Materia insoluble* - Una solución de 1 g en 10 mL de agua es transparente y la disolución es prácticamente completa.

*Sulfuro* - Disolver 500 mg en 10 mL de agua en un matraz apropiado, agregar 2 mL de ácido clorhídrico, luego colocar una tira de papel de filtro, humedecido en acetato de plomo (SR), sobre la boca del matraz y llevar a ebullición la solución: no se oscurece el papel de acetato de plomo.

**Tiosulfato de sodio** -  $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$  - (PM: 248,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Tiourea** -  $(NH_2)_2CS$  - (PM: 76,1) - Cristales blancos, inodoros o polvo blanco, cristalino. Soluble en agua y alcohol.

*Valoración* - Transferir 1 g, exactamente pesado, a un matraz aforado de 250 mL, disolver en 50 mL de agua y completar a volumen con agua. Transferir 20 mL de la solución bien mezclada a un matraz apropiado y agregar 25,0 mL de nitrato de plata 0,1 M (SV) y 10 mL de amoníaco (SR). Agitar vigorosamente durante 2 minutos, calentar a ebullición y enfriar. Agregar 60 mL de ácido nítrico diluido, agitar vigorosamente, filtrar y lavar el residuo con agua. Agregar 2 mL de sulfato férrico amónico (SR) al filtrado y lavados combinados y titular con tiocianato de amonio 0,1 M (SV). Cada mililitro de nitrato de plata 0,1 M equivale a 3,806 mg de  $(NH_2)_2CS$ . Contiene no menos de 99 %.

*Solubilidad* - Una solución de 1 g en 20 mL de agua es transparente e incolora y se disuelve completamente.

*Intervalo de fusión* <260> - *Método I*. Entre 176 y 182 °C.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C durante 2 horas: no pierde más de 0,5 % de su peso.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Someter a ignición 1 g con 0,5 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 1,5 mg (0,15 %).

*Sensibilidad* - Disolver 280 mg de subnitrato de bismuto en 12 mL de ácido nítrico y diluir con agua a 200 mL. Diluir 1 mL de esta solución con agua a 100 mL y agregar a 10 mL de la dilución 1 mL de solución muestra (1 en 5): se produce inmediatamente un color amarillo característico.

**L-Tirosina** -  $C_9H_{11}NO_3$  (PM: 181,2) - Polvo cristalino blanco o casi blanco, cristales blancos o incoloros. Prácticamente insoluble en acetona y etanol; ligeramente soluble en agua, fácilmente



soluble en ácido clorhídrico diluido y en soluciones de hidróxidos alcalinos.

**L-Tiroxina sódica** - Emplear *Levotiroxina sódica*.

**Titanio** - Ti - (PA: 47,88) - Contiene no menos de 99,0 % de Ti. Metal en polvo, hilo delgado (diámetro no superior a 0,5 mm) o en esponja. Punto de fusión: aproximadamente a 1668 °C. Densidad: aproximadamente 4,507 g por cm<sup>3</sup>.

**o-Tolidina** - (4, 4'-Diamino-3, 3'-dimetilbifenil) - (NH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> . C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)(NH<sub>2</sub>)-4,3,3N,4N - (PM: 212,3) - Cristales o polvo cristalino blanco a rojizo. Poco soluble en agua; soluble en alcohol, éter y en ácidos diluidos. Conservar en envases inactivos de cierre perfecto.

*Precaución* - Evitar el contacto con o-tolidina y mezclas que contengan o-tolidina y realizar todos los ensayos bajo campana extractora bien ventilada.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 129 y 131 °C.

**Tolualdehído** - (*o-Tolualdehído*) - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O - (PM: 120,2) - Emplear uno de grado apropiado.

**p-Tolualdehído** - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O - (PM: 120,2) - Líquido incoloro a amarillo claro.

*Valoración* - Analizar por cromatografía de gas-líquido empleando un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,8 m × 3 mm con 5 % de fase estacionaria constituida por poliéster de succinato de dietilenglicol, sobre un soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y calcinada a 900 °C. [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales.] Mantener el detector, la columna y el inyector a aproximadamente 125, 125 y 205 °C, respectivamente. Se emplea nitrógeno como gas transportador con un caudal de aproximadamente 12 mL por minuto. La muestra es una solución al 5 % en disulfuro de carbono. Presenta una pureza no menor a 98 %.

*Índice de refracción* <230> - Entre 1,544 y 1,546, a 20 °C.

**Tolueno** - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub> - (PM: 92,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Toluensulfonamida** -  
(4-metilbencenosulfonamida; p-toluensulfonamida) - C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S - (PM: 171,2) - Polvo blanco crista-

lino. Soluble en alcohol y soluciones de hidróxidos alcalinos; muy poco soluble en agua y éter.

*Punto de fusión* - Aprox.136 °C.

**o-Toluensulfonamida** -  
(2-metilbencenosulfamida) - C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S - (PM: 171,2) - Polvo blanco cristalino. Soluble en alcohol y soluciones de hidróxidos alcalinos; muy poco soluble en agua y éter.

*Punto de fusión* - Aprox.156 °C.

**p-Toluensulfonamida** - Ver Toluensulfonamida.

**o-Toluidina** - (2-Aminotolueno; 2-Metilnilina) - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)(NH<sub>2</sub>)-1,2 - (PM: 107,2) - Líquido amarillo claro que se transforma en rojizo pardo al exponerlo al aire y la luz. Poco soluble en agua; soluble en alcohol, éter y en ácidos diluidos. Almacenar en envases inactivos de cierre perfecto.

*Densidad relativa* <160> - Aproximadamente 1,008, a 20 °C.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Entre 200 y 202 °C.

**p-Toluidina** - C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N - (PM: 107,2) - Cristales o escamas blancas a tostadas. Fácilmente soluble en alcohol, acetona, metanol y en ácidos diluidos; poco soluble en agua.

*Valoración* - Disolver 400 mg, exactamente pesados, en 100 mL de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 10,72 mg de CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>. Contiene no menos de 98 %, calculado sobre la sustancia seca.

*Pérdida por secado* - Pesar exactamente alrededor de 1 g y secar a 30 °C hasta peso constante: no pierde más de 2 % de su peso.

**Tornasol** - Un pigmento azul obtenido a partir de diversas especies de *Rocella decandolle*, *Lecanora acharius* u otros líquenes (Fam. Parmeliaceae).

*Descripción* - Cubos, masas, fragmentos o gránulos, de color azul índigo o violeta profundo. Tiene un olor combinado de índigo y violetas y colorea la saliva de color azul profundo. Las sustancias indicadoras que contiene son solubles en agua y menos solubles o insolubles en alcohol.

*Ceniza* - Produce no más de 60,0 % de ceniza.

**n-Triacontano** - C<sub>30</sub>H<sub>62</sub> - (PM: 422,8) - Emplear uno de grado apropiado.

**2,4,6-Triamino-5-nitrosopirimidina** -  
C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O - (PM: 154,1) - Polvo rosado.

*Valoración* - Disolver aproximadamente 34 mg, exactamente pesados, en 50 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M equivale a 15,41 mg de  $C_4H_6N_6O$ . Contiene no menos de 97 %.

**Tributirina** - (*Tributirato de glicerilo*) -  $C_{15}H_{26}O_6$  - (PM: 302,4) - Líquido incoloro, aceitoso. Insoluble en agua; muy soluble en alcohol y éter.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,8 m  $\times$  3 mm con una fase estacionaria constituida por poliéster de succinato de dietilenglicol, sobre un soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C. [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales.] Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 270 y 300 °C, respectivamente. Se emplea nitrógeno como gas transportador. El área del pico de tributirina no es menor de 98 % del área total.

*Índice de refracción* - Entre 1,4345 y 1,4365, a 20 °C.

*Contenido de ácido* - Transferir 1,0 g, exactamente pesado, a un vaso de precipitados, agregar 75 mL de metanol y disolver por agitación. Cuando la disolución es completa, agregar 25 mL de agua y titular con hidróxido de potasio 0,05 M (SV), empleando fenoltaleína (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de hidróxido de potasio 0,05 M equivale a 88,1 mg de ácido butírico. Contiene no más de 0,5 %.

**Tricetohidrendeno monohidrato** - Ver Nín-hidrina.

**Tricloroetano** - Ver Metilcloroformo.

**Triclorofluorometano** -  $CCl_3F$  - (PM: 137,4) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de conductividad térmica y una columna de vidrio de 1,8 m  $\times$  2,0 mm con 10 % de fase estacionaria constituida por aceite de dimetilpolisiloxano, sobre un soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual

ha sido calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C. [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales.] Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 50 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 0 °C y se programa un ascenso de 3 °C por minuto hasta 50 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de  $CCl_3F$  no es menor de 99 % del área total.

*Índice de refracción* <230> - Entre 1,380 y 1,384, a 20 °C.

**Triclorotrifluoroetano** - Emplear uno de grado apropiado.

**Tricloruro de antimonio** - (*Cloruro antimonioso*) -  $SbCl_3$  - (PM:228,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Tricloruro de titanio** - (*Cloruro titanoso*) -  $TiCl_3$  - (PM: 154,2) - Polvo negro, higroscópico, inestable al aire. Soluble en agua, la solución deposita ácido tánico en contacto con el aire. Está disponible generalmente como soluciones acuosas del 15 al 20 %, violeta-azul oscuras. Almacenar la solución en botellas bien cerradas, de vidrio inactivo con tapón.

**n-Tricosano** -  $C_{23}H_{48}$  - (PM: 324,6) - Masa incolora o blanca, más o menos translúcida, mostrando una estructura cristalina. Inodoro o prácticamente inodoro. Tiene un aspecto algo grasoso. Insoluble en agua y alcohol; soluble en cloroformo, éter, aceites volátiles y la mayoría de los aceites fijos calientes; poco soluble en alcohol absoluto. Hierve a aproximadamente 380 °C.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 47 y 49 °C.

*Aptitud* - Determinar su aptitud en el ensayo para *Sustancias relacionadas* en *Clorhidrato de dextropropoxifeno* del siguiente modo. Disolver una cantidad apropiada en cloroformo para obtener una solución que contiene 20  $\mu$ g por mL. Procediendo según se indica en el ensayo para *Sustancias relacionadas* en *Clorhidrato de dextropropoxifeno*, inyectar un volumen apropiado de la solución en el cromatógrafo y registrar el cromatograma de la *Solución estándar* preparada según se indica en el ensayo para *Sustancias relacionadas*: sólo un pico principal se obtiene a partir de la solución de n-tricosano y no se observan picos menores a, o cerca de, los picos obtenidos para dextropropoxifeno, acetoxi, o carbinol en el cromatograma de la *Solución estándar*.

**Trietanolamina** - Emplear *Trolamina*.

**Trietilamina** - (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N - (PM: 101,2) - Líquido incoloro, de fuerte olor amoniacal. Poco soluble en agua. Miscible con alcohol, éter y agua fría. Almacenar en envases bien cerrados.

*Intervalo de ebullición* (Ensayo para reactivos) - Entre 89 y 90 °C.

*Absorbancia* - Transferir 1 mL a un matraz aforado de 50 mL, agregar 10 mL de metanol y 1 mL de ácido clorhídrico y completar a volumen con cloroformo. La absorbancia de esta solución, determinada a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 285 nm, con un espectrofotómetro apropiado, no excede 0,01. [NOTA: si la absorbancia excede 0,01, purificar la trietilamina del siguiente modo: calentar a reflujo 100 mL con 20 mL de agua y 2 g de hidrosulfito de sodio durante no menos de 8 horas, lavar con agua, secar por reflujo, empleando una trampa de Dean-Stark y destilar, recolectar sólo los primeros 75 mL de filtrado. Almacenar sobre carbonato de sodio anhidro o carbonato de potasio anhidro.]

**Trietilenglicol** - C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> - (PM: 150,2) - Líquido incoloro a amarillo pálido. Es higroscópico. Miscible con agua, alcohol y tolueno.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,85 m × 3 mm con un soporte constituido por un copolímero de estireno-divinilbenceno con un área superficial nominal de menos de 50 m<sup>2</sup> por g y un diámetro de poro promedio de 0,3 a 0,4 µm. Mantener el inyector, la columna y el detector a aproximadamente 250, 230 y 310 °C, respectivamente. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> no es menor de 97 % del área total.

*Índice de refracción* - Entre 1,4550 y 1,4570, a 20 °C.

**Trifenilmetano** - C<sub>19</sub>H<sub>16</sub> - (PM: 244,3) - Polvo marrón claro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m × 0,25 mm recubierta con una capa de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano de 1 µm. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 300 °C. La temperatura de la columna se mantiene a 200 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta alcanzar 300 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de C<sub>19</sub>H<sub>16</sub> no es menor de 99 % del área total.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 92 y 94 °C.

**2,2,2-Trifluoroetanol** - CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH - (PM: 100,0) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m × 0,25 mm recubierta con una capa de 1 µm de una fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 100 y 150 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 0 °C y se programa un ascenso de 10°C por minuto hasta alcanzar 150 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH no es menor de 99 % del área total.

*Intervalo de fusión* - Entre 77 y 80 °C.

**2,2,2-Trifluoroetil difluorometil éter** - (*Difluoro-metil-2,2,2-trifluoroetil éter*) - C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>F<sub>5</sub>O - (PM: 150,1) - Líquido transparente. Emplear uno de grado apropiado.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 28 y 30 °C.

**5-(Trifluorometil)uracilo** - C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - (PM: 180,1) - Polvo blanco a casi blanco.

*Identificación* -

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor.

*Fase móvil* - Cloroformo, metanol y ácido acético (17:2:1).

*Procedimiento* - Examinar los cromatogramas bajo luz ultravioleta a 366 nm. Se debe observar una única mancha.

**Trifluoruro de boro** - BF<sub>3</sub> - (PM: 67,8) - Emplear uno de grado apropiado.

**Trimetilclorosilano** - Ver Clorotrimetilsilano.

**2,2,4-Trimetilpentano** - (*Isooctano*) - C<sub>8</sub>H<sub>18</sub> - (PM: 114,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**2,4,6-Trimetilpiridina** - (*5-Colidina*) - C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N - (PM: 121,2) - Líquido claro, incoloro, de olor aromático. Soluble en agua fría y menos soluble en agua caliente; soluble en alcohol, cloroformo y metanol. Miscible con éter.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,85 m × 3 mm con una fase estacionaria constituida por un compuesto de polietilenglicol (p.m.p aproximadamente 15.000 [NOTA: un compuesto de polietilenglicol de alto peso molecular con un ligando diepóxido]), sobre un soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada

mezclando diatomea con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y calcinada a  $900\text{ }^\circ\text{C}$ . [NOTA: la tierra silíceas se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silíceas puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales.] Mantener el inyector, la columna y el detector a aproximadamente  $180$ ,  $165$  y  $270\text{ }^\circ\text{C}$ , respectivamente. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$  no es menos de  $98\%$  del área total.

*Índice de refracción* - Entre  $1,4970$  y  $1,4990$ , a  $20\text{ }^\circ\text{C}$ .

**N-(Trimetilsilil)-imidazol** -  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Si}$  - (PM:  $140,3$ ) - Líquido transparente, incoloro a amarillo claro.

*Índice de refracción* - Entre  $1,4744$  y  $1,4764$ , a  $20\text{ }^\circ\text{C}$ .

**3-(Trimetilsilil)-1-propano sulfonato de sodio** - (*2,2-Dimetil-2-silapentano-5-sulfonato sódico*) -  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{SiNaO}_3\text{S}$  - (PM:  $218,3$ ) - Emplear uno de grado apropiado.

**Trinitrofenol** - Ver Ácido pícrico.

**Trióxido de arsénico** -  $\text{As}_2\text{O}_3$  - (PM:  $197,8$ ) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Trióxido de cromo** -  $\text{CrO}_3$  - (PM:  $100,0$ ) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**L-Triptofano** -  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  - (PM:  $204,2$ ) - Laminillas o polvo blanco o ligeramente amarillo. Poco soluble en alcohol y agua; soluble en ácidos diluidos y en soluciones de hidróxidos alcalinos.

*Valoración* - Pesar exactamente alrededor de  $300\text{ mg}$ , disolverlos en una mezcla de  $3\text{ mL}$  de ácido fórmico y  $50\text{ mL}$  de ácido acético glacial, agregar  $2$  gotas de cristal violeta (SR). Titular con ácido perclórico  $0,1\text{ M}$  (SV) hasta punto final verde. Cada mililitro de ácido perclórico  $0,1\text{ M}$  equivale a  $20,42\text{ mg}$  de  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ . Contiene entre  $98,0$  y  $102,0\%$ , calculado sobre la sustancia seca.

*Rotación específica*  $\langle 170 \rangle$  - Entre  $-30,0^\circ$  y  $-33,0^\circ$ , determinado en una solución que contiene  $1,0\text{ g}$  de muestra, previamente secada a  $105\text{ }^\circ\text{C}$  durante  $3$  horas, en  $100\text{ mL}$ .

*Pérdida por secado*  $\langle 680 \rangle$  - Secar a  $105\text{ }^\circ\text{C}$  durante  $3$  horas: no pierde más de  $0,3\%$  de su peso.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - No más de  $0,1\%$ .

**Tirosina** - Disolver  $100\text{ mg}$  en  $3\text{ mL}$  de ácido sulfúrico diluido, agregar  $10\text{ mL}$  de sulfato mercúrico (SR) y calentar en un baño de vapor durante  $10$  minutos. Filtrar, lavar con  $5\text{ mL}$  de sulfato mercúrico (SR) y agregar al filtrado combinado  $0,5$

$\text{mL}$  de solución de nitrito de sodio ( $1$  en  $20$ ): no se produce color rojo dentro de los  $15$  minutos.

**Triptona** - Emplear Digerido pancreático de ca-seína.

**Tris(2-aminoetil)amina** -  $\text{C}_6\text{H}_{18}\text{N}_4$  - (PM:  $146,2$ ) - Líquido amarillo. Soluble en metanol.

*Valoración* - Disolver aproximadamente  $80\text{ mg}$  en  $30\text{ mL}$  de metanol. Agregar  $40\text{ mL}$  de agua y titular con ácido clorhídrico  $1\text{ N}$ , determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido clorhídrico  $1\text{ M}$  equivale a  $48,75\text{ mg}$  de  $\text{C}_6\text{H}_{18}\text{N}_4$ . Contiene no menos de  $98,0\%$ .

*Índice de refracción* - Entre  $1,4956$  y  $1,4986$ , a  $20\text{ }^\circ\text{C}$ .

**1,3,5-tris(3,5-di-ter-butil-4-hidroxibencil)-s-triazina-2,4,6-(1H,3H,5H) triona** -  $\text{C}_{48}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_6$  - (PM:  $784,1$ ) - Polvo blanco cristalino.

*Intervalo de fusión* - Entre  $218$  y  $222\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Tris(hidroximetil)aminometano** - Emplear un reactivo analítico apropiado. Ver Trometamina.

**Trombina bovina** - Preparación de una enzima obtenida a partir de plasma bovino y capaz de transformar el fibrinógeno en fibrina. Polvo blanco amarillento. Conservar a una temperatura menor de  $0\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Trombina humana** - Trombina humana desecada. Es una preparación de una enzima que transforma el fibrinógeno humano en fibrina. Se obtiene a partir de plasma humano líquido y puede prepararse por precipitación con sales apropiadas y solventes orgánicos en condiciones controladas de pH, fuerza iónica y temperatura. Polvo blanco amarillento. Fácilmente soluble en una solución de  $9\text{ mg}$  de cloruro de sodio por  $\text{mL}$ , dando una solución turbia, amarillo pálido.

**Tromboplastina** - Polvo color amarillo ligero o suspensión opalescente o turbia. Presenta actividad tromboquinasa obtenida a partir del cerebro y/o tejido del pulmón, extraído con acetona, de conejos recientemente sacrificados. Puede contener cloruro de sodio y cloruro de calcio en proporciones apropiadas y puede contener un conservante apropiado. Puede tener el olor característico de tejido animal seco. Se emplea en forma de suspensión para la determinación del tiempo y actividad de protrombina en sangre. Su actividad tromboquinasa es tal que da un tiempo de coagulación entre  $11$  a  $16$  segundos con plasma humano normal y concentración apropiada de iones de calcio. Almacenar en envases de cierre perfecto, preferentemente a una temperatura debajo de  $5\text{ }^\circ\text{C}$ .

*Pérdida por secado* <680> - [NOTA: este ensayo es aplicable sólo a la forma seca.] Secar al vacío a 60°C durante 6 horas: no pierde más de 5,0 % de su peso.

**Trometamina** -

[*Tris(hidroximetil)aminometano*; *THAM*; *2-Amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol*] -  $C_4H_{11}NO_3$  - (PM: 121,1) - Emplear *Tris(hidroximetil)amino metano* grado analítico.

**Tropeolina OO** - (*Naranja ácido 5*) - (PM: 375,4) -  $C_{18}H_{14}N_3NaO_3S$  - Escamas amarillo anaranjadas o polvo amarillo. Soluble en agua.

*Intervalo de pH* - Entre 1,4 (rojo) y 2,6 (amarillo).

**Tungstato sódico** -  $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$  - (PM: 329,9) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

## U

**Uracilo** -  $C_4H_4N_2O_2$  - (PM: 112,1) - Polvo cristalino color blanco o crema. Funde encima de 300 °C. Poco soluble en agua; menos soluble en alcohol; soluble en amoníaco (SR) y en hidróxido de sodio (SR). Sus soluciones no producen precipitado con los precipitantes usuales de alcaloides.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Inapreciable, determinado sobre 100 mg.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C durante 2 horas: no pierde más de 2 % de su peso.

**Urea** -  $NH_2CONH_2$  - (PM: 60,1) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**Uretano** - (*Carbamato de etilo*) -  $C_3H_7NO_2$  - (PM: 89,1) - Polvo blanco con pequeños trozos. Fácilmente soluble en agua.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 48 y 50 °C.

**Uridina** -  $C_9H_{12}N_2O_6$  - (PM: 244,2) - Polvo blanco.

*Valoración* -

*Fase móvil* - Metanol y acetato de amonio 0,2 M (90:10), ajustar con ácido fosfórico a pH 7,0.

*Procedimiento* - Inyectar aproximadamente 20  $\mu$ L en un equipo para cromatografía de líquidos (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 15 cm  $\times$  4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas de sílice porosa de 3 a 10  $\mu$ m de diámetro. El caudal es de aproximadamente 2,0 ml por minuto. El área del pico  $C_9H_{12}N_2O_6$  no es menor de 99 % del área total.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 166 y 171 °C.

## V

**Vainillin** - [4-hidroxi - 3-metoxibenzaldehído] -  $C_8H_8O_3$  - (PM: 152,2)

**Valerofenona** -  $C_{11}H_{14}O$  - (PM: 162,2) - Líquido incoloro.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar recubierta con una capa de  $1\ \mu\text{m}$  de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 250 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 150 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 300°C. Se emplea helio como gas transportador. La respuesta del pico  $C_{11}H_{14}O$  no debe ser menor de 98 % de la respuesta total.

**Índice de refracción** <230> - Aproximadamente 1,5149, a 20 °C.

**Intervalo de ebullición** - Entre 105 y 107 °C, a una presión de 5 mm Hg.

**Vanadato de amonio** - (*Metavanadato de amonio*) -  $NH_4VO_3$  - (PM: 117,0) - Polvo blanco, cristalino. Poco soluble en agua fría; soluble en agua caliente y amoníaco (SR).

**Valoración** - Pesar exactamente alrededor de 500 mg, transferirlos a un envase apropiado, agregar 30 mL de agua y 2 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 4), agitar por rotación hasta disolver y hacer pasar dióxido de azufre gaseoso a través de la solución hasta que la solución se torne color azul brillante. Calentar a ebullición suavemente mientras se hace pasar una corriente de dióxido de carbono a través de la solución para eliminar el dióxido de azufre en exceso y luego enfriar. Titular con permanganato de potasio 0,1 N (SV). Cada mililitro de permanganato de potasio 0,1 N consumido equivale a 11,7 mg de  $NH_4VO_3$ . Contiene no menos de 98,0 %.

**Solubilidad en hidróxido de amonio** - Disolver 1 g en una mezcla de 3 mL de hidróxido de amonio y 50 mL de agua caliente: la solución es transparente e incolora.

**Carbonato** - A 500 mg agregar 1 mL de agua y 2 mL de ácido clorhídrico diluido: no se produce efervescencia.

**Cloruro** - Disolver 250 mg en 40 mL de agua caliente, agregar 2 mL de ácido nítrico y dejar reposar durante 1 hora. Filtrar y agregar al filtrado 0,5 mL de nitrato de plata (SR): si se produce turbidez

no debe exceder la de un blanco conteniendo 0,5 mg de Cl (0,2 %).

**Sulfato** - Disolver 500 mg en 50 mL de agua caliente y agregar 2 mL de ácido clorhídrico diluido y 1,5 g de clorhidrato de hidroxilamina. Calentar a 60 °C durante 3 minutos, filtrar, enfriar y agregar al filtrado 2 mL de cloruro de bario (SR): no se produce turbidez o precipitado alguno dentro de 30 minutos.

**Verde brillante** - (*Verde de malaquita G*) -  $C_{27}H_{34}N_2O_4S$  - (PM: 482,6) - Cristales brillantes color amarillo oro. Soluble en agua y alcohol. Máximo de absorción a 623 nm.

**Verde de malaquita G** - Ver Verde brillante.

**1-Vinil-2-pirrolidona** - (*1-Vinil-pirrolidin-2-ona*) -  $C_6H_9NO$  - (PM: 111,1) - Líquido incoloro.

**Valoración** - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de  $30\ \text{m} \times 0,25\ \text{mm}$  recubierta con una capa de  $1\ \mu\text{m}$  de fase estacionaria constituida por goma de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 250 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 100 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 250 °C. Se emplea helio como gas transportador. La respuesta del pico de  $C_6H_9NO$  no debe ser menor de 99,0 % de la respuesta total.

**Violeta de p-iodonitrotetrazolio** - [*Cloruro de 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-feniltetrazolio*] -  $C_{19}H_{13}ClIN_5O_2$  - (PM: 505,7) - Polvo de color amarillo claro.

**Valoración** -

**Fase estacionaria** - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor.

**Fase móvil** - Alcohol amílico, ácido fórmico y agua (8:1:1).

**Revelador** - Solución de tiosulfato de sodio al 0,1%.

**Procedimiento** - Pulverizar con *Revelador* sobre la placa y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm. Presenta una sola mancha, con trazas de impurezas.

**Punto de fusión** <260> - Aprox. 240 °C, con descomposición.

## X

**Xantidrol** -  $C_{13}H_{10}O_2$  - (PM: 198,2) - Polvo cristalino amarillo pálido. Insoluble en agua; soluble en alcohol, cloroformo y éter. Soluble en ácido acético glacial, dando una solución prácticamente incolora; cuando el polvo se trata con ácido clorhídrico diluido, se produce un color amarillo limón.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 121 y 123 °C.

*Residuo de ignición* <270> - Someter a ignición 500 mg con 0,5 mL de ácido sulfúrico: el residuo no pesa más de 10 mg (2,0 %).

**Xantina** -  $C_5H_4N_4O_2$  - (PM: 152,1) - Polvo blanco, cristalino. Se descompone con el calentamiento. Poco soluble en agua y alcohol; soluble en hidróxido de sodio (SR); moderadamente soluble en ácido clorhídrico diluido. Cuando se somete a la reacción de murexida se produce un color púrpura con el amoníaco; con el agregado posterior de hidróxidos alcalinos, el color no desaparece pero cambia a violeta.

*Residuo de ignición* (Ensayo para reactivos) - Inapreciable, determinado sobre 100 mg.

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 105 °C durante 2 horas: no pierde más de 1 % de su peso.

**Xileno** -  $C_8H_{10}$  - (PM: 106,2) - Emplear un reactivo analítico apropiado.

**m-Xileno** -  $C_8H_{10}$  - (PM: 106,2) - (*1,3-dimetilbenceno*) - Líquido inflamable, límpido e incoloro. Miscible con alcohol y éter. Prácticamente insoluble en agua.

*Densidad relativa* - Aprox. 0,884 a 20 °C.

*Índice de refracción* <230> - Aprox. 1,497 a 20 °C.

*Punto de ebullición* - Aprox. 139 °C.

*Punto de fusión* - Aprox. - 47 °C.

**o-Xileno** -  $C_8H_{10}$  - (PM: 106,2) - Líquido transparente, incoloro, móvil e inflamable. Insoluble en agua; miscible con alcohol y éter.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 1,8 m x 3 mm empacada con 1,75 % de silicato de aluminio hidratado más 5,0 % de diisododecil ftalato sobre un soporte constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada mezclando diatomea con  $Na_2CO_3$  y calcinada a 900 °C. [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los

grupos silanoles superficiales]. Mantener el detector, el inyector y la columna a aproximadamente 280, 180 y 80 °C, respectivamente. Se emplea helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 27,5 mL por minuto. Presenta una pureza no menor de 95 %.

*Índice de refracción* - Entre 1,5040 y 1,5060, a 20 °C.

**p-Xileno** -  $C_8H_{10}$  - (PM: 106,2) - Líquido incoloro.

*Valoración* - Inyectar una alícuota apropiada en un cromatógrafo de gases (ver 100. *Cromatografía*) equipado con un detector de ionización a la llama y una columna capilar de 30 m x 0,25 mm recubierta con una capa de 1  $\mu$ m de una fase estacionaria constituida por polietilenglicol (p.m.p de 950 a 1.050). Mantener el inyector y el detector a aproximadamente 130 y 300 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 50 °C y se programa un ascenso de 10 °C por minuto hasta 100 °C. Se emplea helio como gas transportador. El área del pico de  $C_8H_{10}$  no es menor de 99 % del área total.

*Índice de refracción* <230> - Entre 1,493 y 1,497, a 20 °C.

**Xileno cianol FF** -  $C_{25}H_{27}N_2NaO_6S_2$  - (PM: 538,6) - Polvo de color gris azulado a azul oscuro. Soluble en agua.

*Valoración* - Transferir aproximadamente 50 mg, exactamente pesados, a un matraz aforado de 100 mL, disolver en agua, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 2,0 mL de la solución a un matraz aforado de 50 mL, completar a volumen con solución reguladora de fosfato pH 7,0 (ver *Soluciones reguladoras*) y mezclar. Determinar la absorbancia de la solución en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 614 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando agua como blanco. Calcular la absorbancia (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*): la absorbancia no es menor de 55,9, correspondiendo aproximadamente a 83 % de  $C_{25}H_{27}N_2NaO_6S_2$ .

*Pérdida por secado* <680> - Secar a 110 °C hasta peso constante: no pierde más de 6,0 % de su peso.

**Xilosa** -  $C_5H_{10}O_5$  - (PM: 150,1) - Emplear uno de grado apropiado.



# INDICADORES, PAPELES Y PAPELES INDICADORES

## INDICADORES

Los indicadores se emplean en los ensayos y valoraciones de este compendio para indicar la finalización de una reacción química en el análisis volumétrico o para indicar la concentración de ion hidrógeno (pH) de las soluciones. Las soluciones indicadoras necesarias se enumeran entre las *Soluciones de reactivos*, abreviadas como (SR).

Las soluciones de indicadores básicos y del grupo de las ftaleínas se preparan mediante disolución en alcohol. En el caso de indicadores que contienen un grupo ácido, este grupo debe, en primer lugar, neutralizarse con hidróxido de sodio del siguiente modo:

Triturar 100 mg del indicador en un mortero de superficie lisa con el volumen de hidróxido de sodio 0,05 M especificado en las indicaciones para preparar la *Solución de reactivo*, o con el equivalente de hidróxido de sodio 0,02 N. Cuando se ha disuelto el indicador, diluir la solución con agua a 200 mL (0,05%). Almacenar las soluciones en envases inactivos apropiados.

Enumerados en orden ascendente según el límite inferior del intervalo, los indicadores de pH útiles son: azul de timol, pH 1,2 - 2,8; amarillo de metilo, pH 2,9 - 4,0; azul de bromofenol, pH 3,0 - 4,6; verde de bromocresol, pH 4,0 - 5,4; rojo de metilo, pH 4,2 - 6,2; púrpura de bromocresol, pH 5,2 - 6,8; azul de bromotimol, pH 6,0 - 7,6; rojo de fenol, pH 6,8 - 8,2; azul de timol, pH 8,0 - 9,2 y timolftaleína, pH 8,6-10,0.

**Alfazorina 2G** - Emplear uno de grado apropiado.

**Amarillo brillante** (C.I. 24.890) - (PM: 592,5) -  $C_{26}H_{18}N_4Na_2O_8S$  - Polvo anaranjado o color óxido. Soluble en agua.

*Pérdida por secado* <680> - Secar al vacío a 60°C durante 1 hora: no pierde más de 5 % de su peso.

**Amarillo de metilo** -  $C_{14}H_{15}N_3$  - (*p*-Dimetilaminoazobenceno) - (PM: 225,3) - Cristales amarillos que funden entre 114 y 117 °C. Insoluble en agua; soluble en alcohol, cloroformo, éter, ácidos minerales diluidos y aceites. Intervalo de transición: de pH 2,9 a 4,0. Cambio de color: de rojo a amarillo.

**Azo violeta** - [*4*-(*p*-Nitrofenilazo)resorcinol] -  $C_{12}H_9N_3O_4$  - (PM: 259,2) - Polvo rojo. Funde aproximadamente a 193 °C, con descomposición.

**Azul de bromocresol** - Ver Verde de bromocresol.

**Azul de bromofenol** -  $C_{19}H_{10}Br_4O_5S$  - (*3',3'',5',5''*-Tetrabromofenolsulftaleína) - (PM: 670,0) - Cristales rosados. Insoluble en agua; soluble en alcohol y en soluciones de hidróxidos alcalinos. Intervalo de transición: de pH 3,0 a 4,6. Cambio de color: de amarillo a azul.

**Azul de bromofenol sódico** - (*Sal sódica de 3',3'',5',5''*-Tetrabromofenolsulftaleína) - (PM: 646,4) -  $C_{19}H_9Br_4O_5SNa$  - Cristales rosados. Soluble en agua y en alcohol. Intervalo de transición: de pH 3,0 a 4,6. Cambio de color: de amarillo a azul.

**Azul de bromotimol** -  $C_{27}H_{28}Br_2O_5S$  - (*3',3''*-Dibromotimolsulftaleína) - (PM: 624,4) - Polvo color crema. Insoluble en agua; soluble en alcohol y en soluciones de hidróxidos alcalinos. Intervalo de transición: de pH 6,0 a 7,6. Cambio de color: de amarillo a azul.

**Azul de hidroxinaftol** -  $C_{20}H_{14}N_2O_{11}S_3$  - (PM: 554,5) - Sal disódica del ácido 1-(2-naftolazo-3,6-disulfónico)-2-naftol-4-sulfónico depositado sobre cristales de cloruro de sodio - Cristales azules pequeños. Fácilmente soluble en agua. En el intervalo de pH entre 12 y 13, su solución es de color rojo rosado en presencia de ion calcio y azul profundo en presencia de edetato disódico en exceso.

*Aptitud para la determinación de calcio* - Disolver 300 mg en 100 mL de agua, agregar 10 mL de hidróxido de sodio (SR) y 1,0 mL de solución de cloruro de calcio (1 en 200) y diluir con agua a 165 mL: la solución es rojizo rosada. Agregar 1,0 mL de edetato disódico 0,05 M: la solución vira a azul profundo.

**Azul de oracet B** - (*Solvente azul 19*) - Una mezcla de ( $C_{21}H_{16}N_2O_2$ ) 1-metilamino-4-anilinoantraquinona y de ( $C_{20}H_{14}N_2O_2$ ) 1-amino-4-anilinoantraquinina - Cuando se emplea para titulación en medios no acuosos, su color cambia de azul (básico), púrpura (neutro) a rosado (ácido).

**Azul de timol** - (*Timolsulftaleína*) -  $C_{27}H_{30}O_5S$  (PM: 466,6) - Polvo cristalino de color oscuro. Poco soluble en agua; soluble en alcohol y en soluciones de álcalis diluidos. *Ácido* - Intervalo de transición: de pH 1,2 a 2,8. Cambio de color: de rojo a amarillo. *Alcalino* - Intervalo de transición:

de pH 8,0 a 9,2. Cambio de color: de amarillo a azul.

**Azul nilo, clorhidrato** -  $C_{20}H_{20}ClN_3O$  - (PM: 353,9) - (Azul nilo A, como clorhidrato; Cloruro de 5-amino-9-(dietilamino)benzo [a] fenoxazin-7-io) - Poco soluble en alcohol y en ácido acético glacial. Intervalo de transición: de pH 9,0 a 13,0. Cambio de color: de azul a rosado.

**Cristal violeta** - (Cloruro de hexametil p-rosanilina) -  $C_{25}H_{30}ClN_3$  - (PM: 408,0) - Cristales verde oscuro. Poco soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol y en ácido acético glacial. Sus soluciones son color violeta profundo.

*Sensibilidad* - Disolver 100 mg en 100 mL de ácido acético glacial y mezclar. Transferir 1 mL de solución a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con ácido acético glacial: la solución es color azul-violeta y no presenta un tinte rojizo. Transferir 20 mL de la solución diluida a un vaso de precipitados y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), agregando el ácido perclórico lentamente desde una microbureta: no se consumen más de 0,10 mL de ácido perclórico 0,1 M para producir un color verde-esmeralda.

**Fenolftaleína** - [3,3-Bis(p-hidroxifenil)ftalida] -  $C_{20}H_{14}O_4$  - (PM: 318,3) - Polvo blanco o débilmente amarillento blanco, cristalino. Insoluble en agua; soluble en alcohol. Intervalo de transición: de pH 8,0 a 10,0. Cambio de color: de incoloro a rojo.

**p-Naftolbenceína** - (PM: 374,4) - (4-[ $\alpha$ -(4-Hidroxi-1-naftil)bencilideno]-1(4H)-naftalenona) -  $(4-HOC_{10}H_6)C:(C_{10}H_6-4:O)(C_6H_5)$  - Polvo pardo rojizo. Insoluble en agua; soluble en alcohol, éter y ácido acético glacial. Intervalo de transición: de pH 8,8 a 10,0. Cambio de color: de anaranjado a verde.

**Naranja de metilo** - (Heliantina o tropeolina D) -  $C_{14}H_{14}N_3NaO_3S$  - (PM: 327,3) - Sal sódica del ácido dimetilaminoazobenceno sulfónico o dimetilaminoazobenceno sulfonato sódico. Polvo o escamas cristalinas de color amarillo anaranjado. Poco soluble en agua fría; fácilmente soluble en agua caliente; insoluble en alcohol. Intervalo de transición: de pH 3,2 a 4,4. Cambio de color: de rosado a amarillo.

**Naranja de xilenol** -  $C_{31}H_{28}N_2Na_4O_{13}$  - (N,N'-[3H-2,1-Benzoxatiol-3-ilidenbis-[(6-hidroxi-5-metil-3,1-fenilen)metilen]]bis[N-(carboximetil)glicina] S,S-dióxido) - (PM: 760,6) - Polvo anaranjado. Soluble en alcohol y agua. En solución ácida, es color amarillo limón y sus complejos metálicos son intensamente rojos. Proporciona un punto final diferenciado cuando un metal, como por ej., bismuto, cadmio, lantano, plomo,

mercurio, escandio, torio o cinc se titula con edetato disódico.

**Negro de eriocromo T** - [1-(1-Hidroxi-2-naftilazo)-5-nitro-2-naftol-4-sulfonato de sodio] - (PM: 461,4) -  $C_{20}H_{12}N_3NaO_7S$  - Polvo negro pardusco que tiene un débil brillo metálico. Soluble en alcohol, metanol y agua caliente.

*Sensibilidad* - A 10 mL de una solución (1 en 200.000) en una mezcla de partes iguales de metanol y agua agregar solución de hidróxido de sodio (1 en 100) hasta pH 10: la solución es color azul y exenta de turbidez. Agregar 0,01 mg de ion magnesio (Mg): el color de la solución se torna de color rojo violeta y con el agregado continuado de ion magnesio adquiere una coloración rojo vino.

**Negro de eriocromo T triturado** - Reducir a polvo 200 mg de negro de eriocromo T a polvo fino con 20 g de cloruro de potasio.

**Púrpura de bromocresol** - (Dibromo-*o*-cresolsulfoftaleína) -  $C_{21}H_{16}Br_2O_5S$  - (PM: 540,2) - Polvo cristalino blanco a rosado. Insoluble en agua; soluble en alcohol y en soluciones de hidróxidos alcalinos. Intervalo de transición: de pH 5,2 a 6,8. Cambio de color: de amarillo a púrpura.

**Púrpura de ftaleína** - Ver Púrpura de ftaleína en *Especificaciones de reactivos*.

**Rojo congo** - Ver Rojo congo en *Especificaciones de reactivos*.

**Rojo cresol** - (*o*-Cresolsulfoftaleína) -  $C_{21}H_{18}O_5S$  - (PM: 382,4) - Polvo rojo-pardo. Poco soluble en agua; soluble en alcohol y en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Intervalo de transición: de pH 7,2 a 8,8. Cambio de color: de amarillo a rojo.

**Rojo de fenol** - [4,4'-(3H-2,1-Benzoxatiol-3-iliden)difenol, S,S-dióxido] -  $C_{19}H_{14}O_5S$  - (PM: 354,4) - Polvo cristalino, varía el color de rojo brillante a rojo oscuro. Muy poco soluble en agua; fácilmente soluble en soluciones de carbonatos e hidróxidos alcalinos; poco soluble en alcohol. Intervalo de transición: de pH 6,8 a 8,2. Cambio de color: de amarillo a rojo.

**Rojo de metilo** - (PM: 305,8) - (Ácido 2-[[4-(dimetilamino)fenil]azo]benzoico, clorhidrato) - 2-[4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N:N]C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH] . HCl - Polvo rojo oscuro o cristales de color violeta. Moderadamente soluble en agua; soluble en alcohol. Intervalo de transición: de pH 4,2 a 6,2. Cambio de color: de rojo a amarillo.

**Rojo de metilo sódico** - (Sal sódica del ácido 2-[[4-(dimetilamino)fenil]azo] benzoico) - (PM: 291,3) - 2-[4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N:N]C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COONa

- Polvo naranja pardusco. Fácilmente soluble en agua fría y alcohol. Intervalo de transición: de pH 4,2 a 6,2. Cambio de color: de rojo a amarillo.

**Rojo de quinaldina** - (*Ioduro de 5-dimetilamino-2-estiriletil quinolinio*) -  $C_{21}H_{23}IN_2$  - (PM: 430,3) - Polvo de color azul oscuro a negro. Moderadamente soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol. Funde aproximadamente a 260 °C, con descomposición. Intervalo de transición: de pH 1,4 a 3,2. Cambio de color: de incoloro a rojo.

**Rojo neutro** - (*3-Amino-7-dimetilamino-2-metilfenazina monoclorhidrato*) -  $C_{15}H_{16}N_4.HCl$  - (PM: 288,8) - Polvo grueso color rojizo a verde aceituna. Moderadamente soluble en agua y alcohol. Intervalo de transición: de pH 6,8 a 8,0. Cambio de color: de rojo a anaranjado.

**Sal sódica de púrpura de bromocresol** - (PM: 562,2) -  $C_{21}H_{15}Br_2O_5SNa$  - Polvo negro. Soluble en agua. Intervalo de transición: de pH 5,0 a 6,8. Cambio de color: de amarillo verdoso a púrpura-violeta.

*Intervalo de fusión* <260> - Entre 261 y 264 °C.

**Sal trisódica del ácido 2-(4-sulfofenilazo)-1,8-dihidroxi-3,6 naftaleno disulfónico** - (*Sal trisódica del ácido 4,5-dihidroxi-3-(p-sulfofenilazo)-2,7-naftalenodisulfónico*) -  $C_{16}H_9N_2O_{11}S_3Na_3$  - (PM: 570,4) - Polvo rojo. Soluble en agua.

**Sal sódica de verde de bromocresol** - Emplear uno de grado apropiado.

**Sulfito de bismuto** - Emplear uno de grado apropiado.

Solución mezcla de azul sulfán y bromuro de dimidium -

**Timolftaleína** -  $C_{28}H_{30}O_4$  - (PM: 430,5) - Polvo cristalino blanco a algo amarillo. Insoluble en agua; soluble en alcohol y en soluciones de hidróxidos alcalinos. Intervalo de transición: de pH 9,3 a 10,5. Cambio de color: de incoloro a azul.

**Tornasol** - Polvo azul. Parcialmente soluble en agua y alcohol. Intervalo de transición: de pH aproximadamente 4,5 a 8. Cambio de color: de rojo a azul. El papel de tornasol no es apropiado para determinar el pH de alcaloides, carbonatos y bicarbonatos.

**Verde brillante** - Ver Verde brillante en la *Especificaciones de reactivos*.

**Verde de bromocresol** - (*Azul de bromocresol; Tetrabromo m-cresolsulftaleína*) -  $C_{21}H_{14}Br_4O_5S$  - (PM: 698,0) - Polvo blanco o amarillo pálido. Poco soluble en agua; soluble en alcohol y en soluciones de hidróxidos alcalinos. Intervalo de transición: de pH 4,0 a 5,4. Cambio de color: de amarillo a azul.

**Verde de malaquita, oxalato** - (PM: 927,0) -  $[4-NH(CH_3)_2C_6H_4C(C_6H_5):C_6H_4-4-N(CH_3)_2(OCO COOH)]_2(COO)_2$  - Es el oxalato, cristalizado con ácido oxálico, de un colorante derivado del trifenilmetano. Polvo verde oscuro, de brillo metálico. Moderadamente soluble en agua; soluble en ácido acético glacial. Intervalo de transición: de pH 0,0 a 2,0. Cambio de color: de amarillo a verde.

## PAPELES Y PAPELES INDICADORES

Los papeles y papeles indicadores son tiras de papel de dimensión y grado apropiado (ver *Papel de filtro cuantitativo*, en *Especificaciones de reactivos*) impregnadas con un indicador o un reactivo. Algunos papeles pueden obtenerse comercialmente. Aquellos requeridos en los ensayos y valoraciones de este compendio pueden ser preparados según se indica a continuación.

Tratar el papel de filtro con ácido clorhídrico y lavarlo con agua hasta que el último lavado ya no de reacción ácida con rojo de metilo. Luego tratar con amoníaco (SR) y lavar nuevamente con agua hasta que el último lavado no sea alcalino a la fenolftaleína.

Luego de un secado minucioso, saturar el papel con la concentración apropiada de soluciones indicadoras y cuidadosamente secar al aire, a menos

que se especifique de otro modo, suspendiéndolos en varillas de vidrio u otro material inerte en un espacio exento de ácido, álcali y otros gases.

Cortar el papel en tiras de tamaño conveniente y almacenar los papeles en envases inactivos, bien cerrados, protegidos de la humedad.

**Papel de amarillo de metilo** - Emplear una solución (1 en 2.000) de amarillo de metilo en alcohol.

**Papel de cúrcuma** - Emplear una solución preparada del siguiente modo: macerar 20 g de polvo de cúrcuma, la raíz seca de *Curcuma longa Linne* (Fam. Zingiberaceae), con cuatro porciones de 100 mL de agua fría, decantando la porción líquida transparente cada vez y descartándola. Secar el residuo a una temperatura no mayor de 100 °C.

Macerar con 100 mL de alcohol durante varios días y filtrar.

*Sensibilidad* - Sumergir una tira del papel, de longitud de aproximadamente 1,5 cm, en una solución de 1,0 mg de ácido bórico en 5 mL de agua, previamente mezclada con 1 mL de ácido clorhídrico. Luego de 1 minuto remover el papel del líquido y dejarlo secar: el color amarillo cambia a pardo. Luego humedecer el papel con amoníaco (SR): el color del papel cambia a negro verdoso.

**Papel de fenolftaleína** - Emplear una solución (1 en 1.000) de fenolftaleína en alcohol diluido.

**Papel de iodato - almidón** - Emplear una mezcla de volúmenes iguales de almidón (SR) y solución de iodato de potasio (1 en 20).

**Papel de ioduro - almidón** - Emplear una solución de 500 mg de ioduro de potasio en 100 mL de almidón recientemente preparado (SR).

**Papel de acetato de plomo** - Generalmente de un tamaño aproximado de 6 mm × 80 mm. Usar acetato de plomo (SR) y secar el papel a 100 °C, evitando el contacto con metales.

**Papel de bromuro mercúrico** - Emplear bromuro mercúrico alcohólico (SR). Almacenar protegido de la luz.

**Papel de sulfato cúprico** - Emplear sulfato cúprico (SR).

**Papel de tornasol azul** - Generalmente de un tamaño aproximado de 6 mm × 50 mm. Cumple con los requisitos de los siguientes ensayos.

*Fosfato* (Ensayo para reactivos) - Cortar 5 tiras en piezas pequeñas, mezclar con 500 mg de nitrato

de magnesio en un crisol de porcelana y someter a ignición. Agregar al residuo 5 mL de ácido nítrico y evaporar hasta sequedad: el residuo no presenta más de 0,02 mg de PO<sub>4</sub>.

*Residuo de ignición* - Someter a ignición cuidadosamente 10 tiras del papel hasta peso constante: el peso del residuo corresponde a no más de 0,4 mg por tira de aproximadamente 3 cm<sup>2</sup>.

*Ácidos de colofonia* - Sumergir una tira del papel azul en una solución de 100 mg de nitrato de plata en 50 mL de agua: el color del papel no cambia en 30 segundos.

*Sensibilidad* - Dejar caer una tira de 10 a 12 mm en un vaso de precipitados que contenga 100 mL de ácido 0,0005 N y agitar continuamente: el color del papel cambia dentro de los 45 segundos. El ácido 0,0005 N se prepara diluyendo 1 mL de ácido clorhídrico 0,1 N con agua purificada hervida recientemente y enfriada a 200 mL.

**Papel de tornasol rojo** - Generalmente de un tamaño aproximado de 6 mm × 50 mm. El papel de tornasol rojo cumple con los requisitos de los ensayos para *Fosfato*, *Residuo de ignición* y *Ácidos de colofonia* en Papel de tornasol azul.

*Sensibilidad* - Dejar caer una tira de 10 a 12 mm en un vaso de precipitados que contenga 100 mL de hidróxido de sodio 0,0005 M y agitar continuamente: el color del papel cambia dentro de los 30 segundos. El hidróxido de sodio 0,0005 M es preparado diluyendo 1 mL de hidróxido de sodio 0,1 M con agua purificada recientemente hervida y enfriada a 200 mL.

**Papel indicador de pH de intervalo corto** - Emplear uno grado apropiado.

# SOLUCIONES

## Soluciones Reguladoras

Muchos ensayos y valoraciones de este compendio requieren el ajuste del pH a un valor específico o su mantenimiento mediante el agregado de soluciones reguladoras. En las mediciones de pH, las soluciones reguladoras estándar son necesarias como referencia. La preparación de estas soluciones, en algunos casos, están descritas en las secciones en las cuales su empleo se especifica; por ej., en <770>. *Valoración microbiológica de antibióticos* se describe la preparación de varias soluciones reguladoras de fosfato.

Se dice que una solución está regulada si resiste los cambios en la actividad de un ion con el agregado de sustancias que se supone cambian la actividad de ese ion. Las soluciones reguladas son sistemas en los que el ion está en equilibrio con sustancias capaces de atraparlo o liberarlo.

La capacidad de la solución reguladora está relacionada con la cantidad de material que podría agregarse a una solución sin causar un cambio significativo en la actividad del ion. Se define como la relación entre la cantidad de ácido o base agregados (en equivalentes g por litro) y el cambio en pH (medido en unidades de pH).

Las soluciones reguladoras se emplean para establecer y mantener una actividad iónica dentro de límites estrechos. Los sistemas más comunes son empleados para: (a) establecer la actividad del ion hidrógeno para la calibración de medidores de pH, (b) la preparación de formas farmacéuticas isotónicas, (c) procedimientos analíticos y (d) mantener la estabilidad de diferentes formas farmacéuticas. Las soluciones reguladoras empleadas en sistemas fisiológicos se eligen cuidadosamente de modo que no interfieran con la actividad farmacológica del medicamento o la función normal del organismo. Es esencial que las soluciones reguladoras empleadas en los análisis químicos sean compatibles con la sustancia a determinar y los reactivos empleados.

## Soluciones reguladoras estándar

Las soluciones estándar de pH definido pueden obtenerse fácilmente a partir de soluciones reguladoras preparadas con reactivos apropiados. Además, pueden obtenerse comercialmente.

Los reactivos requeridos se describen en *Especificaciones de reactivos*. Secar previamente los reactivos cristalinos, excepto el ácido bórico y el acetato de sodio trihidrato, entre 110 y 120 °C durante 1 hora.

[NOTA: cuando se especifica agua para disolver o diluir las sustancias bajo ensayo en determinaciones de pH, emplear agua].

Almacenar las soluciones preparadas en envases químicamente resistentes de cierre perfecto como por ej., envases de vidrio Tipo I. Emplear las soluciones dentro de los 3 meses de preparadas.

Las *Soluciones reguladoras estándar* para diversos intervalos entre pH 1,2 y 10,0 pueden ser preparadas por combinaciones apropiadas de las soluciones 0,2 M descritas aquí, empleando las proporciones especificadas en las tablas siguientes. Los volúmenes dados en las tablas son para preparar 200 mL de solución reguladora, excepto para la solución reguladora de Acetato que se utilizan para preparar 1 litro de solución reguladora.

1- *Ácido clorhídrico 0,2 M e Hidróxido de sodio 0,2 M* - Proceder según se indica en *Soluciones volumétricas*.

2- *Biftalato de potasio 0,2 M* - Disolver 40,85 g de biftalato de potasio  $[\text{KHC}_6\text{H}_4(\text{COO})_2]$  en agua y diluir con agua a 1 litro.

3- *Fosfato monobásico de potasio 0,2 M* - Disolver 27,22 g de fosfato monobásico de potasio  $(\text{KH}_2\text{PO}_4)$  en agua y diluir con agua a 1 litro.

4- *Ácido bórico y cloruro de potasio 0,2 M* - Disolver 12,37 g de ácido bórico  $(\text{H}_3\text{BO}_3)$  y 14,91 g de cloruro de potasio (KCl) en agua y diluir con agua a 1 litro.

5- *Cloruro de potasio 0,2 M* - Disolver 14,91 g de cloruro de potasio (KCl) en agua y diluir con agua a 1 litro.

6- *Ácido acético 2 M* - Proceder según se indica en *Soluciones volumétricas*.

## Composición de las soluciones reguladoras estándar

*Solución reguladora de ácido clorhídrico* -

Transferir 50,0 mL de la solución de cloruro de potasio a un matraz aforado de 200 mL, agregar el volumen especificado de la solución de ácido clorhídrico y completar a volumen con agua.

pH	ClH (mL)
1,2	85,0
1,3	67,2
1,4	53,2
1,5	41,4
1,6	32,4
1,7	26,0
1,8	20,4
1,9	16,2
2,0	13,0

2,1	10,2
2,2	7,8

*Solución reguladora ácida de ftalato -*

Transferir 50,0 mL de la solución de biftalato de potasio a un matraz aforado de 200 mL, agregar el volumen especificado de la solución de ácido clorhídrico y completar a volumen con agua.

pH	ClH (mL)
2,2	49,5
2,4	42,2
2,6	35,4
2,8	28,9
3,0	22,3
3,2	15,7
3,4	10,4
3,6	6,3
3,8	2,9
4,0	0,1

*Solución reguladora de ftalato neutralizada -*

Transferir 50,0 mL de la solución de biftalato de potasio a un matraz aforado de 200 mL, agregar el volumen especificado de la solución de hidróxido de sodio y completar a volumen con agua.

pH	NaOH (mL)
4,2	3,0
4,4	6,6
4,6	1,1
4,8	6,5
5,0	22,6
5,2	28,8
5,4	34,1
5,6	38,8
5,8	42,3

*Solución reguladora de fosfato -*

Transferir 50,0 mL de la solución de fosfato monobásico de potasio a un matraz aforado de 200 mL, agregar el volumen especificado de la solución de hidróxido de sodio y completar a volumen con agua.

pH	NaOH (mL)
5,8	3,6
6,0	5,6
6,2	8,1
6,4	11,6
6,6	16,4
6,8	22,4
7,0	29,1
7,2	34,7
7,4	39,1
7,6	42,4
7,8	44,5
8,0	46,1

*Solución reguladora alcalina de borato -*

Transferir 50,0 mL de la solución de ácido bórico y de cloruro de potasio a un matraz aforado de 200 mL, agregar el volumen especificado de la solución de hidróxido de sodio y completar a volumen con agua.

pH	NaOH (mL)
8,0	3,9
8,2	6,0
8,4	8,6
8,6	11,8
8,8	15,8
9,0	20,8
9,2	26,4
9,4	32,1
9,6	36,9
9,8	40,6
10,0	43,7

*Solución reguladora de acetato -*

Transferir la cantidad especificada de acetato de sodio ( $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) a un matraz aforado de 1 litro, agregar el volumen especificado de la solución de ácido acético y completar a volumen con agua.

pH	pH (medido)	$\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (g)	$\text{CH}_3\text{COOH}$ (mL)
4,1	4,10	1,50	19,5
4,3	4,29	1,99	17,7
4,5	4,51	2,99	14,0
4,7	4,70	3,59	11,8
4,9	4,90	4,34	9,1
5,1	5,11	5,08	6,3
5,2	5,18	5,23	5,8
5,3	5,30	5,61	4,4
5,4	5,40	5,76	3,8
5,5	5,48	5,98	3,0

**SOLUCIONES COLORIMÉTRICAS (SC)**

Estas soluciones se emplean en la preparación de los estándares colorimétricos para ciertos principios activos y para el ensayo de carbonización con ácido sulfúrico que se especifica en varias monografías (ver 350. *Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables*). Almacenar las soluciones en envases apropiadamente resistentes, de cierre perfecto.

La comparación de colores tal como se indica en los ensayos de esta Farmacopea se realiza preferentemente en tubos de Nessler armonizados o en un colorímetro apropiado bajo condiciones que aseguren que la solución colorimétrica de referencia y la de la muestra se tratan en forma similar. Los tubos deben contener el mismo volumen de solución y observarse transversalmente contra un fondo blan-

co. Es particularmente importante que las soluciones se comparen a la misma temperatura, preferentemente 25 °C.

**Cloruro de Cobalto (II) (SC)** - *Cloruro cobaltoso(SC)* - Disolver aproximadamente 65 g de cloruro de cobalto (II) ( $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) en cantidad suficiente de una mezcla de 25,0 mL de ácido clorhídrico y 975,0 mL de agua para obtener 1 litro. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz de iodo de 250 mL, agregar 5 mL de peróxido de hidrógeno (SR) y 15 mL de solución de hidróxido de sodio (1 en 5), calentar a ebullición durante 10 minutos, enfriar y agregar 2 g de ioduro de potasio y 20,0 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 4). Cuando se ha disuelto el precipitado, titular el iodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3,0 mL de almidón (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de tiosulfato de sodio 0,1 M equivale a 23,79 mg de  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Ajustar el volumen final de la solución mediante el agregado de suficiente cantidad de la mezcla de ácido clorhídrico y agua para que cada mL contenga a 59,5 mg de  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

**Cloruro de hierro (III) (SC)** - *Cloruro férrico* - Disolver aproximadamente 55 g de cloruro de hierro (III) ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) en suficiente cantidad de una mezcla de 25,0 mL de ácido clorhídrico y 975,0 mL de agua para obtener 1 litro. Transferir 10 mL de esta solución a un matraz de iodo de 250 mL, agregar 15,0 mL de agua, 3 g de ioduro de potasio y 5 mL de ácido clorhídrico y dejar que la mezcla repose durante 15 minutos. Diluir con 100,0 mL de agua y titular el iodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3,0 mL de almidón (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de tiosulfato de sodio 0,1 M equivale a 27,03 mg de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Ajustar el volumen final de la solución mediante el agregado de suficiente cantidad de la mezcla de ácido clorhídrico y agua para que cada mL contenga a 45,0 mg de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

**Sulfato de Cobre (II)** - *Sulfato cúprico* - Disolver aproximadamente 65 g de sulfato de cobre (II) ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) en suficiente cantidad de una mezcla de 25,0 mL de ácido clorhídrico y 975,0 mL de agua para obtener 1 litro. Transferir 10,0 mL de esta solución a un matraz de iodo de 250 mL, agregar 40,0 mL de agua, 4,0 mL de ácido acético, 3 g de ioduro de potasio y 5,0 mL de ácido clorhídrico y titular el iodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3,0 mL de almidón (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro

de tiosulfato de sodio 0,1 M equivale a 24,97 mg de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . Ajustar el volumen final de la solución mediante el agregado de suficiente cantidad de la mezcla de ácido clorhídrico y agua para que cada mL contenga a 62,4 mg de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

#### SOLUCIONES INDICADORAS

Soluciones indicadoras ver *Soluciones de reactivos*

#### SOLUCIONES DE REACTIVOS (SR)

Algunas de las siguientes soluciones de reactivos están destinadas a emplearse como indicadores en el análisis volumétrico ácido-base. Tales soluciones deben ajustarse de modo que, cuando se agregan 0,15 mL de la solución indicadora a 25,0 mL de agua con 0,25 mL de ácido o álcali 0,02 M, respectivamente, producirá el cambio de color característico. Soluciones similares están destinadas a ser empleadas en mediciones de pH. Cuando no se dan indicaciones especiales para su preparación, la misma solución es apropiada para ambos fines.

Cuando se indica el empleo de una solución volumétrica como solución de reactivo, la estandarización de la solución empleada como "SR" no es necesaria.

En general, la indicación para preparar una solución "en el día de su uso" indica que la solución es de estabilidad limitada y debe prepararse en el día en el que se la va a emplear.

Para la preparación de *Soluciones de reactivos*, emplear reactivos de la calidad especificada en *Especificaciones de Reactivos*.

**Acetaldehído (SR)** - Mezclar 4,0 mL de acetaldehído, 3,0 mL de etanol y 1,0 mL de agua. Preparar esta solución en el día de su uso.

**Acetato de cobre (II) (SR)** - *Acetato cúprico* - Disolver 100 mg de acetato de cobre (II) en aproximadamente 5,0 mL de agua a la cual se le ha agregado unas pocas gotas de ácido acético. Diluir a 100,0 mL y filtrar, si fuera necesario.

**Acetato de Cobre (II) fuerte (SR)** - *Acetato cúprico fuerte* - (*Reactivo de Barfoed*) - Disolver 13,3 g de acetato de cobre (II) en una mezcla de 195,0 mL de agua y 5,0 mL de ácido acético.

**Acetato de amonio (SR)** - Disolver 10 g de acetato de amonio en agua para obtener 100,0 mL.

**Acetato de amonio (SR1)** - Disolver 150 g de acetato de amonio en agua, agregar 3,0 mL de ácido acético glacial y diluir con agua a 1 litro (1000,0 mL). Conservar durante no más de 1 semana.

**Acetato de dicitohexilamina (SR)** - Disolver 50 g de dicitohexilamina en 150,0 mL de acetona,

enfriar en un baño de hielo y agregar, con agitación, una solución de 18,0 mL de ácido acético glacial en 150,0 mL de acetona. Recristalizar el precipitado formado, calentando la mezcla a ebullición y dejándola enfriar en un baño de hielo, recolectar los cristales en un embudo filtrante, lavar con un volumen pequeño de acetona y secar al aire. Disolver 300 mg del acetato dicitclohexilamina obtenido en 200,0 mL de una mezcla de cloroformo y éter saturado con agua (6:4). Emplear de inmediato.

**Acetato de fenilhidracina (SR)** - Disolver 10,0 mL de fenilhidracina y 5,0 mL de ácido acético glacial en agua para obtener 100,0 mL.

**Acetato de mercurio (II) (SR)** - *Acetato mercúrico* - Disolver 3,19 g de acetato de mercurio (II) en ácido acético glacial, diluir a 100,0 mL con el mismo solvente. Neutralizar la solución si fuera necesario con ácido perclórico 0,1 M en presencia de 0,05 mL de cristal violeta (SR).

**Acetato de mercurio (II) (SR1)** - Disolver 3,19 g de acetato de mercurio (II) en ácido acético glacial y diluir a 100 mL con el mismo solvente. Neutralizar la solución, si es necesario con ácido perclórico 0,1 M en presencia de 0,05 mL de cristal violeta (SR).

**Acetato de plomo (SR)** - Disolver 9,5 g de cristales claros, transparentes de acetato de plomo en agua recientemente hervida para obtener 100,0 mL. Almacenar en envases de cierre perfecto.

**Acetato de plomo alcohólico (SR)** - Disolver 2 g de cristales transparentes de acetato de plomo en etanol para obtener 100,0 mL. Almacenar en envases de cierre perfecto.

**Acetato de potasio (SR)** - Disolver 10 g de acetato de potasio en agua para obtener 100,0 mL.

**Acetato de sodio (SR)** - Disolver 13,6 g de acetato de sodio en agua para obtener 100,0 mL.

**Acetato de uranilo y cinc (SR)** - Disolver 50 g de acetato de uranilo en una mezcla de 15,0 mL de ácido acético glacial y agua para obtener 500,0 mL. Luego disolver 150 g de acetato de cinc en una mezcla de 15,0 mL de ácido acético glacial y agua para obtener 500,0 mL. Mezclar las dos soluciones, dejar reposar durante toda la noche y filtrar a través de un filtro seco, si fuera necesario.

**Acetato de uranilo y cobalto (SR)** - Disolver, calentando, 40 g de acetato de uranilo en una mezcla de 30 g de ácido acético glacial y agua suficiente para obtener 500,0 mL. En forma similar, preparar una solución que contenga 200 g de acetato cobalto (II) en una mezcla de 30 g de ácido acético glacial y agua suficiente para obtener 500,0 mL.

Mezclar las dos soluciones aún calientes y enfriar a 20 °C. Mantener la temperatura a 20 °C durante aproximadamente 2 horas para separar el exceso de sales de la solución y luego filtrar a través de un filtro seco.

**Acetona regulada (SR)** - Disolver 8,15 g de acetato de sodio y 42 g de cloruro de sodio en aproximadamente 100,0 mL de agua y agregar 68 mL de ácido clorhídrico 0,1 M y 150,0 mL de acetona. Mezclar y diluir con agua a 500,0 mL.

**Ácido acético glacial (SR)** - Determinar el contenido de agua de una muestra de ácido acético glacial por *Titulación volumétrica directa* (ver 120. *Determinación de agua*). Si el ácido contiene más de 0,05 % de agua, agregar unos pocos mL de anhídrido acético, mezclar, dejar reposar de la noche a la mañana, y nuevamente determinar el contenido de agua. Si el ácido contiene menos de 0,02 % de agua, agregar agua suficiente para obtener una concentración final entre 0,02 y 0,05 %, mezclar, dejar reposar de la noche a la mañana y nuevamente determinar el contenido de agua. Repetir el ajuste con anhídrido acético o agua, según sea necesario, hasta que la solución resultante contenga entre 0,02 y 0,05 % de agua.

**Ácido aminonaftolsulfónico (SR)** - Pesar exactamente 5 g de sulfito de sodio, 94,3 g de bisulfito de sodio y 700 mg de ácido 1,2,4-aminonaftolsulfónico y mezclar. Preparar ácido aminonaftolsulfónico (SR) el día de uso disolviendo 1,5 g de la mezcla seca en 10,0 mL de agua.

**Ácido cromotrópico (SR)** - Disolver 50 mg de ácido cromotrópico o su sal sódica en 100,0 mL de ácido sulfúrico al 75 %, preparado agregando cuidadosamente 75,0 mL de ácido sulfúrico a 33,3 mL de agua.

**Ácido diazobencenosulfónico (SR)** - Transferir 1,57 g de ácido sulfanílico, previamente secado a 105°C durante 3 horas, a un vaso de precipitados, agregar 80,0 mL de agua y 10,0 mL de ácido clorhídrico diluido y calentar en un baño de vapor hasta disolver. Enfriar a 15 °C (se puede separar parte) del ácido sulfanílico pero se disuelve posteriormente) y agregar lentamente, con agitación constante, 6,5 mL de solución de nitrito de sodio (1 en 10). Luego diluir con agua a 100,0 mL.

**Ácido fenoldisulfónico (SR)** - Disolver 2,5 g de fenol en 15,0 mL de ácido sulfúrico en un matraz apropiado. Agregar 7,5 mL de ácido sulfúrico fumante, agitar y calentar a 100 °C durante 2 horas. Transferir el producto, mientras permanece líquido, a un envase apropiado con tapón de vidrio y, si



fuera necesario, antes de usar calentar en un baño de agua hasta licuarlo.

**Ácido fosfomolibdico (SR)** - Disolver 20 g de ácido fosfomolibdico en etanol para obtener 100,0 mL. Filtrar la solución y emplear sólo el filtrado transparente.

**Ácido fosfotúngstico (SR)** - Disolver 1 g de ácido fosfotúngstico en agua para obtener 100,0 mL.

**Ácido metafosfórico - ácido acético (SR)** - Disolver 15 g de ácido metafosfórico en 40,0 mL de ácido acético glacial y agua suficiente para obtener 500,0 mL. Almacenar en un sitio frío y emplear dentro de los 2 días de preparado.

**Ácido oxálico (SR)** - Disolver 6,3 g de ácido oxálico en agua para obtener 100,0 mL.

**Ácido perclórico (SR)** - Diluir 8,5 mL de ácido perclórico a 100,0 mL con agua.

**Ácido pícrico (SR)** - Ver Trinitrofenol (SR).

**Ácido pícrico (SR1)** - Preparar 100,0 mL de una solución saturada de ácido pícrico y agregar 0,25 mL de hidróxido de sodio al 42 % p/v.

**Ácido sulfanílico (SR)** - Disolver 800 mg de ácido sulfanílico en 100,0 mL de ácido acético. Almacenar en envases de cierre perfecto.

**Ácido sulfanílico diazotado (SR)** - Disolver, calentando, 0,9 g de ácido sulfanílico en 9,0 mL de ácido clorhídrico y diluir con agua a 100,0 mL. Enfriar 10 mL de esta solución en agua con hielo y agregar 10,0 mL de una solución de nitrito de sodio (4,5 en 100) previamente enfriada en agua con hielo. Dejar reposar a 0 °C durante por lo menos 15 minutos (la solución se puede mantener durante 3 días a esta temperatura). Inmediatamente antes de usar, agregar 20,0 mL de solución de carbonato de sodio (1 en 10).

**Ácido sulfomolibdico (SR)** - Disolver, calentando, 2,5 g de molibdato de amonio en 20,0 mL de agua, agregar 50,0 mL de ácido sulfúrico 12 N y diluir con agua a 100,0 mL. Almacenar esta solución en un envase de polietileno.

**Ácido sulfúrico (SR)** - Agregar una cantidad de ácido sulfúrico de concentración conocida a un volumen de agua suficiente para ajustar la concentración final entre 94,5 y 95,5 % (p/p) de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. [NOTA: debido a que la concentración de ácido puede cambiar con el tiempo o con el uso, la concentración debe controlarse con frecuencia y las soluciones cuya valoración indique más de 95,5 o menos de 94,5 % deben ser descartadas].

**Ácido sulfúrico - formaldehído (SR)** - Agregar 1 gota de formaldehído (SR) por cada mL de ácido sulfúrico y mezclar. Preparar esta solución antes de usar.

**Ácido tánico (SR)** - Disolver 1 g de ácido tánico en 1,0 mL de etanol y diluir con agua a 10,0 mL. Preparar esta solución antes de usar.

**Ácido tartárico (SR)** - Disolver 3 g de ácido tartárico en agua para obtener 10,0 mL. Preparar esta solución antes de usar.

**Ácido p - toluensulfónico (SR)** - Disolver 2 g de ácido *p*-toluensulfónico en 10,0 mL de una mezcla de acetona y agua (7:3).

**Albúmina (SR)** - Separar cuidadosamente la clara de la yema de un huevo de gallina fresco. Agitar la clara con 100,0 mL de agua hasta obtener una mezcla homogénea y filtrar. Preparar la solución en el día de su uso.

**Alcohol - fenol (SR)** - Disolver 780 mg de fenol en etanol para obtener 100,0 mL.

**Alizarinsulfonato sódico (SR)** - Disolver 100 mg de alizarinsulfonato sódico en 100,0 mL de agua y filtrar.

**Almidón (SR)** - Mezclar 1 g de almidón soluble con 10 mg de ioduro mercuríco rojo y agua fría suficiente para obtener una pasta fina. Agregar 200,0 mL de agua a ebullición y calentar durante 1 minuto a ebullición con agitación continua. Enfriar y emplear sólo la solución transparente. [NOTA: pueden emplearse soluciones indicadoras de almidón estabilizadas, disponibles comercialmente].

**Almidón - ioduro de potasio (SR)** - Disolver 500 mg de ioduro de potasio en 100,0 mL de almidón (SR) recientemente preparado. Preparar esta solución antes de usar.

**Almidón - ioduro de potasio (SR1)** - Disolver 750 mg de ioduro de potasio en 100,0 mL de agua, calentar a ebullición y agregar una solución de 0,5 g de almidón en 35,0 mL de agua, en agitación constante. Calentar a ebullición durante 2 minutos y dejar enfriar.

*Prueba para sensibilidad* - A 15,0 mL de Almidón - ioduro de potasio (SR1), agregar 0,05 mL de ácido acético glacial y 0,3 mL de una solución de iodo preparada disolviendo 10,0 mL de iodo 0,05 M con 0,6 g de ioduro de potasio, en 1 litro. La solución obtenida debe ser azul.

**Amaranto (SR)** - Disolver 20 mg de amaranto en 10,0 mL de agua.

**Amarillo de metilo (SR)** - Diluir con etanol una solución madre comercialmente disponible de amarillo de metilo en etanol para obtener una solución con una concentración de 0,10 mg por mL.

**Amarillo de metilo-azul de metileno (SR)** - Disolver 1 g de amarillo de metilo y 100 mg de azul de metileno en 125 mL de metanol.

**Aminoacetato de sodio (SR)** - (*Glicinato de sodio (SR)*) - Disolver 3,75 g de ácido aminoacético en aproximadamente 500,0 mL de agua, agregar 2,1 g de hidróxido de sodio y diluir con agua a 1 litro. Mezclar 9,0 mL de la solución resultante con 1,0 mL de ácido acético glacial diluido (1 en 300). La solución de reactivo posee un pH entre 10,4 y 10,5.

**Aminopirazolona (SR)** - Disolver 1 g de aminopirazolona en 1 litro de solución reguladora alcalina de borato pH 9,0 (ver *Soluciones reguladoras*).

**Amoníaco (SR)** - Contiene entre 9,5 y 10,5 % de NH<sub>3</sub>. Preparar diluyendo 400,0 mL de *Agua de Amoníaco fuerte* con agua hasta obtener 1 litro.

**Amoníaco alcohólico (SR)** - Solución de amoníaco gaseoso en etanol. Líquido transparente, incoloro con olor fuerte a amoníaco. Densidad relativa: aproximadamente 0,80. Contiene entre 9 y 11 % de NH<sub>3</sub>. Almacenarlo en envases resistentes a los álcalis, en un sitio frío.

**Amoníaco - cianuro (SR)** - Disolver 2 g de cianuro de potasio en 15,0 mL de hidróxido de amonio y diluir con agua a 100,0 mL.

**Amoníaco concentrado (SR)** - Emplear *Agua de Amoníaco Fuerte*.

**Anisaldehído (SR)** - Mezclar en el siguiente orden 10,0 mL de anisaldehído, 90,0 mL de etanol y 10,0 mL de ácido sulfútrico.

**Anisaldehído (SR1)** - Mezclar en el siguiente orden 0,5 mL de anisaldehído, con 10,0 mL de ácido acético glacial, 85,0 mL de metanol y 5,0 mL de ácido sulfúrico.

**Anisaldehído - sulfúrico (SR)** - Mezclar 0,5 mL de anisaldehído con 10 mL de acetato de mercurio, agregar 85 mL de metanol y 5 mL de ácido sulfúrico concentrado.

**Antrona (SR)** - 12 horas antes de usar, disolver rápidamente 35 mg de antrona en una mezcla caliente de 35,0 mL de agua y 65,0 mL de ácido sulfúrico. De inmediato enfriar en un baño de hielo a temperatura ambiente y filtrar a través de lana de vidrio. Dejar la solución en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de usar.

**Azometino H (SR)** - Disolver 0,45 g de Azometino H y 1 g de ácido ascórbico en agua, calentando suavemente y diluir a 100,0 mL.

**Azul brillante G (SR)** - Transferir 25 mg de azul brillante G a un matraz aforado de 100,0 mL, agregar 12,5 mL de etanol y 25,0 mL de ácido fosfórico, completar a volumen con agua y mezclar.

**Azul de bromocresol (SR)** - Ver Verde de bromocresol (SR).

**Azul de bromofenol (SR)** - Disolver 100 mg de azul de bromofenol en 100,0 mL de etanol diluido y filtrar si fuera necesario.

**Azul de bromofenol (SR1)** - Calentar 200 mg de azul de bromofenol en 3 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y 10,0 mL de etanol. Una vez disuelto dejar enfriar y diluir a 100,0 mL con etanol.

**Azul de bromofenol (SR2)** - Calentar 50 mg de azul de bromofenol en 3,73 mL de hidróxido de sodio 0,02 N. Una vez disuelto dejar enfriar y diluir a 100,0 mL con agua.

**Azul de bromotimol (SR)** - Disolver 100 mg de azul de bromotimol en 100,0 mL de etanol diluido y filtrar si fuera necesario.

**Azul de bromotimol (SR1)** - Disolver 50 mg de azul de bromotimol en una mezcla de 4,0 mL de hidróxido de sodio 0,02 M y de 20,0 mL de etanol y completar a 100,0 mL con agua.

**Azul de metileno (SR)** - Disolver 125 mg de azul de metileno en 100,0 mL de etanol y diluir con etanol a 250,0 mL.

**Azul de Oracet B (SR)** - Corresponde a una solución 1 en 200 de azul de oracet B en ácido acético glacial.

**Azul de tetrazolio (SR)** - Disolver 500 mg de azul de tetrazolio en etanol para obtener 100,0 mL.

**Azul de timol (SR)** - Disolver 100 mg de azul de timol en 100,0 mL de etanol y filtrar si fuera necesario.

**Azul de timol (SR1)** - Disolver 0,1 g de azul de timol en una mezcla de 2,2 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y 20,0 mL de etanol. Diluir a 100,0 mL con agua.

*Prueba para sensibilidad* - A 0,1 mL de esta solución, agregar 100,0 mL de agua libre de dióxido de carbono y 0,2 mL de hidróxido de sodio 0,02 M (SV): la solución debe ser azul. El viraje del indicador al amarillo no debe consumir más de 0,1 mL de ácido clorhídrico 0,02 M (SV).

*Zonas de viraje* - De pH 1,2 (rojo) a pH 2,8 (amarillo); de pH 8,0 (verde oliva) a pH 9,6 (azul).

**Azul nilo (SR)** - Emplear una solución con una concentración de 10 g por litro en ácido acético glacial.

*Prueba para sensibilidad* - A 50,0 mL de ácido acético glacial agregar 0,25 mL Azul nilo (SR). La solución debe ser azul. Agregar 0,1 mL ácido perclórico 0,1 M: el color cambia a un verde azulado.

*Cambio de color* - pH 9,0 (azul) a pH 13,0 (rojo).

**Betanaftol (SR)** - Ver 2-Naftol (SR).

**Bisbenzimidazimidida (SR)** - Disolver 5 mg de bisbenzimidazimidida en agua y diluir a 100,0 mL con el mismo solvente. Proteger de la luz.

**Bisbenzimidazimidida diluida (SR)** - Transferir 100,0 µL de Bisbenzimidazimidida (SR) a un matraz aforado de 100,0 mL y completar a volumen con Solución reguladora fosfato salina pH 7,4. Preparar inmediatamente antes de su uso.

**Bisulfito de sodio (SR)** - Disolver 10 g de bisulfito de sodio en agua para obtener 30,0 mL. Preparar esta solución antes de usar.

**Bitartrato de sodio (SR)** - Disolver 1 g de bitartrato de sodio en agua para obtener 10,0 mL. Preparar esta solución antes de usar.

**Bromo (SR)** - (*Agua de bromo*) - Una solución saturada de bromo, preparada agitando 2,0 a 3,0 mL de bromo con 100,0 mL de agua fría en un recipiente apropiado con tapón de vidrio, el cual debe lubricarse con vaselina. Almacenar en envases inactivos, en un sitio frío.

**Bromo (SR1)** - Disolver 30 g de bromo y 30 g de bromuro de potasio en agua y diluir a 100,0 mL con el mismo solvente.

**Bromo - acetato de sodio (SR)** - Disolver 100 g de acetato de sodio en 1 litro de ácido acético glacial, agregar 50,0 mL de bromo y mezclar.

**p-Bromoanilina (SR)** - Agregar 8 g de p-bromoanilina a una mezcla de 380,0 mL de ácido acético glacial saturado con tiourea, 10,0 mL de solución de cloruro de sodio (1 en 5), 5,0 mL de solución de ácido oxálico (1 en 20) y 5,0 mL de solución de fosfato dibásico de sodio (1 en 10) en una envase de vidrio inactivo. Mezclar y dejar reposar de la noche a la mañana antes de usar. Proteger de la luz y emplear dentro de los 7 días.

**Bromuro de cianógeno (SR)** - Agregar gota a gota con enfriamiento tiocianato de amonio 0,1 M a agua de bromo hasta que el color desaparezca. Preparar esta solución antes de usar.

**Bromuro de iodo (SR)** - Disolver 20 g de bromuro de iodo en ácido acético glacial para obtener 1 litro. Almacenar en envases de vidrio inactivo.

**Bromuro de mercurio (II) alcohólico (SR)** - *Bromuro mercuríco alcohólico* - Disolver 5 g de bromuro de mercurio (II) en 100,0 mL de etanol, calentando suavemente para facilitar la disolución. Almacenar en envases de vidrio inactivo.

**Carbonato de amonio (SR)** - Disolver 20 g de carbonato de amonio y 20,0 mL de amoníaco (SR) en agua para obtener 100,0 mL.

**Carbonato de potasio (SR)** - Disolver 7 g de carbonato de potasio anhidro en agua para obtener 100,0 mL.

**Carbonato de sodio (SR)** - Disolver 10,6 g de carbonato de sodio anhidro en agua para obtener 100,0 mL.

**Citrato de cobre (II) alcalino (SR)** - *Citrato cúprico alcalino* - Disolver, calentando, 173 g de citrato de sodio dihidratado y 117 g de carbonato de sodio monohidratado en aproximadamente 700,0 mL de agua y filtrar a través de papel, si fuera necesario, para obtener una solución transparente. En un envase separado, disolver 17,3 g de sulfato de cobre (II) en aproximadamente 100,0 mL de agua y lentamente agregar esta solución, con agitación constante, a la primera solución. Enfriar la mezcla, agregar agua para obtener 1 litro y mezclar.

**Clorhidrato de hidroxilamina (SR)** - Disolver 3,5 g de clorhidrato de hidroxilamina en 95 mL de etanol al 60 % y agregar 0,5 mL de solución azul de bromofenol SR (1 en 1000) e hidróxido de potasio alcohólico 0,5 M hasta que se desarrolle un tinte verdoso en la solución. Luego agregar etanol al 60 % hasta obtener 100,0 mL.

**Clorhidrato de metafenilendiamina (SR)** - Disolver 1 g de clorhidrato metafenilendiamina en 200,0 mL de agua. La solución debe ser incolora cuando se emplea. Si fuera necesario, decolorar calentando con carbón activado.

**Clorhidrato de 3-metil-2-benzotiazolinona hidrazona (SR)** - Disolver 100 mg de clorhidrato de 3-metil-2-benzotiazolinona hidrazona monohidrato en 10,0 mL de agua, diluir la solución resultante con metanol a 100,0 mL y mezclar.

**Cloro (SR)** - (*Agua de cloro*) - Una solución saturada de cloro en agua. Transferir la solución a envases pequeños, completamente llenos, resistentes a la luz. Esta solución, aun cuando está protegida de la luz y el aire, suele deteriorarse. Almacenar en un sitio frío, oscuro. Para obtener la concentra-

ción más alta, preparar esta solución en el día de su uso.

**Cloroformo acidificado (SR)** - A 100,0 mL de cloroformo, agregar 10,0 mL de ácido clorhídrico. Agitar, dejar reposar y separar las dos fases.

**Cloruro de cobalto (II) (SR)** - *Cloruro cobaltoso (SR)* Disolver 2 g de cloruro de cobalto (II) en 1,0 mL de ácido clorhídrico y agua suficiente para obtener 100,0 mL.

**Cloruro de aluminio (SR)** - Disolver 65 g de cloruro de aluminio en agua para obtener 100 mL. Agregar 0,5 g carbono activado, agitar 10 minutos, filtrar y ajustar con una solución de hidróxido de sodio 10 g por litro a pH 1,5 aproximadamente.

**Cloruro de amonio (SR)** - Disolver 10,5 g de cloruro de amonio en agua para obtener 100,0 mL.

**Cloruro de amonio-hidróxido de amonio (SR)** Mezclar volúmenes iguales de agua e hidróxido de amonio y saturar con cloruro de amonio.

**Cloruro de bario (SR)** - Disolver 12 g de cloruro de bario en agua para obtener 100,0 mL.

**Cloruro de calcio (SR)** - Disolver 7,5 g de cloruro de calcio en agua para obtener 100,0 mL.

**Cloruro de cinc iodado (SR)** - Disolver 20 g de cloruro de cinc y 6,5 g de yoduro de potasio en 10,5 mL de agua. Agregar 0,5 g de yodo y agitar durante 15 minutos.

**Cloruro de yodo (SR)** - Disolver 16,5 g de monoclóruo de yodo en 1 litro de ácido acético glacial.

**Cloruro de metileno acidificado (SR)** - A 100 mL de cloruro de metileno, agregar 10 mL de ácido clorhídrico. Agitar, dejar reposar la solución y separar las dos fases. Emplear la fase inferior.

**Cloruro de oro (SR)** - Disolver 1 g de cloruro de oro en 35,0 mL de agua.

**Cloruro de paladio regulado (SR)** - Pesar 500 mg de cloruro de paladio en un vaso de precipitados de 250,0 mL, agregar 5,0 mL de ácido clorhídrico concentrado y calentar la mezcla en un baño de vapor. Agregar 200,0 mL de agua caliente en porciones pequeñas con calentamiento continuo hasta que la disolución se complete. Transferir la solución a un matraz aforado de 250 mL y completar a volumen con agua. Transferir 50,0 mL a un matraz aforado de 100 mL. Agregar 10,0 mL de acetato de sodio 1 M y 9,6 mL de ácido clorhídrico 1 M. Completar a volumen con agua.

**Cloruro de sodio alcalino (SR)** - Disolver 2 g de hidróxido de sodio en 100 mL de agua, saturar la solución con cloruro de sodio y filtrar.

**Cloruro de trifeniltetrazolio (SR)** - Disolver 500 mg de cloruro de trifeniltetrazolio en etanol absoluto para obtener 100 mL.

**Cloruro de estaño (II) (SR)** - *Cloruro estañoso (SR)* - Disolver 8 g de cloruro de estaño (II) en 500,0 mL de ácido clorhídrico. Almacenar en envases de vidrio y emplear dentro de los 3 meses de preparado.

**Cloruro de estaño (II) concentrado (SR)** - *Cloruro estañoso concentrado (SR)* - Disolver 40 g de cloruro de estaño (II) en 100,0 mL de ácido clorhídrico. Almacenar en envases de vidrio y emplear dentro de los 3 meses de preparado.

**Cloruro de hierro (III) (SR)** - *Cloruro férrico (SR)* - Disolver 9 g de cloruro de hierro (III) en agua para obtener 100,0 mL.

**Cloruro de hierro (III) ácido (SR)** - *Cloruro férrico ácido (SR)* - Mezclar 60,0 mL de ácido acético glacial con 5,0 mL de ácido sulfúrico, agregar 1,0 mL de cloruro de hierro (III) (SR), mezclar y enfriar.

**Cloruro de hierro (III) -ácido sulfámico (SR)** - Preparar una solución que contenga 10 g por litro de cloruro de hierro (III) y 16 g por litro de ácido sulfámico.

**Cloruro de mercurio (II) (SR)** - *Cloruro mercúrico (SR)* - Disolver 6,5 g de cloruro mercúrico en agua para obtener 100 mL.

**Cloruro de platino (IV) (SR)** - *Cloruro platinico (SR)* - Disolver 2,6 g de cloruro de platino (IV) en agua para obtener 20,0 mL.

**Cobaltonitrito de sodio (SR)** - Disolver 10 g de cobaltonitrito de sodio en agua para obtener 50,0 mL y filtrar si fuera necesario.

**Colorante de Mallory** - Disolver 500 mg de azul de anilina soluble en agua, 2 g de naranja G y 2 g de ácido oxálico en 100 mL de agua.

**Cristal violeta (SR)** - Disolver 100 mg de cristal violeta en 10,0 mL de ácido acético glacial.

**Cromato de potasio (SR)** - Disolver 10 g de cromato de potasio en agua para obtener 100,0 mL.

**Diclorhidrato de N-(1-naftil)etilendiamina (SR)** Disolver 100 mg de diclorhidrato de N-(1-naftil)etilendiamina en 100,0 mL de una mezcla de acetona y agua (7:3).

**Diclorofluoresceína (SR)** - Disolver 100 mg de diclorofluoresceína en 60 mL de etanol, agregar 2,5 mL de hidróxido de sodio 0,1 M, mezclar y diluir con agua a 100,0 mL.

**Dicromato de potasio (SR)** - Disolver 7,5 g de dicromato de potasio en agua para obtener 100,0 mL.

**Dietilditiocarbamato de plata (SR)** - Disolver 1 g de dietilditiocarbamato de plata en 200,0 mL de piridina recientemente destilada. Almacenar en envases resistentes a la luz y emplear dentro de los 30 días.

**Difenilamina (SR)** - Disolver 1,0 g de difenilamina en 100,0 mL de ácido sulfúrico. La solución debe ser incolora.

**Difenilcarbazona (SR)** - Disolver 1 g de difenilcarbazona en cristales en 75,0 mL de etanol, luego agregar etanol para obtener 100,0 mL. Almacenar en un envase inactivo.

**Difenilcarbazona mercúrica (SR)** - Mezclar volúmenes iguales de *Solución A* y *Solución B*.

*Solución A:* disolver 100 mg de difenilcarbazona en etanol absoluto y diluir a 50 mL con el mismo solvente.

*Solución B:* disolver 1 g de cloruro de mercurio en etanol absoluto y diluir a 50 mL con el mismo solvente.

**2,7-Dihidroxi-naftaleno (SR)** - Disolver 100 mg de 2,7-dihidroxi-naftaleno en 1 litro de ácido sulfúrico y dejar reposar la solución hasta que el color amarillo desaparezca. Si la solución es muy oscura, descartarla y preparar una solución nueva con ácido sulfúrico de distinta procedencia. Esta solución es estable durante aproximadamente 1 mes si se almacena en un envase inactivo.

**Diiodofluoresceína (SR)** - Disolver 500 mg de diiodofluoresceína en una mezcla de 75,0 mL de etanol y 30,0 mL de agua.

***p*-Dimetilaminobenzaldehído (SR)** - Disolver 125 mg de *p*-dimetilaminobenzaldehído en una mezcla enfriada de 65,0 mL de ácido sulfúrico y 35,0 mL de agua y agregar 0,05 mL de cloruro de hierro (III) (SR). Emplear dentro de los 7 días de preparada.

**Dinitrofenilhidracina (SR)** - Mezclar cuidadosamente 10,0 mL de agua y 10,0 mL de ácido sulfúrico y enfriar. A la mezcla, contenida en un erlenmeyer con tapón de vidrio, agregar 2 g de 2,4-dinitrofenilhidracina y agitar hasta disolución. Agregarle a la solución 35,0 mL de agua, mezclar, enfriar y filtrar.

**Ditizona (SR)** - Disolver 25,6 mg de ditizona en 100,0 mL de etanol. Almacenar en un sitio frío y emplear dentro de los 2 meses de preparada.

**Ditizona (SR1)** - Disolver 40,0 mg de ditizona en cloroformo y diluir a 1,000 mL con el mismo

solvente. Transferir 30,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con cloroformo.

*Estandarización* - Transferir 1 mL de solución de mercurio (20 ppm) (SL) a un ampolla de decantación y agregar 50,0 mL de ácido sulfúrico diluido, 140,0 mL de agua y 10,0 mL de una solución de 200 mg de clorhidrato de hidroxilamina por mL. Titular con ditizona (SR1) y agitar durante 20 minutos luego de cada agregado. Hacia el final de la valoración, dejar separar las fases y descartar la fase clorofórmica. Titular con ditizona (SR1) hasta obtener una coloración azul-verdosa. Calcular el equivalente en µg de mercurio por mL de ditizona (SR) por la fórmula siguiente,

$$20/V$$

donde *V* es el volumen en mL de ditizona (SR1) empleada en la valoración.

**Ditizona (SR2)** - Preparar una solución de ditizona en cloroformo de 0,5 g por litro.

**Edetato disódico (SR)** - Disolver 1 g de edetato disódico en 950,0 mL de agua, agregar 50,0 mL de etanol y mezclar.

**Enzima fosfática (SR)** - Disolver 5 g de enzima fosfática en agua para obtener 50,0 mL. Preparar esta solución en el día de su uso.

**Eosina (SR)** - (Indicador de adsorción) - Disolver 50 mg de eosina en 10 mL de agua.

**Eriocromo cianina (SR)** - Disolver 750 mg de eriocromo cianina R en 200,0 mL de agua, agregar 25 g de cloruro de sodio, 25 g de nitrato de amonio y 2,0 mL de ácido nítrico y diluir con agua a 1 litro.

**Fenilhidracina - ácido sulfúrico (SR)** - Disolver 65 mg de clorhidrato de fenilhidracina en 100 mL de una mezcla enfriada de volúmenes iguales de ácido sulfúrico y agua.

**Fenolftaleína (SR)** - Disolver 1 g de fenolftaleína en 100,0 mL de etanol.

**Fenolftaleína (SR 1)** - Disolver 100 mg de fenolftaleína en 80,0 mL de etanol diluir a 100,0 mL con agua.

*Ensayo de sensibilidad* - A 0,1 mL de solución de fenolftaleína, agregar 100,0 mL de agua. La solución debe ser incolora. No se requieren más de 0,2 mL de hidróxido de sodio 0,02 M para cambiar el color del indicador a rosa.

**Ferricianuro de potasio (SR)** - Disolver 1 g de ferricianuro de potasio en 10,0 mL de agua. Preparar esta solución en el mismo día de su uso.

**Ferricianuro de potasio diluido (SR)** - Disolver 1 g de ferricianuro de potasio en 100 mL de agua. Preparar esta solución en el mismo día de su uso.

**Ferricianuro de potasio amoniacal (SR)** - Disolver 2 g de ferricianuro de potasio en 75,0 mL de agua, agregar 25,0 mL de hidróxido de amonio y mezclar.

**Ferrocianuro de potasio (SR)** - Disolver 1 g de ferrocianuro de potasio en 10,0 mL de agua. Preparar esta solución en el mismo día de su uso.

**Ferroína (SR)** - Disolver 0,7 g de sulfato de hierro (II) y 1,76 g de monoclóhidrato de *o*-fenantrolina monohidrato en agua y diluir a 100,0 mL con el mismo solvente.

**Floroglucinol (SR)** - Disolver 500 mg de floroglucinol en 25,0 mL de etanol. Almacenar en envases inactivos, de cierre perfecto.

**Fluido gástrico simulado (SR)** - Disolver 2,0 g de cloruro de sodio y 3,2 g de pepsina purificada, derivada de la mucosa gástrica porcina, con una actividad de 800 a 2.500 unidades por mg de proteína, en 7,0 mL de ácido clorhídrico y agua suficiente para obtener 1 litro. Esta solución tiene un pH de aproximadamente 1,2.

**Fluido intestinal simulado (SR)** - Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 250,0 mL de agua, mezclar y agregar 77 mL de hidróxido de sodio 0,2 M y 500,0 mL de agua. Agregar 10,0 g de pancreatina purificada, mezclar y ajustar la solución resultante con hidróxido de sodio 0,2 M o ácido clorhídrico 0,2 M hasta pH  $6,8 \pm 0,1$ . Diluir con agua a 1 litro.

**Fluoruro de sodio (SR)** - Secar aproximadamente 500 mg de fluoruro de sodio a 200 °C durante 4 horas. Pesar exactamente 222 mg del material seco y disolver en agua para obtener 100,0 mL. Transferir 10,0 mL de esta solución en un matraz aforado de 1 litro y completar a volumen con agua. Cada mL de esta solución corresponde a 0,01 mg de flúor (F).

**Folin - Ciocalteu para fenoles (SR)** - En un erlenmeyer de 1500 mL, introducir 100 g de tungstato de sodio, 25 g de molibdato de sodio, 700,0 mL de agua, 50,0 mL de ácido fosfórico y 100,0 mL de ácido clorhídrico. Calentar a reflujo la mezcla suavemente durante aproximadamente 10 horas y agregar 150 g de sulfato de litio, 50 mL de agua y unas pocas gotas de bromo. Calentar a ebullición la mezcla, sin refrigerante, durante aproximadamente 15 minutos o hasta expulsar el exceso de bromo. Enfriar, diluir con agua a 1 litro y filtrar: el filtrado

no tiene tinte verdoso. Antes de usar, diluir una parte del filtrado con una parte de agua.

**Formaldehído (SR)** - Emplear Solución de formaldehído (ver en *Especificaciones de reactivos*).

**Fosfato dibásico de amonio (SR)** - (*Fosfato de Amonio (SR)*) - Disolver 13 g de fosfato dibásico de amonio en agua para obtener 100,0 mL.

**Fosfato dibásico de sodio (SR)** - Disolver 12 g de cristales transparentes de fosfato dibásico de sodio en agua para obtener 100,0 mL.

**Fosfotungstato de molibdeno (SR)** - (*Reactivo de Folin-Denis*) - A aproximadamente 350,0 mL de agua dentro de un balón, agregar 50 g de tungstato sódico, 12 g de ácido fosfomolibdico y 25,0 mL de ácido fosfórico. Adosar un refrigerante al balón y calentar a ebullición la mezcla durante 2 horas, enfriar, diluir con agua a 500,0 mL y mezclar. Almacenar en envases inactivos, de cierre perfecto y en un sitio frío.

**Fosfotungstato sódico (SR)** - Agregar a una solución de 20 g de tungstato sódico en 100 mL de agua, ácido fosfórico suficiente para dar una reacción fuertemente ácida frente al tornasol y filtrar. Cuando se requiera esta solución, decantar la solución transparente de cualquier sedimento que pueda estar presente. Almacenar en envases inactivos, de cierre perfecto.

**Fucsina-ácido sulfuroso (SR)** - Disolver 200 mg de fucsina básica en 120,0 mL de agua caliente y dejar enfriar la solución. Agregar una solución de 2 g de sulfito de sodio anhidro en 20,0 mL de agua; luego agregar 2 mL de ácido clorhídrico. Diluir la solución con agua a 200 mL y dejar reposar durante no menos de 1 hora. Preparar esta solución antes de usar.

**Fucsina decolorada (SR)**- Disolver 100 mg de fucsina básica en 6,0 mL de agua y agregar 10,0 mL de una solución preparada disolviendo 1 g de sulfito de sodio anhidro en 10,0 mL de agua. Lentamente y en agitación constante agregar 2 mL de ácido clorhídrico y diluir a 100,0 mL con agua. Proteger de la luz y dejar reposar por lo menos durante 12 horas. Decolorar la solución agregando carbón vegetal activado y filtrar. Si la solución se enturbia, filtrarla antes de su empleo. Si con el tiempo se torna violeta, agregar nuevamente carbón vegetal activado para decolorarla. Conservar en envases inactivos.

*Ensayo de sensibilidad* - A 1,0 mL de fucsina decolorada agregar 1,0 mL de agua, 0,1 mL de etanol libre de aldehído y 0,2 mL de una solución

de formaldehído de 0,1 mg por mL. Luego de 5 minutos debe desarrollar color rosa pálido.

**Fucsina-pirogalol (SR)** - Disolver 100 mg de fucsina básica en 50,0 mL de agua que previamente se ha calentado a ebullición durante 15 minutos y dejado enfriar levemente. Enfriar, agregar 2,0 mL de una solución saturada de bisulfito de sodio, mezclar y dejar reposar durante no menos de 3 horas. Agregar 0,9 mL de ácido clorhídrico, mezclar y dejar reposar de la noche a la mañana. Agregar 100 mg de pirogalol, agitar hasta disolución y diluir con agua a 100,0 mL. Almacenar en una botella de vidrio ámbar, en un refrigerador.

**Gelatina (SR)** - (para la valoración de *Corticotrofina solución inyectable*) - Disolver 340 g de precursor de gelatina tratada con ácido (Tipo A) en agua para obtener 1 litro. Calentar la solución en autoclave a 115 °C durante 30 minutos contados a partir de que la temperatura de la línea de salida ha alcanzado 115 °C. Enfriar la solución y agregar 10 g de fenol y 1 litro de agua. Almacenar en envases de cierre perfecto, en un refrigerador.

**Glicerina básica (SR)** - Agregar agua a 200 g de glicerina para obtener un peso total de 235 g. A continuación agregar 142,5 mL de hidróxido de sodio 1 M y 47,5 mL de agua.

**Glucosa oxidasa - cromogénica (SR)** - Una solución que contiene, en cada mL, 0,5  $\mu$ mol de 4-aminoantipirina, 22,0  $\mu$ mol de p-hidroxibenzoato de sodio, no menos de 7,0 unidades de glucosa oxidasa y no menos de 0,5 unidades de peroxidasa y regulada a pH 7,0  $\pm$  0,1.

**Aptitud** - Cuando se emplea para determinar glucosa en Inulina, evaluar que no se produzca color significativo después de la reacción con fructosa y que se obtenga una pendiente apropiada de absorbancia en función de la concentración de glucosa.

**Hematoxilina de Delafield (SR)** - Preparar 400,0 mL de una solución saturada de alumbre de amonio (*Solución A*). Disolver 4 g de hematoxilina en 25 mL de etanol, mezclarlo con *Solución A* y dejar reposar durante 4 días en un erlenmeyer tapado con una torunda de algodón purificado y expuesto a la luz y al aire (*Solución B*). Luego filtrar la *Solución B* y agregarla a la *Solución C*, que consta de una mezcla de 100,0 mL de glicerina y 100,0 mL de metanol. Mezclar y dejar reposar la mezcla en un sitio caliente, expuesto a la luz, durante 6 semanas hasta que se colorea de oscuro. Almacenar en botellas perfectamente tapadas. Para teñir tejido endocrino, diluir esta solución de reactivo con un volumen igual de agua.

**Hidrato de cloral (SR)** - Disolver 50 g de hidrato de cloral en una mezcla de 15,0 mL de agua y 10,0 mL de glicerina.

**Hidrosulfito de sodio alcalino (SR)** - Disolver 25 g de hidróxido de potasio en 35,0 mL de agua y 50 g de hidrosulfito de sodio en 250,0 mL de agua. Cuando se requiere la solución de reactivo, mezclar 40,0 mL de la solución de hidróxido con los 250,0 mL de la solución de hidrosulfito. Preparar esta solución antes de usar.

**Hidróxido de bario (SR)** - Una solución saturada de hidróxido de bario en agua recientemente hervida. Preparar la solución el día de uso.

**Hidróxido de calcio (SR)** - Emplear *Solución tópica de hidróxido de calcio*.

**Hidróxido de cuprietilendiamina (SR)** - Solución de hidróxido de cuprietilendiamina 1 M, con relación molar entre la etilendiamina y el cobre de 2,00  $\pm$  0,04.

**Hidróxido de potasio (SR)** - Disolver 6,5 g de hidróxido de potasio en agua para obtener 100 mL.

**Hidróxido de potasio alcohólico (SR)** - Emplear *Hidróxido de potasio alcohólico 0,5 M* (ver en *Soluciones volumétricas*).

**Hidróxido de sodio (SR)** - Disolver 4,0 g de hidróxido de sodio en agua para obtener 100,0 mL.

**Hidróxido de tetrametilamonio (SR)** - Emplear una solución acuosa que contenga, cada 100,0 mL, el equivalente de 10 g de hidróxido de tetrametilamonio anhidro.

**8-Hidroxiquinolina (SR)** - Disolver 5 g de 8-hidroxiquinolina en etanol para obtener 100,0 mL.

**Hierro - fenol (SR)** - (*Reactivo Hierro-Kober*) - Disolver 1,054 g de sulfato ferroso amónico en 20 mL de agua y agregar 1,0 mL de ácido sulfúrico y 1 mL de peróxido de hidrógeno al 30 %. Mezclar, calentar hasta que cese la efervescencia y diluir con agua a 50,0 mL. A 3 volúmenes de esta solución contenido en un matraz aforado agregar ácido sulfúrico, enfriando, para obtener 100 volúmenes. Purificar el fenol mediante destilación, descartando el primer 10 % y el último 5 %, recolectar el destilado, excluyendo la humedad, en un erlenmeyer seco y previamente pesado, con tapón de vidrio, de aproximadamente dos veces el volumen de fenol. Solidificar el fenol en un baño de hielo, rompiendo la capa superficial con una varilla de vidrio para asegurar una cristalización completa. Pesar el erlenmeyer y su contenido, agregar al fenol 1,13 veces su peso de solución de hierro-ácido sulfúrico preparada según se indica, insertar el

tapón en el erlenmeyer y dejar reposar, sin enfriamiento pero mezclando ocasionalmente, hasta que el fenol licue. Agitar la mezcla vigorosamente, dejar reposar en la oscuridad durante 16 a 24 horas, y nuevamente pesar el erlenmeyer y su contenido. A la mezcla agregar 23,5 % de su peso de una solución de 100 volúmenes de ácido sulfúrico en 110 volúmenes de agua, mezclar, transferir a un envase apropiado con tapón de vidrio y almacenar en la oscuridad, protegida de la humedad. Emplear dentro de los 6 meses de preparada. Agregar el reactivo desde una bureta de diámetro interno pequeño, protegida de la humedad, capaz de entregar 1,0 mL en 30 segundos o menos, sin lubricante en su robinete con excepción del reactivo. Limpiar la punta de la bureta antes de cada agregado.

**Bromato (I) de sodio (SR)** - *Hipobromito de sodio* - A una solución de 20 g de hidróxido de sodio en 75,0 mL de agua, agregar 5 mL de bromo. Luego que se disuelva, diluir con agua a 100,0 mL. Preparar esta solución antes de usar. Trabajar bajo campana.

**Hipoclorito de sodio (SR)** - Emplear Solución de hipoclorito de sodio (ver en *Especificaciones de reactivos*).

**Hipoclorito de sodio diluida (SR)**- Diluir 35,0 mL de solución de hipoclorito de sodio (SR) a 100,0 mL con agua inmediatamente antes de su uso. La solución contiene aproximadamente 3,5 % p/v de la cloro libre.

**Índigo carmín (SR)** - (*Indigotindisulfonato de sodio (SR)*) - Disolver una cantidad de indigotindisulfonato de sodio, equivalente a 180 mg de  $C_{16}H_8N_2O_2(SO_3Na)_2$ , en agua para obtener 100,0 mL. Emplear dentro de los 60 días de preparado.

**Indofenol - acetato (SR)** - (para la valoración de *Corticotrofina solución inyectable*) - A 60 mL de *Solución estándar de 2,6-diclorofenol-indofenol* (ver en *Soluciones volumétricas*) agregar agua hasta obtener 250 mL. Agregar a la solución resultante un volumen igual de solución de acetato de sodio preparado recientemente al disolver 13,66 g de acetato de sodio anhidro en agua hasta obtener 500,0 mL y ajustando con ácido acético 0,5 M a pH 7. Almacenar en un refrigerador y emplear dentro de las 2 semanas de preparada.

**Iodo (SR)** - Emplear *Iodo 0,1 M* (ver en *Soluciones volumétricas*).

**Iodobismutato de potasio (SR)** - Disolver 12,5 g de ácido tartárico en 25,0 mL de agua y luego disolver 1,06 g de subnitrito de bismuto en esta mezcla (*Solución A*). Disolver 20 g de ioduro

de potasio en 25,0 mL de agua (*Solución B*). Disolver 100 g de ácido tartárico en 450,0 mL de agua (*Solución C*). Agregar las *Soluciones A* y *B* a la *Solución C* y mezclar.

**Iodobismutato de potasio (SR1)** - Disolver 100 g de ácido tartárico en 400,0 mL de agua y agregar 8,5 g de subnitrito de bismuto. Agitar durante 1 hora, agregar 200,0 mL de una solución de ioduro de potasio de 400 g por litro y agitar. Dejar en reposo durante 24 horas y filtrar. Conservar protegido de la luz.

**Iodobismutato de potasio (SR2)** - Suspender 1,7 g de subnitrito de bismuto y 20 g de ácido tartárico en 40,0 mL de agua. Agregar 40,0 mL de una solución de ioduro de potasio al 40 % y agitar durante 1 hora y filtrar. Conservar protegido de la luz. Inmediatamente antes de su uso, mezclar 5 mL de esta solución con 15,0 mL de agua.

**Iodohidroxiquinoleinsulfonato sódico (SR)** - Disolver 8,8 g de ácido iodohidroxiquinoleín sulfónico en 200,0 mL de agua y agregar 6,5 mL de hidróxido de sodio 4 M. Diluir con agua a 250,0 mL, mezclar y filtrar.

**Iodo-ioduro de potasio (SR)** - Disolver 500 mg de iodo y 1,5 g de ioduro de potasio en 25 mL de agua.

**Iodo-ioduro de potasio (SR1)** - A 10,0 mL de iodo 0,05 M, agregar 0,6 g de ioduro de potasio y diluir con agua a 1 litro. [NOTA: Preparar en forma extemporánea].

**Iodo-ioduro de potasio (SR2)** - Disolver 2 g de iodo y 4 g de ioduro de potasio en 10,0 mL de agua. Cuando la solución este completamente diluida completar a 100,0 mL con agua.

**Iodomercuriato de potasio (SR)** - (*Reactivo de Mayer*) - Disolver 1,358 g de cloruro de mercurio (II) en 60,0 mL de agua. Disolver 5 g de ioduro de potasio en 10,0 mL de agua. Mezclar las dos soluciones y diluir con agua a 100 mL.

**Iodomercuriato de potasio alcalino (SR)** - (*Reactivo de Nessler*) - Disolver 10 g de ioduro de potasio en 10 mL de agua y agregar lentamente agitando, una solución saturada de cloruro mercúrico hasta que un leve precipitado rojo permanezca sin disolverse. A esta mezcla, agregar una solución de 30 g de hidróxido de potasio en 60,0 mL de agua previamente enfriada en baño de hielo luego agregar 1,0 mL adicional de la solución saturada de cloruro mercúrico. Diluir con agua a 200,0 mL. Dejar que el precipitado sedimente y extraer el líquido transparente. Una porción de 2,0 mL de este reactivo, cuando se agrega a 100,0 mL de una



solución (1 en 300.000) de cloruro de amonio en agua libre de amoníaco, produce inmediatamente un color pardo amarillento.

**Iodoplatinato (SR)** - Disolver 300 mg de cloruro platínico en 97,0 mL de agua. De inmediato antes de usar, agregar 3,5 mL de yoduro de potasio (SR) y mezclar.

**Iodoplatinato de potasio (SR)** - Disolver 200 mg de cloruro platínico en 2,0 mL de agua, mezclar con 25,0 mL de solución de yoduro de potasio (1 en 25) y agregar agua para obtener 50,0 mL.

**Ioduro cúprico alcalino (SR)** - Disolver 7,5 g de sulfato cúprico ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) en aproximadamente 100,0 mL de agua. En un envase separado disolver 25 g de carbonato de sodio anhidro, 20 g de bicarbonato de sodio y 25 g de tartrato de sodio y potasio en aproximadamente 600,0 mL de agua. Con agitación constante, agregar la solución de sulfato de cobre (II) al fondo de la solución de tartrato alcalino a través de un embudo que toca el fondo del envase. Agregar 1,5 g de yoduro de potasio, 200 g de sulfato de sodio anhidro, 50 a 150,0 mL de iodato de potasio 0,02 M y agua en cantidad suficiente para obtener 1 litro (1000,0 mL).

**Ioduro de potasio (SR)** - Disolver 16,5 g de yoduro de potasio en agua para obtener 100,0 mL. Almacenar en envases inactivos.

**Ioduro de potasio y almidón (SR)** - Disolver 0,75 g de yoduro de potasio en 100,0 mL de agua. Calentar a ebullición y agregar bajo agitación, una solución de 0,5 g de almidón soluble en 35,0 mL de agua. Calentar a ebullición durante 2 minutos y dejar enfriar.

**Ioduro de mercurio (II) (SR)** - *Ioduro mercúrico* - (*Reactivo de Valser*) - Agregar lentamente solución de yoduro de potasio (1 en 10) a yoduro mercúrico rojo hasta que este último se disuelva casi totalmente y filtrar el exceso. Una solución que contiene 10 g de yoduro de potasio en 100 mL disuelve aproximadamente a 14 g de  $\text{HgI}_2$  a 20 °C.

**Locke-Ringer (SR)** - (*Solución de Locke-Ringer*).

Cloruro de sodio	9,0 g
Cloruro de potasio	0,42 g
Cloruro de calcio	0,24 g
Cloruro de magnesio	0,2 g
Bicarbonato de sodio	0,5 g
Dextrosa	0,5 g

Agua, recientemente destilada en un matraz de vidrio grueso, c.s.p. 1000,0 mL

Preparar en el día de uso. Los componentes (excepto la dextrosa y el bicarbonato de sodio) pueden prepararse como soluciones madre y diluirse según sea necesario.

**Mezcla de magnesio (SR)** - Disolver 5,5 g de cloruro de magnesio y 7 g de cloruro de amonio en 65,0 mL de agua, agregar 35,0 mL de amoníaco (SR), dejar la mezcla aparte durante unos pocos días en un envase apropiado de cierre perfecto y filtrar. Si la solución no es transparente, filtrar antes de usar.

**Molibdato de amonio (SR)** - Disolver 6,5 g de ácido molíbdico finamente pulverizado en una mezcla de 14,0 mL de agua y 14,5 mL de hidróxido de amonio. Enfriar la solución y agregarla lentamente, agitando, a una mezcla enfriada de 32,0 mL de ácido nítrico y 40,0 mL de agua. Dejar reposar durante 48 horas y filtrar a través de un crisol de vidrio sinterizado de porosidad fina. Esta solución se deteriora con el tiempo y no es apropiada para su empleo si luego del agregado de 2,0 mL de fosfato dibásico de sodio (SR) a 5,0 mL de la solución, no se forma un precipitado amarillo abundante inmediatamente o luego de un calentamiento suave. Almacenarlo en la oscuridad. Si se forma un precipitado durante el almacenamiento, emplear solo la solución sobrenadante transparente.

**Molibato de amonio (SR1)** - Disolver en caliente 5,0 g de molibdato de amonio en 30,0 mL de agua y dejar enfriar. Ajustar el pH a 7,0 con amoníaco diluido y diluir con agua a 50,0 mL.

**Molibdovanádico (SR)** - En un recipiente apropiado de 150,0 mL, mezclar 4,0 g de molibdato de amonio finamente pulverizado y 100 mg de vanadato de amonio finamente pulverizado. Agregar 70,0 mL de agua y triturar las partículas con una varilla de vidrio. Luego de unos minutos, se obtiene una solución transparente. Agregar 20,0 mL de ácido nítrico y diluir a 100,0 mL con agua.

**Monocloruro de yodo (SR)** - Disolver 10 g de yoduro de potasio y 6,44 g de iodato de potasio en 75,0 mL de agua en un envase con tapón de vidrio. Agregar 75,0 mL de ácido clorhídrico y 5,0 mL de cloroformo y ajustar a un color de yodo débil (en el cloroformo) agregando yoduro de potasio diluido o solución de iodato de potasio. Si se libera demasiado yodo, emplear al principio una solución más fuerte de iodato de potasio que 0,01 M, haciendo el ajuste final con iodato de potasio 0,01 M. Almacenar en un sitio oscuro, y reajustar a un color de yodo débil según sea necesario.

**1-Naftol (SR)** - Disolver 1 g de 1-naftol en 25,0 mL de metanol. Preparar esta solución el día de uso.

**2-Naftol (SR)** - (*Betanaftol (SR)*) - Disolver 1 g de 2-naftol en 100,0 mL de solución de hidróxido de sodio (1 en 100).

**p-Naftolbenceína (SR)** - Disolver 250 mg de p-naftolbenceína en 100,0 mL de ácido acético glacial.

**Naranja de metilo (SR)** - Disolver 100 mg de naranja de metilo en 100,0 mL de agua y filtrar si fuera necesario.

**Naranja de xilenol (SR)** - Disolver 100 mg de naranja de xilenol en 100,0 mL de etanol.

**Negro de eriocromo T (SR)** - Disolver 200 mg de negro de eriocromo T y 2 g de clorhidrato de hidroxilamina en metanol para obtener 50,0 mL.

**Ninhidrina (SR)** - (*Tricetohidrendo monohidrato (SR)*) - Disolver 200 mg de ninhidrina en agua para obtener 10,0 mL. Preparar esta solución antes de usar.

**Ninhidrina (SR1)** - Disolver 1 g de ninhidrina en 50,0 mL de etanol y agregar 10,0 mL de ácido acético glacial.

**Nitrato cérico amónico (SR)** - Disolver 6,25 g de nitrato cérico amónico en 10,0 mL de ácido nítrico 0,25 M. Emplear dentro de los 3 días de preparada.

**Nitrato de bario (SR)** - Disolver 6,5 g de nitrato de bario en agua para obtener 100,0 mL.

**Nitrato de plata (SR)** - Emplear Nitrato de plata 0,1 M (ver *Soluciones volumétricas*).

**Nitrato de plata amoniacal (SR)** - Disolver 1 g de nitrato de plata en 20,0 mL de agua. Agregar amoníaco (SR), gota a gota, agitando constantemente, hasta que el precipitado casi se disuelva pero no completamente. Filtrar y almacenar en envases de material inactínico, de cierre perfecto.

**Nitrato de torio (SR)** - Disolver 1 g de nitrato de torio en agua para obtener 100,0 mL. Filtrar, si fuera necesario.

**Nitrato de mercurio (II) (SR)** - *Nitrato mercúrico* - Disolver 40 g de óxido de mercurio (II) (rojo o amarillo) en una mezcla de 32,0 mL de ácido nítrico y 15,0 mL de agua. Almacenar en envases de vidrio inactínico.

**Nitrato de mercurio (I) (SR) (SR)** - *Nitrato mercurioso* - Disolver 15 g de nitrato mercurioso en una mezcla de 90,0 mL de agua y 10,0 mL de ácido nítrico diluido. Almacenar en botellas de

material inactínico en las cuales se ha colocado un glóbulo pequeño de mercurio.

**p-Nitroanilina (SR)** - A 350 mg de p-nitroanilina, agregar 1,5 mL de ácido clorhídrico y mezclar. Diluir con agua a 50,0 mL, mezclar y dejar sedimentar. Colocar 5,0 mL del líquido claro sobrenadante en un matraz aforado de 100,0 mL y sumergirlo en un baño de hielo. Mientras está en el baño de hielo, agregar 1,0 mL de ácido clorhídrico luego agregar, en pequeñas porciones, 2,0 mL de solución de nitrito de sodio (1 en 100), completar a volumen con agua y mezclar.

**Nitrobenzaldehído (SR)** - A 10 mL de solución diluida de hidróxido de sodio, agregar 0,12 g de nitrobenzaldehído triturado. Dejar en reposo, con agitación frecuente durante 10 minutos y filtrar. Preparar en el momento de su uso.

**Nitrofenantrolina (SR)** - Disolver 150 mg de 5-nitro-1,10-fenantrolina en 15,0 mL de solución de sulfato ferroso recientemente preparada (1 en 140).

**Nitroferriicianuro sódico (SR)** - Disolver 1 g de nitroferriicianuro sódico en agua para obtener 20 mL. Preparar esta solución antes de usar.

**Ortofenantrolina (SR)** - Disolver 150 mg de ortofenantrolina en 10 mL de una solución de sulfato ferroso, preparada mediante disolución de 700 mg de cristales claros de sulfato ferroso en 100 mL de agua. La solución de sulfato ferroso debe estar preparada inmediatamente antes de disolver la ortofenantrolina. Almacenar en envases bien cerrados.

**Oxalato de amonio (SR)** - Disolver 3,5 g de oxalato de amonio en agua para obtener 100,0 mL.

**Óxido de cobre (II) amoniacal (SR)** - (*Reactivo de Schweitzer*) - Disolver 10 g de sulfato cúprico en 100,0 mL de agua, agregar suficiente solución de hidróxido de sodio (1 en 5) hasta precipitar el hidróxido de cobre, recolectar este último en un filtro y lavarlo con agua fría exenta de sulfato. Disolver el precipitado, que debe mantenerse húmedo durante todo el procedimiento, en la cantidad mínima de amoníaco (SR) necesaria para disolución completa.

**Pasta de ioduro-almidón (SR)** - Calentar 100,0 mL de agua en un vaso de precipitados de 250,0 mL hasta ebullición, agregar una solución de 750 mg de ioduro de potasio en 5,0 mL de agua. Luego agregar 2 g de cloruro de cinc disuelto en 10,0 mL de agua y mientras continúa la ebullición agregar, con agitación, una suspensión homogénea de 5 g de almidón soluble en 30,0 mL de agua fría. Continuar calentando a ebullición durante 2 minu-

tos luego enfriar. Almacenar en envases bien cerrados en un sitio frío.

La pasta de ioduro-almidón (SR) debe mostrar una línea azul definida cuando una varilla de vidrio, sumergida en una mezcla de 1 mL de nitrito de sodio 0,1 M, 500 mL de agua y 10 mL de ácido clorhídrico, se pasa sobre un extendido de la pasta.

**Perclorato de metiltionina (SR)** - A 500 mL de una solución de perclorato de potasio (1 en 1000), agregar, gota a gota, agitando constantemente, solución de azul de metileno (1 en 100) hasta observar una leve turbidez permanente. Dejar que el precipitado sedimente, decantar el líquido sobrenadante a través de papel y emplear solo la solución transparente.

**Penicilasa (SR)** - Transferir 10 g de caseína hidrolizada, 2,72 g de fosfato dihidrogenado de potasio y 5,88 g de citrato de sodio a un matraz de 1 litro (1000 mL), agregar 200,0 mL de agua, ajustar a pH 7,2 con hidróxido de sodio al 20 % y completar a volumen con agua. Disolver 0,41 g de sulfato de magnesio en 5,0 mL de agua y agregar 1,0 mL de una solución de 1,6 mg de sulfato ferroso amónico por mL y diluir a 10,0 mL con agua. Esterilizar ambas soluciones en autoclave, enfriar, mezclar, distribuir en sendos erlenmeyer formando capas poco profundas y sembrar *Bacillus cereus* (ATCC 9946 o cepas aptas para tal fin reconocidas por la WFCC). Dejar en reposo a una temperatura comprendida entre 18 y 37 °C hasta obtener crecimiento y luego mantener a una temperatura comprendida entre 35 y 37 °C durante 16 horas, en constante agitación para asegurar la aireación. Centrifugar y esterilizar el líquido sobrenadante por filtración por membrana. Cada mL debe contener no más de 0,4 microkatal (correspondientes a una hidrólisis de por lo menos 500 mg de bencilpenicilina en ácido bencilpeniciloico por hora) a 30 °C y a pH 7, siempre que la concentración de bencilpenicilina no descienda por debajo del nivel necesario para alcanzar la saturación enzimática. La constante de Michaelis para la bencilpenicilina, de la penicilinasas presente en la solución debe ser aproximadamente 12 µg por mL. Conservar a una temperatura comprendida entre 0 y 2 °C y emplear en un período menor a 3 días. En forma liofilizada y en ampollas selladas, puede conservarse durante varios meses.

*Ensayo de esterilidad <370>* - Debe cumplir con este requisito.

**Periodato de sodio (SR)** - Disolver 1,07 g de periodato de sodio en agua, agregar 5,0 mL de ácido sulfúrico diluido y diluir a 100,0 mL con agua. [NOTA: preparar esta solución antes de su empleo].

**Permanganato de potasio (SR)** - Emplear Permanganato de potasio 0,1 M (ver *Soluciones volumétricas*).

**Peróxido de hidrógeno (SR)** - Emplear *Agua oxigenada*.

**Peróxido de hidrógeno al 3 % (SR)** - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - (PM: 34,0) - Contiene no menos de 2,5 % p/p y no más de 3,5 % p/p de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Un volumen de esta solución corresponde a unas 10 veces su volumen de oxígeno. Se puede agregar un estabilizante apropiado.

**Peróxido de hidrógeno al 30 % (SR)** - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - (PM: 34,0) - Contiene no menos de 29 % p/p y no más de 31 % p/p de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Un volumen de esta solución corresponde a unas 11 veces su volumen de oxígeno. Se puede agregar un estabilizante apropiado.

**Peróxido de hidrógeno al 30 % (SR)** - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - (PM: 34,0) - Contiene no menos de 29 % p/p y no más de 31 % p/p de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Un volumen de esta solución corresponde a unas 11 veces su volumen de oxígeno. Se puede agregar un estabilizante apropiado.

**Picrato alcalino (SR)** - Mezclar 20,0 mL de solución de trinitrofenol (1 en 100) con 10,0 mL de solución de hidróxido de sodio (1 en 20), diluir con agua a 100,0 mL y mezclar. Emplear dentro de los 2 días de preparado.

**Piridilazonaftol (SR)** - Preparar una solución de 1 g de piridilazonaftol en 1 litro de etanol (1000,0 mL).

*Sensibilidad* - A 50,0 mL de agua, agregar 10,0 mL de solución reguladora de acetato (SR1), 0,10 mL de edetato disódico 0,02 M y 0,25 mL de piridilazonaftol (SR). Agregar 0,15 mL de una solución de sulfato de cobre de 5 g por litro: el color debe virar de amarillo pálido a violeta.

**Piridina-pirazolona (SR)** - A 100,0 mL de una solución saturada de 1-fenil-3-metil-2-pirazolin-5-ona, agregar 20,0 mL de una solución (1 en 1000) de 3,3N-dimetil-1,1N-difenil-[4,4N-bi-2-pirazolina]-5,5N-diona en piridina. Almacenar en un envase apropiado inactivo y emplear dentro de los 3 días de preparada.

**Piroantimoniato de potasio (SR)** - Disolver 2 g de piroantimoniato de potasio en 95 mL de agua caliente. Enfriar rápidamente, agregar una solución que contenga 2,5 g de hidróxido de potasio en 50,0 mL de agua y 1,0 mL de solución de hidróxido de sodio (8,5 en 100). Dejar reposar durante 24 horas, filtrar y diluir con agua a 150 mL.

**Pirogalol alcalino (SR)** - Disolver 500 mg de pirogalol en 2,0 mL de agua. Disolver 12 g de hidróxido de potasio en 8,0 mL de agua. Las soluciones deben prepararse en el momento y mezclar inmediatamente antes de usar.

**Platino-cobalto (SR)** - Disolver 1,246 g de cloroplatinato de potasio ( $K_2PtCl_6$ ) y 1,000 g de cloruro de cobalto ( $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ ) en agua, agregar 100,0 mL de ácido clorhídrico y diluir con agua a 1 litro.

**Polisulfuro de amonio (SR)** - Líquido amarillo, preparado saturando el sulfuro de amonio (SR) con azufre.

**Púrpura de bromocresol (SR)** - Disolver 250 mg de púrpura de bromocresol en 20,0 mL de hidróxido de sodio 0,05 M y diluir con agua a 250,0 mL.

**Púrpura de bromocresol (SR1)** - Disolver 50 mg de púrpura de bromocresol en 0,92 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y 20,0 mL de etanol. Diluir con agua a 100,0 mL.

*Sensibilidad* - A 0,2 mL de púrpura de bromocresol, agregar 100,0 mL de agua libre de dióxido de carbono y 0,05 mL de hidróxido de sodio 0,02 M. La solución es azul violeta. El viraje del indicador al amarillo no debe consumir más de 0,2 mL de ácido clorhídrico 0,2 M.

*Zona de viraje* - De pH 5,2 (amarillo) a pH 6,8 (azul violeta).

**Púrpura de m-cresol (SR)** - Disolver 100 mg de púrpura de metacresol en 13,0 mL de hidróxido de sodio 0,01 M, diluir con agua a 100,0 mL y mezclar.

**Púrpura de metilo (SR)** - Ver Rojo de metileno azul de metileno (SR).

**Quinona (SR)** - Disolver 500 mg de p-benzoquinona en 2,5 mL de ácido acético glacial y diluir con etanol a 50,0 mL. Preparar esta solución antes de usar.

**Reactivo de Biuret** - Disolver 1,5 g de sulfato cúprico y 6,0 g de tartrato de sodio y potasio en 500,0 mL de agua en un matraz aforado de 1 litro. Agregar 300,0 mL de solución de hidróxido de sodio libre de carbonato (1 en 10), diluir con solución de hidróxido de sodio libre de carbonato (1 en 10) a 1 litro y mezclar.

**Reactivo de Denigès**-Ver Sulfato mercúrico (SR).

**Reactivo de Mayer** - Ver Iodomercuriato de potasio (SR).

**Reactivo de Millon** - Transferir 2,0 mL de mercurio a un erlenmeyer, agregar 20,0 mL de ácido nítrico. Agitar el erlenmeyer bajo una campana extractora para deshacer el mercurio en glóbulos pequeños. Luego de aproximadamente 10 minutos, agregar 35,0 mL de agua y, si aparece un precipitado o cristales, agregar ácido nítrico diluido suficiente (1 en 5, preparado a partir de ácido nítrico al que se le hayan retirado los óxidos haciendo pasar aire a través de él hasta que se torne incoloro) para disolver el sólido separado. Agregar solución de hidróxido de sodio (1 en 10) gota a gota, mezclando minuciosamente, hasta que el precipitado grueso que se forma luego del agregado de cada gota ya no se redisuelve pero se dispersa para formar una suspensión. Agregar 5,0 mL adicionales de ácido nítrico diluido y mezclar. Preparar esta solución al momento de usar.

**Reactivo de Nessler** - Ver Iodomercuriato de potasio alcalino (SR).

**Reactivo de Productos Naturales – Polietilenglicol (PN-PEG)** -

*Solución A* (ácido difenilbórico 2-aminoetil éster 1% p/v en metanol) - Pesar alrededor de 1 g de ácido difenilbórico 2-aminoetil éster en un Erlenmeyer y agregar alrededor de 100 mL de metanol. Agitar para disolver y completar a volumen con el mismo solvente.

*Solución B* (polietilenglicol-4000 (PEG) 5% v/v en etanol) - Mezclar alrededor de 5 mL de polietilenglicol-4000 (PEG) con 100 mL de etanol. Completar a volumen con el mismo solvente

Conservar las *Soluciones A* y *B* en heladera protegidas de la luz.

*Procedimiento* - Pulverizar sobre la placa 10 mL de la *Solución A* seguido de 8 mL de la *Solución B*. Observar la placa bajo luz ultravioleta-visible.

**Reactivo de Schweitzer** - Ver Óxido cúprico amoniaco (SR).

**Reactivo Vainillina Sulfúrico** -

*Solución A* (vainillina 1 % p/v en etanol) - Pesar alrededor de 1 g de vainillina en un Erlenmeyer y agregar alrededor de 100 mL de etanol. Agitar para disolver y completar a volumen con el mismo solvente.

*Solución B* (ácido sulfúrico 10 % v/v en etanol) - En una probeta de 100 mL conteniendo aproximadamente 90 mL de etanol, agregar 10 mL ácido sulfúrico y mezclar. Completar a volumen con etanol.

Conservar las *Soluciones A* y *B* en heladera protegidas de la luz.

*Procedimiento* - Pulverizar sobre la placa 10 mL de la *Solución A* inmediatamente seguido de 10 mL de la *Solución B*. Calentar la placa en estufa a 110 °C entre 5 y 10 minutos. Observar la placa bajo luz visible.

**Reineckato de amonio (SR)** - Agitar aproximadamente 500 mg de reineckato de amonio con 20,0 mL de agua con frecuencia durante 1 hora y filtrar. Emplear dentro de los 2 días de preparado.

**Resorcinol (SR)** - Disolver 1 g de resorcinol en ácido clorhídrico para obtener 100,0 mL.

**Rojo congo (SR)** - Disolver 500 mg de rojo congo en una mezcla de 10 mL de etanol y 90 mL de agua.

**Rojo cresol (SR)** - Triturar 100 mg de rojo cresol en un mortero con 26,2 mL de hidróxido de sodio 0,01M hasta disolución completa luego diluir la solución con agua a 250,0 mL.

**Rojo cresol - azul de timol (SR)** - Agregar 15,0 mL de azul de timol (SR) a 5,0 mL de rojo cresol (SR) y mezclar.

**Rojo de fenol (SR)** - (*Fenolsulfoftaleína (SR)*) - Disolver 100 mg de fenolsulfoftaleína en 100,0 mL de etanol y filtrar si fuera necesario.

**Rojo de fenol (SR1)** - Disolver 25 mg de sulfato de amonio en 235,0 mL de agua y agregar 105,0 mL de hidróxido de sodio diluido y 135,0 mL de ácido acético diluido. Agregar 25,0 mL de una solución preparada disolviendo 30 mg de rojo de fenol en 1,5 mL de hidróxido de sodio diluido y completando a volumen de 100 mL con agua.

**Rojo de metilo (SR)** - Disolver 100 mg de rojo de metilo en 100,0 mL de etanol y filtrar si fuera necesario.

**Rojo de metilo (SR 1)** - Disolver 50 mg de rojo de metilo en una mezcla de 1,86 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y de 50,0 mL de etanol. Diluir a 100,0 mL con agua.

*Ensayo de sensibilidad* - A 0,1 mL de solución de rojo de metilo, agregar 100,0 mL de agua y 0,05 mL de ácido clorhídrico 0,02 M. La solución es roja. El viraje del indicador al amarillo no requiere más de 0,1 mL de hidróxido de sodio 0,02 M.

**Rojo de metilo-azul de metileno (SR)** - (*Púrpura de metilo (SR)*) - Agregar 10,0 mL de rojo de metilo (SR) a 10,0 mL de azul de metileno (SR) y mezclar.

**Rojo de metilo metanólico (SR)** - Disolver 1 g de rojo de metilo en 100,0 mL de metanol y filtrar,

si fuera necesario. Almacenar en envases inactivos y emplear dentro de los 21 días de preparado.

**Rojo de quinaldina (SR)** - Disolver 100 mg de rojo de quinaldina en 100,0 mL de etanol.

**Rojo de rutenio (SR)** - Disolver 10 g de acetato de plomo en agua, diluir con agua a 100 mL y agregar 80 mg de rojo de rutenio. La solución es de color rojo-vino. [NOTA: si fuera necesario, agregar rojo de rutenio adicional para obtener un color rojo-vino.]

**Rojo neutro (SR)** - Disolver 100 mg de rojo neutro en 100,0 mL de etanol al 50 %.

**Salicilato de hierro (SR)** - Disolver 500 mg de sulfato férrico amónico en 250,0 mL de agua que contiene 10,0 mL de ácido sulfúrico diluido y agregar agua para obtener 500,0 mL. A 100,0 mL de la solución resultante agregar 50,0 mL de una solución de salicilato de sodio al 1,15%, 20,0 mL de ácido acético diluido y 80,0 mL de una solución de acetato de sodio al 13,6 %, luego agregar agua hasta obtener 500,0 mL. Almacenar en un envase inactivo de cierre perfecto. Emplear dentro de las dos semanas de preparada.

**Solución cupri-tartárica (SR)** - Ver Tartrato cúprico alcalino (SR).

**Solución de Fehling** - Ver Tartrato cúprico alcalino (SR).

**Solución de Locke - Ringer** - Ver Locke - Ringer (SR).

**Solución estándar de plomo** - Ver <590>. *Límite de metales pesados.*

**Solución fisiológica (SR)** - Disolver 9,0 g de cloruro de sodio en agua para obtener 1 litro. [NOTA: cuando en este compendio se especifica *Solución fisiológica libre de pirogéneos (SR)*, se empleará solución fisiológica (SR) que cumpla con los requisitos de <340>. *Ensayo de pirogéneos.*]

**Solución fisiológica libre de pirogéneos (SR)** - Ver Solución fisiológica (SR).

**Solución fuerte de 1-naftol (SR)** - Disolver 1 g de 1-naftol en una solución de 6 g de hidróxido de sodio y 16 g de carbonato de sodio anhidro en 100,0 mL de agua.

**Solución de Lugol (SR)** - Disolver 5 g de yodo y 10 g de yoduro de potasio en 100,0 mL de agua.

**Solución reguladora de acetato (SR)** - Disolver 320 g de acetato de amonio en 500,0 mL de agua, agregar 5,0 mL de ácido acético glacial, diluir con agua a 1 litro y mezclar. Esta solución tiene un pH entre 5,9 y 6,0.

**Solución reguladora de acetato (SR1)** - Disolver 136 g de acetato de sodio y 77 g de acetato de amonio en 100,0 mL de agua, agregar 250,0 mL de ácido acético glacial y mezclar. Esta solución tiene un pH de aproximadamente 4,4.

**Solución reguladora de acetato (SR2)** - Disolver 77,1 g de acetato de amonio en agua, agregar 70,0 mL de ácido acético glacial y diluir con agua a 1 litro. Esta solución tiene un pH de aproximadamente 4,5.

**Solución reguladora de ácido acético-acetato de amonio (SR)** - Disolver 77,1 g de acetato de amonio en agua, agregar 57,0 mL de ácido acético glacial y diluir con agua a 1 litro.

**Solución reguladora de amoníaco-cloruro de amonio (SR)** - Disolver 67,5 g de cloruro de amonio en agua, agregar 570,0 mL de hidróxido de amonio y diluir con agua a 1 litro.

**Solución reguladora de barbital pH 8,4 (SR)** - Disolver 8,25 g de barbital sódico en agua y diluir a 1 litro con el mismo solvente.

**Solución reguladora de barbital pH 8,6 (SR)** - Disolver 1,38 g de barbital, 8,76 g de barbital sódico y 0,38 g de lactato de calcio en agua y diluir a 1 litro con el mismo solvente.

**Solución reguladora fosfato salina pH 7,4 (SR)** - Disolver 2,38 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,19 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y 8,0 g de  $\text{ClNa}$  en  $\text{H}_2\text{O}$ . Diluir a 1 litro con el mismo solvente y ajustar a pH 7,4 si es necesario.

**Subacetato de plomo (SR)** - Triturar 14 g de monóxido de plomo con 10,0 mL de agua hasta obtener una pasta suave y transferir la mezcla a un envase apropiado, empleando 10,0 mL de agua adicionales para lavar. Disolver 22 g de acetato de plomo en 70,0 mL de agua y agregar la solución a la mezcla de óxido de plomo. Agitar vigorosamente durante 5 minutos y luego agitar con frecuencia durante 7 días. Finalmente filtrar, y agregar suficiente agua recientemente hervida a través del filtro hasta obtener 100,0 mL.

**Subacetato de plomo diluido (SR)** - Diluir 3,25 mL de subacetato de plomo (SR) con agua, recientemente hervida y enfriada, para obtener 100,0 mL. Almacenar en envases pequeños, completamente llenos, de cierre perfecto.

**Sudán III (SR)** - Disolver 50 mg de sudán III en 25,0 mL de etanol, calentando si fuera necesario. Enfriar, agregar 25,0 mL de glicerina, y mezclar. Filtrar si queda material sin disolver.

**Sudán IV (SR)** - Disolver 500 mg de sudán IV en cloroformo para obtener 100,0 mL.

**Sulfanílico - 1-naftilamina (SR)** - Disolver 500 mg de ácido sulfanílico en 150,0 mL de ácido acético. Disolver 100 mg de clorhidrato de 1-naftilamina en 150,0 mL de ácido acético y mezclar las dos soluciones. El color rosado, que se puede desarrollar al dejar reposar la solución, puede ser eliminado por tratamiento con cinc.

**Sulfato cúprico (SR)** - Disolver 12,5 g de sulfato cúprico en agua para obtener 100 mL.

**Sulfato de amonio cúprico (SR)** - A Sulfato cúprico (SR) agregar amoníaco (SR), gota a gota, hasta que el precipitado formado al principio se disuelva casi totalmente pero no completamente. Dejar sedimentar y decantar la solución transparente. Preparar esta solución el día de uso.

**Sulfato de calcio (SR)** - Una solución saturada de sulfato de calcio en agua.

**Sulfato de magnesio (SR)** - Disolver 12 g de cristales de sulfato de magnesio, seleccionados por la ausencia de fluorescencia, en agua para obtener 100,0 mL.

**Sulfato de potasio (SR)** - Disolver 1 g de sulfato de potasio en agua para obtener 100,0 mL.

**Sulfato férrico amónico (SR)** - Disolver 8 g de sulfato férrico amónico en agua para obtener 100,0 mL.

**Sulfato ferroso (SR)** - Disolver 8 g de cristales transparentes de sulfato ferroso en aproximadamente 100,0 mL de agua recientemente hervida y completamente enfriada. Preparar esta solución antes de usar.

**Sulfato ferroso ácido (SR)** - Disolver 7 g de cristales de sulfato ferroso en 90,0 mL de agua recientemente hervida y completamente enfriada y agregar ácido sulfúrico para obtener 100,0 mL. Preparar esta solución antes de usar.

**Sulfato mercúrico (SR)** - (*Reactivo de Denigès*) Mezclar 5 g de óxido mercúrico amarillo con 40,0 mL de agua, y agregar lentamente, con agitación, 20,0 mL de ácido sulfúrico agitando luego agregar otros 40,0 mL de agua y agitar hasta disolución completa.

**Sulfuro de amonio (SR)** - Saturar amoníaco (SR) con sulfuro de hidrógeno y agregar dos tercios de su volumen de amoníaco (SR). Residuo de ignición: no más de 0,05 %. La solución no se enturbia o por sulfato de magnesio (SR) o por cloruro de calcio (SR) (*carbonato*). Esta solución no es apropiada para usar si se forma un precipitado abundante.

te de azufre. Almacenarlo en pequeñas botellas de vidrio inactivo, completamente llenas, en un sitio frío y oscuro.

**Sulfuro de hidrógeno (SR)** - Una solución saturada de sulfuro de hidrógeno, preparada haciendo pasar  $H_2S$  a través de agua fría. Almacenarlo en botellas pequeñas de material inactivo, completamente llenas. No es apropiado a menos que posea un olor fuerte a  $H_2S$  y que produzca inmediatamente un precipitado copioso de sulfuro cuando se agrega a un volumen igual de Cloruro de hierro (III) (SR). Almacenar en un sitio frío y oscuro.

**Sulfuro de sodio (SR)** - Disolver 1 g de sulfuro de sodio en agua para obtener 10,0 mL. Preparar esta solución antes de usar.

**Sulfuro de sodio (SR1)** - Disolver en caliente 12 g de sulfuro de sodio en 45,0 mL de una mezcla de glicerina al 85 % p/p y agua (29:10). Dejar enfriar y diluir a 100,0 mL con la misma mezcla de solventes. La solución debe ser incolora.

**Tartrato cúprico alcalino (SR)** - (*Solución de Fehling*) - *Solución de cobre (A)* - Disolver 34,66 g de cristales pequeños, cuidadosamente seleccionados de sulfato de cobre (II), que no presenten trazas de fluorescencia por humedad adherida, en agua para obtener 500,0 mL. Almacenar esta solución en envases pequeños, de cierre perfecto. *Solución de tartrato alcalino (B)* - Disolver 173 g de tartrato de sodio y potasio cristalizado y 50 g de hidróxido de sodio en agua para obtener 500,0 mL. Almacenar esta solución en envases pequeños resistentes a los álcalis. Para usar, mezclar volúmenes exactamente iguales de Soluciones A y B en el momento requerido.

**Tartrato de sodio (SR)** - Disolver 11,5 g de tartrato de sodio en agua para obtener 100,0 mL.

**Tetrabromofenoltaleinato de etilo (SR)** - Disolver 100 mg de tetrabromofenoltaleinato de etilo en 90,0 mL de ácido acético glacial y diluir con ácido acético glacial a 100,0 mL. Preparar esta solución antes de usar.

**Tetrafenilborato de sodio (SR)** - Disolver 1,2 g de tetrafenilborato de sodio en agua para obtener 200,0 mL. Si fuera necesario, agitar durante 5 minutos con 1 g de óxido de aluminio hidratado recientemente preparado y filtrar para clarificar.

**Tetraiodomercurato de potasio alcalino (SR)** - Disolver 11 g de yoduro de potasio y 15 g de yoduro mercúrico en agua y diluir a 100,0 mL con el mismo solvente. Mezclar esta solución con una solución de 250 mg de hidróxido de sodio por mL

(1:1). [NOTA: Preparar esta solución en el momento de su empleo.]

**Timolftaleína (SR)** - Disolver 100 mg de timolftaleína en 100,0 mL de etanol y filtrar, si fuera necesario.

**Tioacetamida (SR)** - Disolver 4 g de tioacetamida en 100,0 mL de agua.

**Tioacetamida-glicerina básica (SR)** - Mezclar 0,2 mL de tioacetamida (SR) y 1,0 mL de glicerina básica (SR) y calentar en un baño de agua a ebullición durante 20 segundos. Emplear la mezcla inmediatamente.

**Tiocianato de amonio (SR)** - Disolver 8 g de tiocianato de amonio en agua para obtener 100,0 mL.

**Tiocianato mercúrico amónico (SR)** - Disolver 30 g de tiocianato de amonio y 27 g de cloruro de mercurio (II) en agua para obtener 1 litro.

**Tioglicolato de sodio (SR)** - Disolver 1,5 g de tioglicolato de sodio en 450,0 mL de agua y agregar 50,0 mL de etanol. Emplear dentro de los 3 días de preparado.

**Tiosulfato de sodio (SR)** - Emplear Tiosulfato de sodio 0,1 M (ver *Soluciones volumétricas*).

**Tornasol (SR)** - Digerir 25 g de tornasol en polvo con tres porciones sucesivas de 100,0 mL de etanol hirviendo, continuando cada extracción durante aproximadamente 1 hora. Filtrar, lavar con etanol y descartar el filtrado etanólico. Macerar el residuo con aproximadamente 25,0 mL de agua fría durante 4 horas, filtrar y descartar el filtrado. Finalmente digerir el residuo con 125,0 mL de agua hirviendo durante 1 hora, enfriar y filtrar.

**Tricetohidrendeno monohidrato (SR)** - Ver Ninhidrina (SR).

**Tricloruro de antimonio (SR)** - Disolver 20 g de tricloruro de antimonio en cloroformo hasta obtener 100,0 mL. Filtrar si fuera necesario.

**Tricloruro de titanio (SR)** - Disolver 15 g de tricloruro de titanio en 100,0 mL de solución de ácido clorhídrico al 10 %.

**Tricloruro de titanio-ácido sulfúrico (SR)** - Mezclar con cuidado 20,0 mL de tricloruro de titanio (SR) en 13,0 mL de ácido sulfúrico. Agregar peróxido de hidrógeno al 30 % en cantidad suficiente para producir una coloración amarilla. Calentar hasta que se desprendan gases, dejar enfriar y diluir con agua. Repetir la evaporación y la adición de agua hasta que se obtenga una solución incolora. Diluir con agua a 100,0 mL.

**Trinitrofenol (SR)** - (*Ácido pícrico (SR)*) - Disolver el equivalente a 1 g de trinitrofenol anhidro en 100,0 mL de agua caliente. Enfriar la solución y filtrar, si fuera necesario.

**Vanadato de amonio (SR)** - Disolver 2,5 g de vanadato de amonio en 500 mL de agua hirviendo, enfriar y agregar 20 mL de ácido nítrico. Mezclar, enfriar y agregar agua para obtener 1 litro. Almacenar en envases de polietileno.

**Verde de bromocresol (SR)** - Disolver 50 mg de verde de bromocresol en 100 mL de etanol y filtrar si fuera necesario.

**Verde de bromocresol (SR1)** - Disolver 50 mg de verde de bromocresol en 0,72 mL de hidróxido de sodio 0,1 M y 20,0 mL de etanol. Completar a 100,0 mL con agua.

*Ensayo de sensibilidad* - A 0,2 mL de solución de verde de bromocresol, agregar 100,0 mL de agua libre de dióxido de carbono: la solución debe ser azul. El cambio de color del indicar al amarillo no debe requerir más de 0,2 mL de ácido clorhídrico 0,02 M.

**Verde de malaquita (SR)** - Disolver 1 g de verde de malaquita oxalato en 100,0 mL de ácido acético glacial.

**Violeta de metilo (SR)** - Ver Cristal violeta (SR).

#### SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS (SV)

**Soluciones molares** - Las soluciones molares son soluciones que contienen, en 1 litro, 1 molécula gramo de reactivo. Por ej., cada litro de una solución molar de ácido sulfúrico contiene 98,07 gramos de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

**Soluciones empíricas** - Con frecuencia es difícil preparar soluciones estándar de una molaridad teórica deseada. Una solución de aproximadamente la molaridad deseada, se prepara y estandariza por titulación contra una solución de estándar primario. El factor de molaridad obtenido se emplea en todos los cálculos cuando se empleen dichas soluciones empíricas. Si se desea, una solución preparada empíricamente puede diluirse hasta una molaridad determinada siempre que sea lo suficientemente concentrada para ser diluida.

Todas las soluciones volumétricas, obtenidas ya sea por disolución directa o por dilución de una solución más concentrada, deben mezclarse perfectamente por agitación antes de la estandarización. Debido a que la concentración de una solución estándar puede cambiar con el tiempo, el factor debe determinarse nuevamente con frecuencia.

Cuando se emplean soluciones de un reactivo en diversas molaridades, los detalles de la preparación y estandarización se dan generalmente para la normalidad que se emplea más frecuentemente. Las soluciones más concentradas o más diluidas se preparan y estandarizan de la misma manera general según se describe, empleando cantidades proporcionales del reactivo. Es posible en muchos casos, preparar las soluciones de menor molaridad exactamente por dilución de una solución más concentrada. Las soluciones volumétricas preparadas por dilución se deben estandarizar nuevamente según se indica para la solución más concentrada o comparando con otra solución volumétrica que posea una relación conocida con la solución de mayor concentración.

Las soluciones diluidas que no son estables, como por ej., permanganato de potasio 0,005M o tiosulfato de sodio diluido, son preferentemente preparadas al diluir exactamente la molaridad mayor con agua previamente hervida y enfriada.

**Determinaciones con blancos** - Cuando se indica que se debe hacer *las correcciones necesarias* por medio de una determinación con un blanco, la determinación se hará con las mismas cantidades de los mismos reactivos tratados de la misma manera de la solución o mezcla que contenga la porción de la sustancia en análisis, pero omitiendo dicha sustancia. En todas las valoraciones volumétricas de la Farmacopea deberán hacerse correcciones apropiadas debidas a la determinación del blanco (ver 780. *Volumetría*).

En todas las valoraciones de la Farmacopea de naturaleza volumétrica se indica el peso de la sustancia en análisis equivalente a cada mL de la solución volumétrica primaria. En general, estos equivalentes pueden obtenerse por cálculos sencillos a partir de los datos proporcionados en fórmulas y pesos moleculares.

#### PREPARACIÓN Y MÉTODOS DE ESTANDARIZACIÓN DE SOLUCIONES VOLUMÉTRICAS

A continuación se indica sólo un método para estandarizar pero pueden emplearse otros métodos de normalización, capaces de proporcionar al menos el mismo grado de exactitud. Los valores obtenidos en la estandarización de soluciones volumétricas son válidos para todos los usos farmacopeicos de estas soluciones, independientemente del instrumental o indicadores químicos empleados en las monografías correspondientes. Cuando la molaridad aparente de una solución titulante depende de las condiciones especiales del uso, la monografía correspondiente establece las indicaciones para estandarizar el reactivo en el contexto especificado.



Para aquellas sales que pueden obtenerse como estándar primarios certificados o altamente purificadas, se acepta preparar las soluciones pesando exactamente una cantidad apropiada de sal y disolviendo para producir un volumen específico de solución de concentración conocida. Los ácidos acético, clorhídrico y sulfúrico pueden estandarizarse contra una solución de hidróxido de sodio recientemente estandarizada contra un estándar primario certificado.

Cuando es posible, todas las soluciones volumétricas son preparadas, estandarizadas y empleadas a la temperatura estándar de 25°C. Si la titulación se lleva a cabo con una solución volumétrica a una temperatura marcadamente diferente, estandarizar la solución volumétrica empleada como solución titulante a esa temperatura diferente o hacer una corrección apropiada de temperatura.

#### Ácido acético 2 M

$C_2H_4O_2$  - (PM: 60,1)  
120,20 g en 1 litro.

Agregar 116,0 mL de ácido acético glacial a un volumen suficiente de agua, enfriar a temperatura ambiente y diluir con agua a 1 litro.

#### Ácido clorhídrico 1 M

HCl - (PM: 36,5)  
36,46 g en 1 litro.

Diluir 85,0 mL de ácido clorhídrico con agua a 1 litro. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Pesar exactamente alrededor de 5,0 g de trometamina, previamente secada a 105 °C durante 3 horas. Disolver en 50,0 mL de agua y agregar 2 gotas de verde de bromocresol (SR). Titular con ácido clorhídrico 1 M hasta punto final amarillo pálido. Calcular la molaridad. Cada 121,14 mg de trometamina equivale a 1 mL de ácido clorhídrico 1 M.

#### Ácido clorhídrico 0,5 M en metanol

HCl - (PM: 36,5)  
18,23 g en 1 litro.

Agregar lentamente a un matraz aforado de 1 litro que contenga 40,0 mL de agua,. Enfriar y completar a volumen con metanol. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Pesar exactamente alrededor de 2,5 g de trometamina, previamente secada a 105 °C durante 3 horas. Proceder según se indica en Ácido Clorhídrico 1 M, comenzando donde dice: “Disolver en 50,0 mL de agua...”.

#### Ácido oxálico 0,05M

$H_2C_2O_4 \cdot 2H_2O$  - (PM: 126,1)  
6,303 g en 1 litro.

Disolver 6,305 g de ácido oxálico en agua hasta obtener 1 litro. Estandarizar mediante titulación contra permanganato de potasio 0,1 M (SV) recientemente estandarizado según se indica en Permanganato de potasio 0,1 M.

Almacenar en envases apropiados inactivos con tapón de vidrio.

#### Ácido perclórico 0,1 M en ácido acético glacial

$HClO_4$  - (PM: 100,5)  
10,05 g en 1 litro.

[NOTA: cuando en los ensayos y valoraciones se requiere esta solución volumétrica, se especifica como *ácido perclórico 0,1 M*. Por lo tanto, cuando se especifica 0,1 M u otra concentración de esta solución volumétrica, se empleará la solución en ácido acético glacial, a menos que se declaren las palabras *en dioxano* (Ver también *Ácido perclórico 0,1 M en dioxano*).]

Mezclar 8,5 mL de ácido perclórico con 500,0 mL de ácido acético glacial y 21,0 mL de anhídrido acético, enfriar y agregar ácido acético glacial hasta obtener 1 litro. Alternativamente, la solución puede prepararse del siguiente modo. Mezclar 11,0 mL de ácido perclórico al 60 % con 500,0 mL de ácido acético glacial y 30,0 mL de anhídrido acético, enfriar y agregar ácido acético glacial hasta obtener 1 litro.

Dejar reposar la solución preparada durante 1 día para que el anhídrido acético en exceso se combine y determinar el contenido de agua por *Titulación volumétrica directa* (ver 120. *Determinación de agua*). Si el contenido de agua excede 0,05 %, agregar más anhídrido acético. Si la solución no contiene agua titulable, agregar suficiente agua para obtener un contenido de entre 0,02 y 0,05 % de agua. Dejar reposar la solución durante 1 día y titular nuevamente el contenido de agua. La solución obtenida contiene entre 0,02 y 0,05 % de agua, indicando la ausencia de anhídrido acético.

Estandarizar la solución del siguiente modo.

Pesar exactamente alrededor de 700 mg de biftalato de potasio, previamente triturado y secado a 120 °C durante 2 horas y disolver en 50,0 mL de ácido acético glacial en un erlenmeyer de 250,0 mL. Agregar 2 gotas de cristal violeta (SR) y titular con solución de ácido perclórico hasta que el color cambie de violeta a verde-azulado. Descontar el volumen de ácido perclórico consumido por 50,0 mL del ácido acético glacial y calcular la molaridad. Cada 20,42 mg de biftalato de potasio equivale a 1,0 mL de ácido perclórico 0,1 M.

#### Ácido perclórico 0,1 M en dioxano

Mezclar 8,5 mL de ácido perclórico con suficiente dioxano, que ha sido especialmente purificado mediante adsorción, para obtener 1 litro. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Pesar exactamente alrededor de 700 mg de biftalato de potasio, previamente reducido a polvo y secado a 120 °C durante 2 horas y disolver en 50,0 mL de ácido acético glacial en un erlenmeyer de 250,0 mL. Agregar 2 gotas de cristal violeta (SR) y titular con solución de ácido perclórico hasta que el color cambie de violeta a verde azulado. Descontar el volumen de ácido perclórico consumido por 50,0 mL del ácido acético glacial y calcular la molaridad. Cada 20,42 g de biftalato de potasio equivale a 1,0 mL de ácido perclórico 0,1 M.

#### **Ácido sulfúrico 0,5 M**

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - (PM: 98,1)  
49,04 g en 1 litro.

Agregar lentamente, agitando, 30,0 mL de ácido sulfúrico a aproximadamente 1020,0 mL de agua, dejar enfriar a 25 °C y determinar la molaridad titulando contra trometamina según se describe en Ácido clorhídrico 1 M.

#### **Ácido sulfúrico 0,25 M en alcohol**

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - (PM: 98,1)  
24,52 g en 1 litro.

Agregar lentamente, agitando, 13,9 mL de ácido sulfúrico a una cantidad suficiente de etanol absoluto para obtener 1 litro. Enfriar y estandarizar contra trometamina según se describe en Ácido clorhídrico 0,5 M en metanol.

#### **Arsenito de potasio 0,05 M**

KAsO<sub>2</sub> - (PM: 146,0)  
7,301 g en 1 litro.

Disolver 4,9455 g de trióxido de arsénico estándar primario, secado previamente a 105 °C durante 1 hora, en 75 mL de hidróxido de potasio 1 M. Agregar 40 g de bicarbonato de potasio, disuelto en aproximadamente 200,0 mL de agua y diluir con agua a 1 litro.

#### **Bromato de potasio 0,0167 M**

KBrO<sub>3</sub> - (PM: 167,0)  
2,784 g en 1 litro.

Disolver 2,784 g de bromato de potasio en agua, diluir a 1 litro y estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir aproximadamente 40,0 mL de la solución, exactamente medidos, a un erlenmeyer con tapón de vidrio, agregar 3 g de yoduro de potasio y continuar con 3,0 mL de ácido clorhídrico. Dejar reposar, durante 5 minutos luego titular el yodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregar

3,0 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Calcular la molaridad.

#### **Bromo 0,1 M**

Br - (PM: 79,9)  
7,990 g en 1 litro.

Disolver 3 g de bromato de potasio y 15 g de bromuro de potasio en agua para obtener 1 litro y estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir aproximadamente 25,0 mL de la solución, exactamente medidos, a un matraz de iodo de 500 mL y diluir con 120,0 mL de agua. Agregar 5,0 mL de ácido clorhídrico, tapar el matraz y agitar suavemente. Luego agregar 5,0 mL de yoduro de potasio (SR), tapar nuevamente, agitar la mezcla, dejar reposar durante 5 minutos y titular el yodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3,0 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Calcular la molaridad.

Almacenar en un recipiente apropiado inactivo con tapón de vidrio.

#### **Bromuro-Bromato de potasio 0,0167 M**

Disolver 2,78 g de bromato de potasio (KBrO<sub>3</sub>) y 12,0 g de bromuro de potasio (KBr) en agua y diluir con agua a 1 litro. Estandarizar según se indica en Bromato de potasio 0,0167 M.

#### **Bromuro de tetrametilamonio 0,1 M**

(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>NBr - (PM: 154,1)  
15,41 g en 1 litro.

Disolver 15,41 g de bromuro de tetrametilamonio en agua hasta obtener 1 litro y estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir aproximadamente 40,0 mL de la solución, exactamente medidos, a un vaso de precipitados, agregar 10,0 mL de ácido nítrico diluido y 50,0 mL de nitrato de plata 0,1 M (SV) y mezclar. Agregar 2,0 mL de sulfato férrico amónico (SR) y titular el exceso de nitrato de plata con tiocianato de amonio 0,1 M (SV). Calcular la molaridad.

#### **Cloruro de bario 0,1 M**

BaCl<sub>2</sub> - (PM: 208,3)  
24,4 g en 1 litro.

Disolver 24,4 g de cloruro de bario en agua y diluir a 1 litro con el mismo solvente y estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir aproximadamente 10,0 mL de la solución obtenida, agregar 60,0 mL de agua, 3,0 mL de amoníaco concentrado, aproximadamente 1 mg de púrpura de ftalesina y titular con edetato disódico 0,1 M (SV). Cuando la solución comienza a decolorarse, agregar 50,0 mL de etanol y continuar

la titulación hasta la desaparición de la coloración azul violeta.

#### **Cloruro de tetrametilamonio 0,1 M**

$(\text{CH}_3)_4\text{NCl}$  - (PM: 109,6)  
10,96 g en 1 litro.

Disolver 10,96 g de cloruro de tetrametilamonio en agua para obtener 1 litro y estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir aproximadamente 40,0 mL de la solución, exactamente medidos, a un erlenmeyer, agregar 10 mL de ácido nítrico diluido y 50,0 mL de nitrato de plata 0,1 M (SV) y mezclar. Agregar 5 mL de nitrobeneno y 2,0 mL de sulfato férrico amónico (SR), agitar y titular el exceso de nitrato de plata con tiocianato de amonio 0,1 M (SV). Calcular la molaridad.

#### **Cloruro de Bencetonio 0,004 M**

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{ClNO}_2$  - (PM: 448,1)  
1,792 g en 1 litro.

Disolver 1,792 g de Cloruro de Bencetonio, previamente secado a 100 - 105 °C hasta peso constante, en agua para obtener 1 litro y estandarizar la solución del siguiente modo.

Calcular la molaridad de la solución teniendo en cuenta la cantidad de  $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{ClNO}_2$  en el cloruro de bencetonio desecado según se indica a continuación: transferir 350 mg de cloruro de bencetonio, previamente secado, a un erlenmeyer de 250,0 mL y disolver en 30,0 mL de ácido acético glacial (SR). Agregar 6,0 mL de acetato mercúrico (SR), 0,05 mL de cristal violeta (SR) como indicador y titular con ácido perclórico 0,1 M. Realizar una titulación del blanco. Cada 44,81 mg de Cloruro de Bencetonio equivale a 1,0 mL de ácido perclórico 0,1 M.

#### **Dicromato de potasio 0,025 M**

$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  - (PM: 294,2)  
12,259 g en 1 litro.

Disolver 12,259 g de dicromato de potasio, previamente secado a 103 °C durante dos horas, en 1 litro de agua. Diluir 100 mL de esta solución a 1 litro con agua. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir 25,0 mL de esta solución a un erlenmeyer de 500,0 mL con tapón de vidrio, agregar 2 g de ioduro de potasio (libre de iodato), diluir con 200,0 mL de agua, agregar 5,0 mL de ácido clorhídrico, dejar reposar durante 10 minutos en un sitio oscuro y titular el iodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3,0 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Calcular la molaridad.

#### **Dicromato de potasio 0,0167 M**

$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  - (PM: 294,2)  
4,903 g en 1 litro.

Disolver aproximadamente 5 g de dicromato de potasio en 1 litro de agua. Estandarizar la solución procediendo según se indica para *Dicromato de potasio 0,025 M*.

#### **Edetato disódico 0,05 M**

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 372,2)  
18,61 g en 1 litro.

Disolver 18,6 g de edetato sódico en agua para obtener 1 litro y estandarizar la solución del siguiente modo.

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de carbonato de calcio estándar para quelatometría, previamente secado a 110°C durante 2 horas, y enfriar en un desecador. Transferir a un vaso de precipitados de 400,0 mL, agregar 10,0 mL de agua y agitar por rotación para formar una suspensión. Cubrir el vaso de precipitados con un vidrio de reloj y transferir 2 mL de ácido clorhídrico diluido con una pipeta insertada entre el borde del vaso de precipitados y el borde del vidrio de reloj. Agitar por rotación el contenido del vaso de precipitados para disolver el carbonato de calcio. Lavar las paredes del vaso de precipitados, la superficie exterior de la pipeta y el vidrio de reloj con agua y diluir con agua hasta aproximadamente 100,0 mL. Agregar mientras se agita la solución, preferentemente con un agitador magnético, aproximadamente 30,0 mL de la solución de edetato sódico desde una bureta de 50,0 mL. Agregar 15,0 mL de hidróxido de sodio (SR) y 300 mg de indicador de azul de hidroxinaftol y continuar la titulación con la solución de edetato sódico hasta punto final azul. Calcular la molaridad, por la fórmula siguiente:

$$P/(100,09V)$$

en la cual  $P$  es el peso, en mg, de  $\text{CaCO}_3$  en la porción de carbonato de calcio tomada y  $V$  es el volumen, en mL, de la solución de edetato disódico consumida.

#### **Edetato disódico 0,1 M**

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 372,2)  
37,5 g en 1 litro.

Disolver 37,5 g de edetato disódico en 500,0 mL de agua, agregar 100,0 mL de hidróxido de sodio al 4 % y diluir a 1 litro con agua. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Pesar exactamente alrededor de 120 mg de granallas de Cinc, transferir a un recipiente adecuado, disolver en 4 mL de ácido clorhídrico y agregar 0,1 mL de agua de bromo (SR). Calentar a ebullición para eliminar el exceso de bromo y luego

agregar hidróxido de sodio al 8,5 % hasta reacción ligeramente ácida o neutra. Transferir la solución anterior a un erlenmeyer de 500,0 mL y diluir a 200,0 mL con agua. Agregar 50 mg de naranja de xilenol y hexametilentetramina hasta coloración violeta-rosado. Agregar 2 g más de hexametilentetramina y titular con edetato disódico 0,1 M (SV) hasta punto final amarillo. Calcular la molaridad de la solución. Cada 6,54 mg de Cinc equivale a 1,0 mL de edetato disódico 0,1 M (SV).

#### **Ferricianuro de potasio 0,05 M**

$K_3Fe(CN)_6$  - (PM: 329,3)  
16,46 g en 1 litro.

Disolver aproximadamente 17 g de ferricianuro de potasio en agua para obtener 1 litro. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir 50,0 mL de esta solución a un erlenmeyer con tapón de vidrio, de 500,0 mL, diluir con 50,0 mL de agua, agregar 10,0 mL de ioduro de potasio (SR) y 10,0 mL de ácido clorhídrico diluido y dejar reposar durante 1 minuto. Luego agregar 15,0 mL de solución de sulfato de cinc (1 en 10) y titular el iodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3,0 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Calcular la molaridad.

Proteger de la luz y volver a estandarizar antes de emplear.

#### **Hidróxido de potasio 1 M**

KOH - (PM: 56,1)  
56,11 g en 1 litro.

Disolver 68 g de hidróxido de potasio en aproximadamente 950 mL de agua. Agregar una solución saturada recientemente preparada de hidróxido de bario hasta que no se forme más precipitado. Agitar la mezcla a fondo y dejar reposar durante toda la noche en una botella tapada. Decantar el líquido transparente o filtrar la solución en un envase apropiado de poliolefina de cierre perfecto y estandarizar según el procedimiento dado para *Hidróxido de sodio 1 M*.

#### **Hidróxido de potasio alcohólico 0,5 M**

28,06 g en 1 litro.

Disolver aproximadamente 34 g de hidróxido de potasio en 20 mL de agua y agregar etanol libre de aldehído para obtener 1 litro. Dejar reposar la solución en un envase apropiado de cierre perfecto durante 24 horas. Luego decantar rápidamente el líquido sobrenadante transparente en un envase apropiado, cerrado perfectamente, y estandarizar la solución del siguiente modo.

Medir exactamente alrededor de 25,0 mL de ácido clorhídrico 0,5 M (SV). Diluir con 50,0 mL de agua, agregar 2 gotas de fenolftaleína (SR) y

titular con solución de hidróxido de potasio etanólico hasta que se produzca un color rosado pálido permanente. Calcular la molaridad.

[NOTA: almacenar en un envase apropiado de cierre perfecto, protegido de la luz].

#### **Hidróxido de potasio metanólico 0,1 M**

5,612 g en 1 litro.

Disolver aproximadamente 6,8 g de hidróxido de potasio en 4,0 mL de agua y agregar metanol para obtener 1 litro. Dejar reposar la solución en una botella de cierre perfecto durante 24 horas. Luego decantar rápidamente el líquido sobrenadante transparente en un envase apropiado, cerrado perfectamente, y estandarizar la solución del siguiente modo.

Medir exactamente alrededor de 25,0 mL de ácido clorhídrico 0,1 M (SV). Diluir con 50,0 mL de agua, agregar 2 gotas de fenolftaleína (SR) y titular con la solución de hidróxido de potasio metanólico hasta que se produzca un color rosado pálido permanente. Calcular la molaridad.

[NOTA: almacenar en un envase apropiado de cierre perfecto, protegido de la luz].

#### **Hidróxido de sodio 1 M**

NaOH - (PM: 40,0)  
40,00 g en 1 litro.

Disolver 162 g de hidróxido de sodio en 150,0 mL de agua, enfriar la solución a temperatura ambiente y filtrar a través de papel de filtro endurecido. Transferir 54,5 mL del filtrado transparente a un envase de poliolefina de cierre perfecto y diluir con agua hasta obtener 1 litro.

Pesar exactamente alrededor de 5 g de biftalato de potasio, previamente triturado y secado a 120 °C durante 2 horas, y disolver en 75,0 mL de agua. Agregar 2 gotas de fenolftaleína (SR) y titular con la solución de hidróxido de sodio hasta la producción de color rosado permanente. Cada 204,2 mg de biftalato de potasio equivale a 1,0 mL de hidróxido de sodio 1 M.

[NOTAS: (1) las soluciones de hidróxidos alcalinos absorben dióxido de carbono cuando se exponen al aire. Deben conservarse en envases perfectamente cerrados con tapones apropiados conectados con un tubo lleno con una mezcla de hidróxido de sodio y cal (tubo de soda cáustica) para que el aire que penetre en el envase pase a través de este tubo, que absorberá el dióxido de carbono. (2) Preparar soluciones de concentración inferior (por ej., 0,1 M, 0,01 M) mediante la dilución cuantitativa, de volúmenes exactamente medidos de la solución 1 M, con suficiente agua para obtener la concentración deseada].

[NOTA: volver a estandarizar la solución con frecuencia].

#### **Hidróxido de sodio etanólico 0,1 M**

13,2 g en 1 litro.

A 200,0 mL de etanol, agregar 3,3 g de una solución de hidróxido de sodio al 42 %. Estandarizar la solución del siguiente modo:

Disolver 200 mg de ácido benzoico estándar primario en una mezcla de 10,0 mL de etanol y 2,0 mL de agua. Titular con hidróxido de sodio etanólico 0,1 M en presencia de 0,2 mL de timolftaleína (SR). Cada mL de esta solución equivale a 12,21 mg de  $C_7H_6O_2$ .

#### **Hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 M**

$(C_4H_9)_4NOH$  - (PM: 259,5)

25,95 g en 1 litro.

Disolver 40 g de ioduro de tetranbutilamonio en 90 mL de metanol anhidro en un erlenmeyer con tapón de vidrio. Colocar en un baño de hielo, agregar 20 g de óxido de plata reducido a polvo, tapar el erlenmeyer y agitar vigorosamente durante 60 minutos. Centrifugar unos pocos mL y someter el líquido sobrenadante a el ensayo de ioduro (ver *Ioduro en 410. Ensayos generales de identificación*). Si el ensayo fuera positivo, agregar 2 g de óxido de plata adicionales y dejar reposar durante 30 minutos agitando intermitentemente. Cuando todo el ioduro haya reaccionado, filtrar a través de un embudo de vidrio sinterizado. Enjuagar el erlenmeyer y el embudo con tres porciones de 50,0 mL de tolueno anhidro, agregando los enjuagues al filtrado. Diluir con una mezcla de 3 volúmenes de tolueno anhidro y 1 volumen de metal anhidro hasta 1 litro y lavar la solución durante 10 minutos con nitrógeno libre de dióxido de carbono. [NOTA: si fuera necesario obtener una solución transparente, se pueden agregar cantidades aún más pequeñas de metanol anhidro]. Conservar en un recipiente protegido del dióxido de carbono y la humedad y descartar después de 60 días de preparado. Alternativamente, la solución puede prepararse al diluir un volumen apropiado de solución de hidróxido de tetrabutilamonio en metanol comercialmente disponible con una mezcla de 4 volúmenes de tolueno anhidro y 1 volumen de metanol anhidro. [NOTA: si fuera necesario obtener una solución transparente, se pueden agregar cantidades aún más pequeñas de metanol].

Estandarizar la solución el día de uso del siguiente modo. Disolver aproximadamente 400 mg de ácido benzoico estándar primario, exactamente pesados, en 80,0 mL de dimetilformamida, agregar 3 gotas de una solución 1 en 100 de azul de timol en dimetilformamida y titular hasta punto final azul

con la solución de hidróxido de tetrabutilamonio, descargando la solución titulante desde una bureta equipada con una trampa de absorción de dióxido de carbono. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de hidróxido tetrabutilamonio 0,1 M equivale a 12,21 mg de ácido benzoico.

#### **Iodato de potasio 0,05 M**

$KIO_3$  - (PM: 214,0)

10,70 g en 1 litro.

Disolver 10,700 g de iodato de potasio, previamente secado a 110 °C hasta peso constante, en agua para obtener 1 litro.

#### **Iodo 0,5 M**

I - (PM: 126,9)

126,9 g en 1 litro.

Disolver 127 g de iodo y 200 g de ioduro de potasio en agua y diluir con el mismo solvente a 1.000,0 mL. Estandarizar la solución del siguiente modo: transferir 2,5 mL de la solución de iodo a un recipiente apropiado, diluir a 100 mL con agua y titular con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV) hasta que la solución adquiera un color amarillo pálido. Agregar 2,0 mL de almidón (SR) y continuar titulado hasta que la solución sea incolora. Calcular la molaridad.

Conservar en botellas de material inactivo con tapón de vidrio.

#### **Iodo 0,05 M**

I - (PM: 126,9)

12,69 g en 1 litro.

Disolver 12,7 g de iodo y 20,0 g de ioduro de potasio en agua y diluir con el mismo solvente a 1.000,0 mL. Estandarizar la solución del siguiente modo: transferir 25,0 mL de la solución de iodo a un recipiente apropiado, diluir a 100 mL con agua y titular con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV) hasta que la solución adquiera un color amarillo pálido. Agregar 2,0 mL de almidón (SR) y continuar titulado hasta que la solución sea incolora. Calcular la molaridad.

Conservar en botellas de material inactivo con tapón de vidrio.

#### **Metóxido de litio 0,1 M en benceno**

$CH_3OLi$  - (PM: 38,0)

3,798 g en 1 litro.

Disolver 0,6 g de litio metálico recientemente cortado en 150,0 mL de metanol, enfriando el erlenmeyer durante el agregado del metal. Cuando se completa la reacción, agregar 850,0 mL de benceno. Si aparece opalescencia o precipitación, agregar metanol suficiente para volver la solución transpa-

rente. Almacenar preferentemente en el reservorio de una bureta automática apropiadamente protegida del dióxido de carbono y la humedad. Estandarizar la solución por titulación contra ácido benzoico según se indica en Metóxido de sodio 0,1 M en tolueno.

[NOTA: volver a estandarizar la solución con frecuencia].

#### **Metóxido de litio 0,1 M en clorobenceno**

$\text{CH}_3\text{OLi}$  - (PM: 38,0)  
3,798 g en 1 litro.

Disolver 0,7 g de litio metálico recientemente cortado en 150,0 mL de metanol, enfriando el erlenmeyer durante el agregado del metal. Cuando se completa la reacción, agregar 850,0 mL de clorobenceno. Si aparece opalescencia o precipitación, agregar metanol suficiente para aclarar la solución. Almacenar preferentemente en el reservorio de una bureta automática apropiadamente protegida del dióxido de carbono y la humedad. Estandarizar la solución por titulación contra ácido benzoico según se indica en Metóxido de sodio 0,1 M en tolueno.

[NOTA: volver a estandarizar la solución con frecuencia].

#### **Metóxido de litio 0,02 M en metanol**

$\text{CH}_3\text{LiO}$  - (PM: 38,0)  
759,6 mg en 1 litro.

Disolver 0,12 g de litio metálico recientemente cortado en 150,0 mL de metanol, enfriando el erlenmeyer durante el agregado del metal. Cuando se completa la reacción, agregar 850,0 mL de metanol y mezclar. Almacenar la solución preferentemente en el reservorio de una bureta automática apropiadamente protegida del dióxido de carbono y la humedad. Estandarizar la solución por titulación contra ácido benzoico según se indica en Metóxido de sodio 0,1 M en tolueno, pero emplear sólo 100 mg de ácido benzoico. Cada 2,442 mg de ácido benzoico equivale a 1,0 mL de metóxido de litio 0,02 M.

[NOTA: volver a estandarizar la solución con frecuencia].

#### **Metóxido de sodio 0,1 M en tolueno**

$\text{CH}_3\text{ONa}$  - (PM: 54,0)  
5,402 g en 1 litro.

Enfriar en un baño de agua helada 150,0 mL de metanol contenidos en un matraz aforado de 1 litro y agregar, en porciones pequeñas, aproximadamente 2,5 g de sodio metálico recientemente cortado. Cuando el metal se ha disuelto, completar a volumen con tolueno y mezclar. Almacenar preferentemente en el recipiente de una bureta automática apropiadamente protegida del dióxido de carbono y

la humedad. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de ácido benzoico estándar primario y disolver en 80,0 mL de dimetilformamida en un erlenmeyer. Agregar 3 gotas de una solución 1 en 100 de azul de timol en dimetilformamida y titular con metóxido de sodio hasta punto final azul. Corregir por el volumen de solución de metóxido de sodio consumido por 80,0 mL de la dimetilformamida y calcular la normalidad. Cada 12,21 mg de ácido benzoico equivale a 1,0 mL de metóxido de sodio 0,1 M.

[NOTAS: (1) para eliminar la turbidez que puede formarse después de la dilución con tolueno, agregar metanol (25,0 a 30,0 mL son generalmente suficientes) hasta que la solución se vuelva transparente. (2) Volver a estandarizar la solución con frecuencia].

#### **Metóxido de sodio 0,5 M en metanol**

$\text{CH}_3\text{ONa}$  - (PM: 54,0)  
27,01 g en 1 litro.

Pesar 11,5 g de sodio metálico recientemente cortado en cubos pequeños. Transferir aproximadamente 0,5 mL de metanol anhidro en un balón de 250,0 mL equipado con una junta de vidrio esmerilado, agregar 1 cubo de sodio metálico y cuando la reacción haya cesado, agregar al balón el resto del sodio metálico. Conectar al balón un refrigerante y agregar lentamente 250,0 mL de metanol anhidro, en porciones pequeñas, a través de la parte superior del refrigerante. Regular el agregado del metanol de manera que los vapores se condensen y no se escapen por la parte superior del refrigerante. Luego que se ha completado el agregado del metanol, conectar un tubo de secado a la parte superior del refrigerante y dejar enfriar la solución. Transferir la solución a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con metanol anhidro y mezclar. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir aproximadamente 20,0 mL de ácido clorhídrico 1 M (SV), recientemente estandarizado y exactamente medidos, a un erlenmeyer de 250,0 mL, agregar 0,25 mL de fenoltaleína (SR) y titular con la solución de metóxido de sodio hasta la primera aparición de un color rosado permanente. Calcular la molaridad.

#### **Morfolina 0,5 M en metanol**

$\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}$  - (PM: 87,1)  
43,56 g en 1 litro.

Transferir 44,0 mL de morfolina recientemente destilada a una botella para reactivos de 1 litro y agregar metanol hasta completar aproximadamente 1 litro. Proteger de la absorción de dióxido de car-

bono durante la remoción de alícuotas. No es necesario estandarizar esta solución.

#### **Nitrato cérico amónico 0,1 M**

$Ce(NO_3)_4 \cdot 2NH_4NO_3$  - (PM: 548,2)  
5,482 g en 100 mL

Disolver 54,82 g de nitrato cérico amónico en 56 mL de ácido sulfúrico, agitando durante 2 minutos. Agregar sucesivamente cinco porciones de agua de 100 mL cada una, agitando luego de cada agregado. Diluir la solución anterior a 1.000,0 mL con agua. Dejar reposar la solución durante 10 días y luego estandarizar del siguiente modo.

A 25,0 mL de la solución de nitrato cérico amónico agregar 2,0 g de ioduro de potasio y 150 mL de agua. Titular inmediatamente con tiosulfato de sodio 0,1 M empleando 1 mL de almidón (SR) como indicador. Calcular la molaridad.

#### **Nitrato cérico amónico 0,05 M**

$Ce(NO_3)_4 \cdot 2NH_4NO_3$  - (PM: 548,2)  
2,741 g en 100 mL

Disolver 2,75 g de nitrato cérico amónico en ácido nítrico 1 M para obtener 100,0 mL de solución y filtrar. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir exactamente 10,0 mL de sulfato ferroso amónico 0,1 M (SV) recientemente estandarizado a un erlenmeyer y diluir con agua hasta aproximadamente 100,0 mL. Agregar 1 gota de nitrofenantrolina (SR) y titular con la solución de nitrato cérico amónico hasta punto final incoloro. Calcular la molaridad a partir del volumen tomado de sulfato ferroso amónico 0,1 M (SV) y el volumen de solución de nitrato cérico amónico consumido.

#### **Nitrato cúprico 0,1 M**

$Cu(NO_3)_2 \cdot 2,5H_2O$  - (PM: 232,6)  
23,26 g en 1 litro.  
 $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$  - (PM: 241,6)  
24,16 g en 1 litro.

Disolver 23,3 g de nitrato cúprico 2,5 hidratado, ó 24,2 g del trihidratado, en agua para obtener 1 litro (1000,0 mL). Estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir 20,0 mL de la solución a un vaso de precipitados de 250,0 mL. Agregar 2,0 mL de nitrato de sodio 5 M, 20,0 mL de acetato de amonio (SR) y suficiente agua para obtener 100,0 mL. Titular con edetato disódico 0,05 M (SV). Determinar el punto final potenciométricamente empleando un electrodo de referencia de doble junta para ion cúprico. Realizar una determinación con un

blanco y hacer las correcciones necesarias. Calcular la molaridad por la fórmula siguiente:

$$VM/20,0$$

en la cual  $V$  es el volumen, en mL, de edetato disódico consumido,  $M$  es la molaridad del edetato disódico y 20,0 es el número de mL tomados de la solución de nitrato cúprico.

#### **Nitrato de plata 0,1 M**

$AgNO_3$  - (PM: 169,9)  
16,99 g en 1 litro.

Disolver aproximadamente 17,5 g de nitrato de plata en 1 litro de agua y estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir aproximadamente 100 mg, exactamente pesados, de cloruro de sodio patrón primario, previamente secado a 110 °C durante 2 horas, a un vaso de precipitados de 150,0 mL, disolver en 5,0 mL de agua y agregar 5,0 mL de ácido acético, 50,0 mL de metanol y 0,5 mL gotas de eosina (SR). Agitar, preferentemente con un agitador magnético y titular con solución de nitrato de plata. Calcular la molaridad.

#### **Nitrato de plata 0,05 M**

$AgNO_3$  - (PM: 169,9)  
16,99 g en 1 litro.

Disolver aproximadamente 8,75 g de nitrato de plata en 1 litro de agua y estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir aproximadamente 50 mg, exactamente pesados, de cloruro de sodio patrón primario, previamente secado a 110 °C durante 2 horas, a un vaso de precipitados de 150,0 mL, disolver en 5,0 mL de agua y agregar 5,0 mL de ácido acético, 50,0 mL de metanol y 0,5 mL gotas de eosina (SR). Agitar, preferentemente con un agitador magnético y titular con solución de nitrato de plata. Calcular la molaridad.

#### **Nitrato de mercurio (II) 0,1 M**

**(Nitrato mercuríco 0,1 M)**

$Hg(NO_3)_2$  - (PM: 324,6)  
32,46 g en 1 litro.

Disolver aproximadamente 35 g de nitrato de mercurio (II) en una mezcla de 5,0 mL de ácido nítrico y 500,0 mL de agua y diluir con agua a 1 litro. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir aproximadamente 20,0 mL de la solución, exactamente medidos, a un erlenmeyer y agregar 2,0 mL de ácido nítrico y 2,0 mL de sulfato de hierro (III) amónico (SR). Enfriar por debajo de 20 °C y titular con tiocianato de amonio 0,1 M (SV) hasta la primera aparición de un color pardusco permanente. Calcular la molaridad.

### **Nitrito de sodio 0,1 M**

$\text{NaNO}_2$  - (PM: 69,0)

6,900 g en 1 litro.

Disolver 7,5 g de nitrito de sodio en agua para obtener 1 litro y estandarizar la solución del siguiente modo.

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Sulfanilamida SR-FA, secar previamente a 105 °C durante 3 horas y transferir a un vaso de precipitados apropiado. Agregar 20,0 mL de ácido clorhídrico y 50,0 mL de agua, agitar hasta disolución y enfriar a 15 °C. Mantener la temperatura aproximadamente a 15 °C, titular lentamente con solución de nitrito de sodio, colocando la punta de la bureta debajo de la superficie de la solución para evitar la oxidación del nitrito de sodio por el aire y agitar la solución suavemente con un agitador magnético, pero evitar la formación de un vórtice de aire debajo de la superficie. Emplear el indicador especificado en la monografía individual o, si se especifica un procedimiento potenciométrico, determinar el punto final electrométricamente, empleando electrodos de platino-calomel o platino-platino. Cuando la titulación está cerca de 1,0 mL del punto final, agregar la solución titulante en porciones de 0,1 mL y esperar 1 minuto entre cada agregado. Calcular la molaridad. Cada 17,22 mg de sulfanilamida equivale a 1,0 mL de nitrito de sodio 0,1000 M.

### **Permanganato de potasio 0,1 M**

$\text{KMnO}_4$  - (PM: 158,0)

3,161 g en 1 litro.

Disolver aproximadamente 3,3 g de permanganato de potasio en 1 litro de agua en un erlenmeyer y calentar a ebullición la solución durante aproximadamente 15 minutos. Insertar el tapón en el erlenmeyer, dejar reposar durante al menos 2 días y filtrar a través de un crisol de vidrio sinterizado de porosidad fina. Si fuera necesario, el fondo del crisol de vidrio sinterizado puede revestirse con una torunda de lana de vidrio. Estandarizar la solución del siguiente modo:

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de oxalato de sodio, previamente secado a 110 °C hasta peso constante, y disolver en 250,0 mL de agua. Agregar 7,0 mL de ácido sulfúrico, calentar a aproximadamente 70 °C y luego agregar lentamente la solución de permanganato desde una bureta, con agitación constante, hasta que se produzca un color rosado pálido, que persista durante 15 segundos. La temperatura, al finalizar la titulación no debe ser menor de 60 °C. Calcular la molaridad. Cada 6,700 mg de oxalato de sodio equivale a 1,0 mL de permanganato de potasio 0,1M.

Dado que el permanganato de potasio se reduce en contacto con sustancias orgánicas, como por ej.,

goma, la solución debe manipularse en aparatos enteramente contruidos de vidrio u otro material apropiadamente inerte. Debe volver a estandarizarse con frecuencia. Almacenar en envases apropiados de color ámbar con tapón.

### **Solución estándar de diclorofenol-indofenol**

A 50 mg de 2,6-diclorofenol-indofenol sódico que haya sido almacenado en un desecador sobre cal sodada, agregar 50,0 mL de agua que contengan 42 mg de bicarbonato de sodio, agitar vigorosamente y cuando se disuelve el colorante, agregar agua hasta obtener 200,0 mL. Filtrar en una botella ámbar con tapón de vidrio. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir 50 mg de Ácido ascórbico SR-FA, exactamente pesados, a un matraz aforado de 50 mL con tapón de vidrio con la ayuda de un volumen suficiente de ácido metafosfórico - ácido acético (SR) para obtener 50,0 mL. Transferir inmediatamente 2,0 mL de la solución de ácido ascórbico a un erlenmeyer de 50,0 mL que contenga 5,0 mL de ácido metafosfórico - ácido acético (SR) y titular rápidamente con solución de diclorofenol-indofenol hasta que un color rosado característico persista durante al menos 5 segundos. Realizar una determinación con un blanco titulado 7,0 mL de ácido metafosfórico - ácido acético (SR) más un volumen de agua igual al volumen de la solución de diclorofenol empleada para titular la solución de ácido ascórbico. Expresar la concentración de esta solución estándar en función de su equivalente en mg de ácido ascórbico.

### **Sulfato cérico 0,1 M**

$\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  - (PM: 332,2)

33,22 g en 1 litro.

Transferir 59 g de nitrato cérico amónico a un matraz aforado de 1 litro, agregar una solución de ácido sulfúrico preparada disolviendo 30,0 mL de ácido sulfúrico en 500,0 mL de agua y mezclar. Completar a volumen con agua. Dejar reposar durante toda la noche y filtrar a través de un crisol de porosidad fina de vidrio sinterizado, si es necesario. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Pesar exactamente 200 mg de trióxido de arsénico, previamente secado a 105 °C durante 1 hora, y transferir a un erlenmeyer de 500,0 mL. Lavar las paredes internas del erlenmeyer con 25,0 mL de solución de hidróxido de sodio (2 en 25), agitar por rotación hasta disolver la sustancia y cuando la disolución se completa, agregar 100,0 mL de agua y mezclar. Agregar 10,0 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 3), luego agregar 2 gotas de ortofenantrolina (SR) y un pequeño cristal de yodo como catalizador. Agitar y titular lentamente con solución de



sulfato cérico hasta que el color rosado cambie a azul pálido. Calcular la molaridad. Cada 4,946 mg de trióxido de arsénico equivale a 1,0 mL de sulfato cérico 0,1 M.

#### **Sulfato de cinc 0,05 M**

$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 287,5)

14,4 g en 1 litro.

Disolver 14,4 g de sulfato de cinc en agua para obtener 1 litro. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir aproximadamente 10,0 mL de edetato disódico 0,05 M (SV), exactamente medidos, a un erlenmeyer de 125 mL y agregar, en el orden dado, 10,0 mL de solución reguladora de ácido acético - acetato de amonio (SR), 50,0 mL de etanol y 2,0 mL de ditizona (SR). Titular con solución de sulfato de cinc hasta obtener una solución transparente de color rosado. Calcular la molaridad.

#### **Sulfato de cobre 0,02 M**

$\text{CuSO}_4$  - (PM: 159,5)

5,0 g en 1 litro.

Disolver 5,0 g de sulfato de cobre en agua y diluir a 1 litro con el mismo solvente. Estandarizar la solución del siguiente modo.

A 20,0 mL de la solución de sulfato de cobre, agregar 2 g de acetato de sodio y 0,1 mL de piridilazonaftol (SR). Titular con edetato disódico 0,02 M (SV) hasta viraje de azul violeta a verde esmeralda. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Calcular la molaridad.

#### **Sulfato férrico amónico 0,1 M**

$\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 482,2)

48,22 g en 1 litro.

Disolver 50 g de sulfato férrico amónico en una mezcla de 300,0 mL de agua y 6,0 mL de ácido sulfúrico, diluir con agua a 1 litro y mezclar. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir aproximadamente 40,0 mL de la solución, exactamente medidos, a un erlenmeyer con tapón de vidrio, agregar 5,0 mL de ácido clorhídrico, mezclar y agregar una solución de 3 g de ioduro de potasio en 10,0 mL de agua. Tapar, dejar reposar durante 10 minutos y titular el iodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV), agregando 3,0 mL de almidón (SR) cerca del punto final. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Calcular la molaridad.

Almacenar en envases inactivos de cierre perfecto.

#### **Sulfato ferroso amónico 0,1 M**

$\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 392,1)

39,21 g en 1 litro.

Disolver 40 g de sulfato ferroso amónico en una mezcla previamente enfriada de 40,0 mL de ácido sulfúrico y 200,0 mL de agua, diluir con agua a 1 litro y mezclar. [NOTA: estandarizar la solución antes de su uso].

Transferir entre 25,0 y 30,0 mL de la solución, exactamente medidos, a un erlenmeyer, agregar 2 gotas de ortofenantrolina (SR) y titular con sulfato cérico 0,1 M (SV) hasta que el color cambie de rojo a azul pálido. Calcular la molaridad a partir del volumen de sulfato cérico 0,1 M consumido.

#### **Sulfato ferroso amónico 0,07 M**

$\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 392,1)

27,5 g en 1 litro.

Disolver 27,5 g de sulfato ferroso amónico en 500 mL de agua, agregar 20 mL de ácido sulfúrico, diluir con agua a 1 litro y mezclar. [NOTA: estandarizar la solución antes de su uso].

Diluir 25,0 mL de dicromato de potasio 0,025 M (SV) con agua hasta 100 mL. Agregar 30 mL de ácido sulfúrico y enfriar a temperatura ambiente. Agregar 3 gotas de ferroína (SR) y titular con sulfato ferroso amónico 0,07 M (SV) hasta que el color cambie de verde azulado a marrón rojizo. Calcular la molaridad a partir del volumen de sulfato ferroso amónico consumido.

#### **Tetrafenilborato de sodio 0,02 M**

$\text{NaB}(\text{C}_6\text{H}_5)_4$  - (PM: 342,2)

6,845 g en 1 litro.

Disolver una cantidad de tetrafenilborato de sodio, equivalente a 6,845 g de  $\text{NaB}(\text{C}_6\text{H}_5)_4$ , en agua para obtener 1 litro y estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir dos porciones de 75,0 mL de la solución a sendos vasos de precipitados y agregar a cada uno 1,0 mL de ácido acético y 25,0 mL de agua. Agregar lentamente a cada vaso de precipitados y con agitación constante, 25,0 mL de solución de biftalato de potasio (1 en 20) y dejar reposar durante 2 horas. Filtrar una de las mezclas a través de un crisol filtrante y lavar el precipitado con agua fría. Transferir el precipitado a un envase, agregar 50 mL de agua, agitar intermitentemente durante 30 minutos, filtrar y emplear el filtrado como solución saturada de tetrafenilborato de potasio en el siguiente procedimiento de estandarización. Filtrar la segunda mezcla a través de un crisol filtrante tarado y lavar el precipitado con tres porciones de 5,0 mL de solución saturada de tetrafenilborato de potasio. Secar el precipitado a 105 °C durante 1 hora. Cada g de tetrafenilborato de potasio equivale a 955,1 mg de tetrafenilborato de sodio. A partir del peso de tetrafenilborato de sodio obtenido,

calcular la molaridad de la solución de tetrafenilborato de sodio.

[NOTA: preparar esta solución el día de uso.]

#### **Tiocianato de amonio 0,1 M**

$\text{NH}_4\text{SCN}$  - (PM: 76,1)

7,612 g en 1 litro.

Disolver aproximadamente 8 g de tiocianato de amonio en 1 litro de agua y estandarizar la solución del siguiente modo.

Transferir aproximadamente 30,0 mL de nitrato de plata 0,1 M (SV), exactamente medidos, a un erlenmeyer con tapón de vidrio. Diluir con 50,0 mL de agua, luego agregar 2,0 mL de ácido nítrico y 2,0 mL de sulfato férrico amónico (SR) y titular con solución de tiocianato de amonio hasta la aparición de un color rojo pardo incipiente. Calcular la molaridad.

Si se desea, puede reemplazarse el tiocianato de amonio 0,1 M por tiocianato de potasio 0,1 M cuando el primero se indica en un ensayo o valoración.

#### **Tiosulfato de sodio 0,1 M**

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  - (PM: 248,2)

24,82 g en 1 litro.

Disolver aproximadamente 26 g de tiosulfato de sodio y 200 mg de carbonato de sodio en 1 litro de agua recientemente sometida a ebullición y enfriada. Estandarizar la solución del siguiente modo.

Pesar exactamente alrededor de 210 mg de dicromato de potasio estándar primario, previamente reducido a polvo y secado a 120 °C durante 4 horas, y disolver en 100 mL de agua en un erlenmeyer de 500 mL con tapón de vidrio. Agitar por rotación hasta disolver el sólido, retirar el tapón y agregar rápidamente 3 g de yoduro de potasio, 2 g de bicarbonato de sodio y 5,0 mL de ácido clorhídrico. Tapar suavemente en el erlenmeyer, agitar por rotación para mezclar y dejar reposar en la oscuridad durante 10 minutos. Enjuagar el tapón y las paredes internas del erlenmeyer con agua y titular el yodo liberado con solución de tiosulfato de sodio hasta que la solución tome color verde amarillento. Agregar 3,0 mL de almidón (SR) y continuar la titulación hasta que desaparezca el color azul. Calcular la molaridad.

Estandarizar la solución frecuentemente semanalmente.

#### **Tricloruro de titanio 0,1 M**

$\text{TiCl}_3$  - (PM: 154,2)

15,42 g en 1 litro.

Agregar 75,0 mL de solución de tricloruro de titanio (1 en 5) a 75,0 mL de ácido clorhídrico, diluir hasta 1 litro y mezclar. Estandarizar la solución del

siguiente modo, empleando el aparato especial de titulación descripto.

*Aparato* - Almacenar la solución de tricloruro de titanio en el recipiente de un aparato de titulación de sistema cerrado en una atmósfera de hidrógeno.

Emplear un erlenmeyer de 500,0 mL de boca ancha como recipiente de titulación y conectar a la bureta de titulación un tubo de entrada para dióxido de carbono y un tubo de salida a través de un tapón de goma. Adaptar un agitador mecánico. Todas las juntas deben ser herméticas. Preparar el aparato de manera que, tanto el hidrógeno como el dióxido de carbono pasen a través de botellas de lavado que contengan solución de tricloruro de titanio (aproximadamente 1 en 50) para eliminar el oxígeno.

Si la solución a titular se calienta antes o durante la titulación, conectar el matraz de titulación con un refrigerante en posición vertical a través del tapón de goma.

*Estandarización* - Transferir aproximadamente 40 mL de sulfato férrico amónico 0,1 M (SV), exactamente medidos, a un matraz de titulación y pasar una corriente rápida de dióxido de carbono hasta eliminar todo el aire. Agregar la solución de tricloruro de titanio desde la bureta hasta cerca del punto final calculado (aproximadamente 35,0 mL), luego agregar a través del tubo de salida, 5,0 mL de tiocianato de amonio (SR) y continuar la titulación hasta que la solución sea incolora. Calcular la molaridad.

### **SOLUCIONES LIMITES (SL)**

**Solución de aluminio (200 ppm) (SL)** - Disolver una cantidad de sulfato de aluminio y potasio que corresponda a 352 mg de  $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  en agua. Agregar 10,0 mL de ácido sulfúrico diluido, diluir a 100,0 mL con agua y mezclar.

**Solución de aluminio (100 ppm) (SL)** - Disolver 8,947 g de cloruro de aluminio en agua y diluir a 1 litro con el mismo solvente. Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10,0 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de aluminio (10 ppm) (SL)** - Disolver una cantidad de nitrato de aluminio, correspondiente a 1,39 g de  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  en agua. Diluir a 100,0 mL con agua, transferir 1,0 mL de la solución obtenida a un matraz aforado de 100,0 mL y completar a volumen con agua. Preparar esta solución inmediatamente antes de su empleo.

**Solución de aluminio (2 ppm) (SL)** - Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de solución de aluminio (200 ppm) (SL) a un matraz

aforado de 100,0 mL, completar a volumen con agua y mezclar.

**Solución de amonio (2,5 ppm) (SL)** - Disolver una cantidad de cloruro de amonio equivalente a 741 mg de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en agua y diluir a 1 litro con el mismo solvente. Diluir 1,0 mL de la solución obtenida a 100,0 mL con agua, inmediatamente antes de su uso.

**Solución de amonio (1 ppm) (SL)** - Inmediatamente antes de su uso, transferir 2,0 mL de solución de amonio (2,5 ppm) (SL) y completar a 5,0 mL con agua.

**Solución de calcio (100 ppm) (SL)** - Disolver una cantidad de carbonato de calcio equivalente a 624 mg de  $\text{CaCO}_3$  en 3,0 mL de ácido acético y diluir a 250,0 mL con agua. Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de calcio (100 ppm) (SL1)** - Disolver una cantidad de carbonato de calcio equivalente a 2,5 g de  $\text{CaCO}_3$  en 12,0 mL de ácido acético y diluir a 1 litro con agua. Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con etanol.

**Solución de calcio (10 ppm) (SL)** - Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1 mL de solución de calcio (100 ppm) (SL) a un matraz aforado de 10 mL, completar a volumen con agua y mezclar.

**Solución de cloruro (50 ppm) (SL)** - Disolver una cantidad de cloruro de sodio equivalente a 824 mg de  $\text{NaCl}$  en agua y diluir a 1000,0 mL con el mismo solvente. Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de cloruro (8 ppm) (SL)** - Disolver una cantidad de cloruro de sodio equivalente a 1,32 g de  $\text{NaCl}$  en agua y diluir a 1 litro con el mismo solvente. Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de cloruro (5 ppm) (SL)** - Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1 mL de solución de cloruro (50 ppm) (SL) a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de fosfato (5 ppm) (SL)** - Disolver una cantidad de fosfato dihidrogenado equivalente a 716 mg de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y diluir a 1 litro con el mismo

solvente. Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100,0 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de hierro (250 ppm) (SL)** - Disolver 4,840 g de cloruro férrico en 100,0 mL de ácido clorhídrico diluido. Inmediatamente antes de su empleo, realizar una dilución 1 en 40 con agua.

**Solución de hierro (20 ppm) (SL)** - Disolver 863,4 mg de sulfato férrico de amonio en agua, agregar 25 mL de ácido sulfúrico 2 M, diluir con agua a 500,0 mL y mezclar. Inmediatamente antes de su empleo, transferir 10 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con agua y mezclar.

**Solución de hierro (1 ppm) (SL)** - Transferir 1,0 mL de la solución de hierro (20 ppm) (SL) a un matraz aforado de 20 mL, completar a volumen con agua y mezclar.

**Solución de magnesio (100 ppm) (SL)** - Disolver una cantidad de sulfato de magnesio equivalente a 1,010 g de  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  en agua y diluir a 100,0 mL con el mismo solvente. Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de magnesio (10 ppm) (SL)** - Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de solución de magnesio (100 ppm) (SL) a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de magnesio (10 ppm) (SL1)** - Disolver 8,365 g de cloruro de magnesio en 1 litro de ácido clorhídrico diluido. Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de mercurio (20 ppm) (SL)** - Disolver una cantidad de cloruro de mercurio equivalente a 135,4 mg de  $\text{HgCl}_2$  en una mezcla de ácido sulfúrico diluido y agua (1:1) y diluir con la misma mezcla a 100,0 mL. Transferir 2,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con la misma mezcla de solventes.

**Solución de níquel (10 ppm) (SL)** - Disolver una cantidad de sulfato de níquel que corresponda a 4,78 g de  $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  en agua y diluir a 1 litro con el mismo solvente. Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de plomo (100 ppm) (SL)** - Disolver una cantidad de nitrato de plomo que corresponda a 400 mg de  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  en agua y diluir a 250,0 mL

con el mismo solvente. Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de plomo (10 ppm) (SL)** - Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de solución de plomo (100 ppm) (SL) a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de plomo (1 ppm) (SL)** - Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de solución de plomo (10 ppm) (SL) a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de plomo (0,1 ppm) (SL)** - Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de solución de plomo (1 ppm) (SL) a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de sulfato (100 ppm) (SL)** - Disolver una cantidad de sulfato de potasio que corresponda a 181 mg de  $K_2SO_4$  en agua y diluir a 100,0 mL con el mismo solvente. Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de esta solución a un

matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de sulfato (10 ppm) (SL)** - Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de solución de sulfato (100 ppm) (SL) a un matraz aforado de 10 mL y completar a volumen con agua.

**Solución de sulfato (10 ppm) (SL1)** - Disolver una cantidad de sulfato de potasio que corresponda a 0,181 g de  $K_2SO_4$  en etanol al 30 % v/v y diluir a 100,0 mL con el mismo solvente. Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con etanol al 30 % v/v.

**Solución de talio (10 ppm) (SL)** - Disolver en una solución de cloruro de sodio de 9 g por litro una cantidad de sulfato de talio equivalente a 123,5 mg de  $Tl_2SO_4$  y completar a 1 litro con el mismo solvente. Transferir 10,0 mL de la solución anterior a un matraz aforado de 100 mL y completar a volumen con el mismo solvente.

# MEDIOS DE CULTIVO Y REACTIVOS PARA ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS

## MEDIOS DE CULTIVO

A continuación, se describen las formulaciones y consideraciones en la preparación de los medios de cultivo, citados en los ensayos microbiológicos de esta Farmacopea.

Los medios de cultivo podrán prepararse utilizando formulaciones comerciales, de acuerdo a las indicaciones del fabricante, o a partir de sus componentes individuales. Si a la formulación se le adiciona un componente (por ejemplo, cloranfenicol al agar Sabouraud), debe demostrarse que la concentración utilizada no afecta los resultados de los porcentajes de recuperación de los microorganismos de interés. Para la esterilización deben emplearse procedimientos validados.

Los medios de cultivo deben cumplir con los ensayos de promoción de crecimiento según se indique en el capítulo correspondiente.

### Medio Fluido de Tioglicolato

L-Cistina	0,50 g
Agar (con menos de 15 % de humedad)	0,75 g
Cloruro de sodio	2,50 g
Glucosa Monohidrato	5,50 g
Extracto de levadura (soluble en agua)	5,00 g
Digerido pancreático de caseína	15,0 g
Tioglicolato de sodio *	0,50 g
Solución de resazurina sódica (0,1 %) recién preparada	1,00 mL
Agua purificada c.s.p.	1.000 mL

\*En caso de reemplazarse por Ácido tioglicólico emplear 0,3 mL.

pH después de la esterilización:  $7,1 \pm 0,2$

Distribuir el medio en recipientes adecuados, de modo que la relación entre la superficie expuesta y la profundidad del medio sea tal que no más de la mitad superior del medio experimente un cambio de color, indicativo de la captación de oxígeno al final del período de incubación.

Si más del tercio superior del medio ha tomado una coloración rosada, el mismo podrá regenerarse una sola vez, calentando los recipientes en un baño de agua o con vapor fluyente, hasta que desaparezca el color rosado. Enfriar rápidamente evitando la entrada de aire no estéril en el recipiente.

La formulación de este medio de cultivo no requiere la generación de una atmósfera anaeróbica para su incubación.

### Caldo Tioglicolato Alternativo

L-Cisteína	0,50 g
Cloruro de sodio	2,50 g
Glucosa monohidrato	5,50 g
Extracto de levadura (soluble en agua).	5,00 g
Digerido pancreático de caseína	15,0 g
Tioglicolato de sodio*	0,50 g
Agua purificada c.s.p.	1.000 mL

\*En caso de reemplazarse por Acido tioglicólico emplear 0,3 mL.

La formulación de este medio de cultivo requiere la generación de una atmósfera anaeróbica para su incubación.

### Caldo Digerido de Caseína-Soja

Digerido pancreático de caseína.	17,0 g
Digerido papaínico de harina de soja	3,00 g
Glucosa monohidrato	2,50 g
Fosfato dibásico de potasio	2,50 g
Cloruro de sodio	5,00 g
Agua purificada c.s.p.	1.000 mL

pH después de la esterilización:  $7,3 \pm 0,2$

Para la preparación filtrar la solución si fuera necesario hasta obtener una solución límpida.

### Agar Digerido de Caseína-Soja

Digerido pancreático de Caseína.	15,0 g
Digerido papaínico de Soja	5,0 g
Cloruro de Sodio	5,0 g
Agar	15,0 g
Agua purificada c.s.p.	1000 mL

pH después de la esterilización:  $7,3 \pm 0,2$

### Agar Papa-Dextrosa

Infusión de papa (de 200 g de papa)	4 g
Agar	15,0 g

Glucosa	20 g
Agua purificada c.s.p.	1000 mL

pH después de la esterilización:  $5,6 \pm 0,2$

Si el pH debe ser ajustado a 3,5 adicionar, aproximadamente, 14 mL de solución de ácido tartárico al 10 % estéril por litro de medio de cultivo fundido y enfriado a 45°C. Una vez adicionado el ácido tartárico no volver a fundir el medio de cultivo.

#### Agar Sabouraud-Dextrosa 4%

Glucosa	40,0 g
Peptona	10 g
Agar	15,0 g
Agua purificada c.s.p.	1000 mL

pH después de la esterilización:  $5,6 \pm 0,2$

#### Agar R2A

Extracto de levadura	0,5 g
Proteasa Peptona	0,5 g
Peptona ácida de caseína	0,5g
Glucosa	0,5 g
Almidón	0,5 g
Piruvato de sodio	0,3 g
Fosfato Dipotásico	0,3 g
Sulfato de magnesio anhidro	0,05 g
Agar	15,0 g
Agua purificada c.s.p.	1.000 mL

pH después de la esterilización:  $7,2 \pm 0,2$

#### Agar de recuento en placa (PCA)

Peptona de caseína	5,00 g
Extracto de levadura	2,50 g
Glucosa	1,00 g
Agar	15,00 g
Agua purificada c.s.p.	1.000 mL

pH después de la esterilización:  $7,2 \pm 0,2$

#### Agar Cetrimida

Digerido pancreático de Gelatina	20,0 g
Cloruro de Magnesio	1,4 g
Sulfato de Potasio	10,0 g
Agar	13,0 g
Bromuro de Cetiltrimetilamonio (cetrimida)	0,3 g
Agua purificada c.s.p.	1000 mL
Aditivo: Glicerina	10 mL

pH después de la esterilización:  $7,2 \pm 0,2$

Disolver los componentes sólidos en agua y agregar la glicerina.

#### Agar Manitol-Salado

Digerido pancreático de Caseína	5,0 g
Digerido péptico de Carne	5,0 g
Extracto de Carne	1,0 g
D-Manitol	10,0 g
Cloruro de Sodio	75,0 g
Agar	15,0 g
Rojo de Fenol	25,0 mg
Agua purificada c.s.p.	1.000 mL

pH después de la esterilización:  $7,4 \pm 0,2$

#### Agar Mac Conkey

Digerido pancreático de Gelatina	17,0 g
Digerido pancreático de Caseína	1,5 g
Digerido péptico de Carne	1,5 g
Lactosa monohidrato	10,0 g
Mezcla de Sales biliares	1,5 g
Cloruro de Sodio	5,0 g
Agar	13,5 g
Rojo neutro	30,0 mg
Cristal violeta	1,0 mg
Agua purificada c.s.p.	1.000 mL

pH después de la esterilización:  $7,1 \pm 0,2$

#### Caldo Mossel para enriquecimiento de enterobacterias.

Digerido pancreático de Gelatina	10,0 g
Glucosa monohidrato	5,0 g
Bilis de buey deshidratada	20,0 g
Fosfato monobásico de Potasio	2,0 g
Fosfato dibásico de Sodio dihidratado	8,0 g
Verde brillante	15,0 mg
Agua purificada c.s.p.	1.000 mL

pH final:  $7,2 \pm 0,2$

Preparar y tratar según indicaciones de etiqueta o disolver y calentar a 100°C durante 30 minutos. Enfriar inmediatamente.

*Nota: este medio de cultivo no resiste la esterilización a 121°C por 15 minutos.*

#### Agar Cristal Violeta - Rojo Neutro - Bilis - Glucosa

Digerido pancreático de gelatina	7,0 g
Extracto de Levadura	3,0 g

Cloruro de Sodio	5,0 g
Glucosa monohidrato	10,0 g
Mezcla de Sales biliares	1,5 g
Rojo neutro	30,0 mg
Cristal violeta	2,0 mg
Agar	13 g
Agua purificada c.s.p.	1.000 mL

pH final:  $7,4 \pm 0,2$

Preparar y tratar según indicaciones de etiqueta. Enfriar el medio a  $45^\circ\text{C}$  y dispensar en placas de Petri inmediatamente.

*Nota: este medio de cultivo no resiste la esterilización.*

#### **Caldo Rappaport - Vassiliadis para enriquecimiento de *Salmonella***

Peptona de Soja	4,5 g
Cloruro de Magnesio hexahidrato	29,0 g
Cloruro de Sodio	8,0 g
Fosfato dibásico de Potasio	0,4 g
Fosfato monobásico de Potasio	0,6 g
Verde de Malaquita	36,0 mg
Agua purificada c.s.p.	1000 mL

pH después de la esterilización:  $5,2 \pm 0,2$

Disolver calentando suavemente. Esterilizar a  $115^\circ\text{C}$  por 15 minutos.

*Nota: este medio de cultivo no resiste la esterilización a  $121^\circ\text{C}$  por 15 minutos.*

#### **Agar Xilosa Lisina Desoxicolato**

Xilosa	3,5 g
L-Lisina	5,0 g
Lactosa monohidrato	7,5 g
Sacarosa	7,5 g
Cloruro de Sodio	5,0 g
Extracto de Levadura	3,0 g
Rojo de Fenol	80,0 mg
Ágar	13,5 g
Tiosulfato de Sodio	6,8 g
Citrato férrico amónico	0,8 g
Desoxicolato de Sodio	2,5 g
Agua purificada c.s.p.	1.000 mL

pH final:  $7,4 \pm 0,2$

Preparar y tratar según indicaciones de etiqueta. Enfriar el medio a  $45^\circ\text{C}$  y dispensar en placas de Petri inmediatamente.

*Nota: este medio de cultivo no resiste la esterilización.*

#### **Medio Reforzado para Clostridios**

Extracto de Carne	10,0 g
Peptona	10,0-g
Extracto de Levadura	3,0 g
Almidón soluble	1,0 g
Glucosa monohidrato	5,0 g
Clorhidrato de Cisteína	0,5 g
Cloruro de Sodio	5,0 g
Acetato de Sodio	3,0 g
Agar	0,5 g
Agua purificada c.s.p.	1.000 mL

pH después de la esterilización:  $6,8 \pm 0,2$

Hidratar el medio y disolver calentando hasta ebullición revolviendo hasta disolución completa. Esterilizar en autoclave usando un ciclo validado.

#### **Agar Columbia con Gentamicina**

Digerido pancreático de Caseína	10,0 g
Digerido péptico de Carne	5,0 g
Digerido pancreático de Corazón	3,0 g
Extracto de Levadura	5,0 g
Almidón de maíz	1,0 g
Cloruro de Sodio	5,0 g
Agar	15,0 g
Agua purificada c.s.p.	1000 mL

pH después de la esterilización:  $7,3 \pm 0,2$

Agregar, cuando sea necesario, sulfato de gentamicina correspondiente a 20 mg de gentamicina base al medio de cultivo esterilizado y verter en placas de Petri.

#### **Ágar Sulfito-Polimixina-Sulfadiazina**

Peptona de Caseína	15,0 g
Extracto de Levadura	10,0 g
Citrato férrico	0,5 g
Sulfito de Sodio	0,5 g
Polimixina B sulfato	10,0 mg
Sulfadiazina sódica	0,12 g
Ágar	13,9 g
Agua purificada c.s.p.	1.000 mL

pH después de la esterilización:  $7,0 \pm 0,2$

#### **Caldo Sabouraud Dextrosa**

Glucosa	20,0 g
Digerido pancreático de Caseína	5,0 g
Digerido péptico de Carne	5,0 g

Agua purificada c.s.p. 1.000 mL  
pH después de la esterilización:  $5,6 \pm 0,2$

### **LIQUIDOS DE DILUCION Y LAVADO PARA ENSAYOS DE ESTERILIDAD**

A continuación se describen las formulaciones y consideraciones en la preparación de las soluciones diluyentes y de lavado, citadas en los ensayos de esterilidad de esta Farmacopea.

Para la preparación de las mismas, filtrar o centrifugar si fuera necesario para obtener una solución límpida. Envasar en recipientes apropiados y esterilizar utilizando un procedimiento validado.

#### **Solución A**

Peptona de carne 1,00 g  
Agua purificada c.s.p. 1.000 mL

pH después de la esterilización:  $7,1 \pm 0,2$

#### **Solución D**

Peptona de carne 1,00 g  
Agua purificada c.s.p. 1.000 mL  
Polisorbato 80 1 ml

pH después de la esterilización  $7,1 \pm 0,2$

#### **Solución K**

Peptona de carne 5,00 g  
Extracto de carne 3,00 g  
Polisorbato 80 1 ml  
Agua purificada c.s.p. 1.000 mL

pH después de la esterilización:  $6,9 \pm 0,2$

### **SOLUCIONES REGULADORAS, Y MEZCLA ESTÉRIL DE VASELINA Y PARAFINA**

#### **Solución reguladora de fosfato pH 7,2**

Transferir 34 g de fosfato monobásico de potasio a un matraz aforado de 1 litro y disolver en aproximadamente 500 mL de agua. Agregar aproximadamente 175 mL de hidróxido de sodio (SR) para ajustar a  $\text{pH } 7,2 \pm 0,1$ , completar a volumen con agua y mezclar. Almacenar en un ambiente refrigerado. Al momento del uso, diluir esta solución con agua en una proporción de 1 en 800 y esterilizar en autoclave usando un ciclo validado.

#### **Solución reguladora de Cloruro de Sodio - Peptona de pH 7,0**

Fosfato monobásico de Potasio 3,6 g  
Fosfato dibásico de Sodio dihidrato 7,2 g

Cloruro de Sodio 4,3 g  
Peptona (de Carne o Caseína) 5,0 g  
Agua purificada c.s.p. 1.000 mL

#### **Mezcla estéril de Vaselina y Parafina**

Parafina 250,0 g  
Vaselina 750,0 g

Fundir la parafina conjuntamente con la vaselina, mezclar bien, dispensar en envases apropiados y esterilizar en estufa a  $150^\circ\text{C}$  durante 1 hora o en autoclave a  $121^\circ\text{C}$ , 1,1 atm de presión, durante 1 hora; en este último caso, después de la esterilización colocar en estufa de secado a  $110^\circ\text{C}$  para eliminar el agua atrapada.







República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** PRIMER SUPLEMENTO SEPTIMA EDICIÓN FARMACOPEA ARGENTINA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 393 pagina/s.